

postgraduální nefrologie

číslo 3

nezávislý informační bulletin | ročník XVII | září 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., FCMA
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., FEBTM
Klinika nefrologie TC IKEM, Praha

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

- 3** Nové možnosti farmakoterapie srdečního selhání u pacientů s chronickým onemocněním ledvin
Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., FASN, FERA

NÁZOR HOSTA

- 11** Pacient s chronickým onemocněním ledvin z pohledu nutričního terapeuta VFN v Praze
Mgr. Miroslava Matějková; Mgr. Kristýna Čmerdová

ČLÁNKY S KOMENTÁŘEM

- 15** Presymptomatický screening intrakraniálních aneurysmat u pacientů s autozomálně dominantní polycystickou chorobou ledvin
Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.
- 17** Může suplementace rezistentním škrobem snížit koncentrace biomarkerů inflamace a oxidačního stresu a koncentrace uremických toxinů?
Prof. MUDr. Sylvie Opatrná, Ph.D.
- 20** Vliv systolického a diastolického krevního tlaku na kardiovaskulární výsledné ukazatele
Doc. MUDr. Věra Čertíková Chábová, Ph.D.
- 23** Odlišná přítomnost genetických rizikových faktorů a manifestace u atypického a sekundárního hemolyticko-uremického syndromu
Doc. MUDr. Alena Paříková, Ph.D.
- 27** Doba strávená na dialýze negativně ovlivňuje přežití příjemců transplantované ledviny
Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.
- 29** Rituximab v léčbě membranózní nefropatie – je čas změnit doporučení?
MUDr. Zdenka Hrušková, Ph.D.; prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., FASN, FERA
- 32** Rozdílná prognóza pacientů s non-proteinurickým versus proteinurickým diabetickým onemocněním ledvin: data z Japonského národního registru biopsie ledvin
Prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, FERA; MUDr. Karolína Krátká, Ph.D.
- 36** Krvácivé komplikace po pediatrické biopsii ledvin – systematický přehledový článek a metaanalýza
MUDr. Karolína Krátká, Ph.D.; prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, FERA

KAZUISTIKY

- 39** Akutní poškození ledvin u pacienta s hepatitidou E
MUDr. Petr Bruch; MUDr. Karolína Krátká, Ph.D.; MUDr. Klára Bloková; prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, FERA

PACIENT S ONEMOCNĚNÍM LEDVIN V ORDINACI AMBULANTNÍHO SPECIALISTY

- 43** Příprava diabetika 1. typu k transplantaci ledviny
Prof. MUDr. František Saudek, DrSc.

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.

Nové možnosti farmakoterapie srdečního selhání u pacientů s chronickým onemocněním ledvin

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

Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze

SOUHRN

Nedávné pokroky v léčbě snižují mortalitu a zvyšují kvalitu života pacientů s chronickým srdečním selháním. Chronické onemocnění ledvin (CKD) je u pacientů se srdečním selháním časté, doklady pro účinnost léčby srdečního selhání u pacientů s CKD 4–5 jsou ale nedostatečné, protože tito pacienti nebyli zařazováni do uskutečněných randomizovaných kontrolovaných studií. U pacientů se srdečním selháním a CKD 1–3 jsou léčebné intervence přinejmenším stejně účinné jako u pacientů s normální renální funkcí, v některých případech mohou mít i příznivý vliv na progresi chronické renální insuficience, problémem ale může být kontrola převodnění a hyperkalemie.

KLÍČOVÁ SLOVA: dapagliflozin – ejekční frakce – chronické onemocnění ledvin – inhibitor SGLT2 – natriuretické peptidy – sakubitritil/valsartan – srdeční selhání

Klasifikace srdečního selhání

Chronické srdeční selhání bylo tradičně rozdělováno na *systolické* a *diastolické*. U systolického srdečního selhání dochází v důsledku primárního poškození myocytů (ischemie s apoptózou, aktivace zánětu, oxidační stres a neurohumorální mechanismy) k remodelaci srdečního svalu (a náhradě části svalové tkáně vazivem) s následným snížením ejekční frakce, zvýšeným rizikem závažných arytmií a s centralizací oběhu s poruchou renální perfuze (kardiorenální syndrom 2. typu). Diastolické srdeční selhání je charakterizováno zejména zvýšenou tuhostí stěny levé komory (často s koncentrickou hypertrofií levé komory) a poruchou jejího plnění s normálním objemem levé komory na konci diastoly, ale s vyšším end-diastolickým tlakem v levé komoře.

Doporučení Evropské kardiologické společnosti (ESC) pro léčbu chronického srdečního selhání^{3,4} rozděluje chronické srdeční selhání *dle ejekční frakce do tří základních skupin*: 1. srdeční selhání se zachovanou ejekční frakcí ($\geq 50\%$, HFpEF, dříve diastolické srdeční selhání), 2. srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí ($< 40\%$, HFrEF, dříve systolické srdeční selhání) a 3. srdeční selhání s ejekční frakcí ve středním rozmezí ($40\text{--}49\%$, HFmrEF). U pacientů s ejekční frakcí $\geq 40\%$ je pro diagnózu srdečního selhání potřebný průkaz zvýšené sérové koncentrace natriuretických peptidů a buď morfologické poškození srdce (hypertrofie

levé komory nebo rozšíření levé síně), nebo diastolická dysfunkce.

Doporučení Evropské kardiologické společnosti (European Society of Cardiology, ESC) konstatuje, že symptomatologie, diagnostika i léčba chronického srdečního selhání je ovlivněna přidruženými onemocněními, např. také chronickým onemocněním ledvin a retencí sodíku a vody z jiných příčin.

Pacienti se srdečním selháním se zachovanou ejekční frakcí jsou ve srovnání s pacienty se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí starší, více obézní, častěji jde o ženy, mají častěji hypertenzi a fibrilaci síní a méně často ischemickou chorobu srdeční.^{5–7} Mezi pacienty se srdečním selháním v průběhu posledních desetiletí *stoupá podíl pacientů se zachovanou ejekční frakcí*.

Pacienti se zachovanou ejekční frakcí mají nižší mortalitu. Roční mortalita je $8,8\%$ u pacientů se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí a $6,3\%$ u pacientů se srdečním selháním a zachovanou ejekční frakcí.^{6,7} *Zatímco prognóza pacientů se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí se v průběhu posledních desetiletí zlepšila, prognóza pacientů se srdečním selháním se zachovanou ejekční frakcí zůstává stejná.*⁵ Mortalita je u pacientů se srdečním selháním se zachovanou ejekční frakcí asociována s nižším indexem tělesné hmotnosti (BMI) a fibrilací síní.⁷

Farmakoterapie srdečního selhání

Na základě uskutečněných randomizovaných kontrolovaných studií existují velmi dobré důkazy o tom, že *inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI), betablokátory a blokátory mineralokortikoidních receptorů* příznivě ovlivňují prognózu pacientů se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí.^{3,4}

U pacientů se srdečním selháním se zachovanou ejekční frakcí je v současnosti léčba symptomatická, zaměřená na úlevu od symptomů způsobených městnáním (diuretiky) a na ovlivnění kardiovaskulárních i nekardiovaskulárních přidružených onemocnění.

V tomto přehledu se dále soustředím zejména na současné postavení dvou nových léčebných postupů, které podstatným způsobem mění nebo mohou změnit přístup k léčbě pacientů se srdečním selháním (inhibitorů neprilysinu a inhibitorů kotransportu sodíku a glukózy [SGLT2]), a dále na rozdíly v léčbě srdečního selhání u pacientů s normální a sníženou renální funkcí.

Inhibice receptoru pro angiotenzin a inhibitor neprilysinu v léčbě srdečního selhání

V reakci na objemové a tlakové přetížení produkuje srdce *natriuretické peptidy*,⁸ které navozují natriurézu a periferní vazodilataci. Natriuretické peptidy (a také např. rekombinantní lidský natriuretický peptid typu B [BNP] nesiritid) aktivují cyklický guanosinmonofosfát (cGMP) a proteinkinázu G a inhibují vývoj hypertrofie levé komory srdeční.⁹

U pacientů se srdečním selháním jsou zvýšené sérové koncentrace N-terminálního fragmentu natriuretického propetidu typu B (NT-proBNP), které jako marker objemového přetížení levé komory negativně korelují s prognózou pacientů. U pacientů s CKD jsou koncentrace NT-proBNP zvýšeny, stále ale existuje vztah mezi sérovou koncentrací NT-proBNP a prognózou pacientů.¹⁰ U pacientů se srdečním selháním se rozvíjí *rezistence k renálnímu účinku natriuretických peptidů*, která je způsobena sníženou expresí renálních receptorů pro natriuretické peptidy, jejich zrychlenou degradací, zvýšenou aktivitou neutrální endopeptidázy (neprilysinu) a současně zvýšenou degradací jejich intracelulárního druhého posla cGMP.¹¹ K renální rezistenci na natriuretické peptidy také přispívá zvýšená sympatická renální aktivita a zvýšená aktivita systému renin-angiotenzin. Chronické onemocnění ledvin je podobně jako srdeční selhání také spojeno s renální rezistencí na účinek natriuretických peptidů.

Sakubitridil je *inhibitor neprilysinu*, který blokuje degradaci natriuretických peptidů a některých dalších vazodilatačních substancí, např. substance P, bradykininu a adrenomedulinu, ale také např. peptidu 1 podobného glukagonu (GLP-1) s následným poklesem glykemie a koncentrace glykovaného hemoglobinu.^{12,13}

Sakubitridil v kombinaci s blokátorem receptoru AT₁ pro angiotenzin II valsartanem (angiotensin receptor neprilysin inhibitor, ARNI) významně snížil ve studii PARADIGM-HF u 8 436 pacientů s chronickým srdeč-

ním selháním NYHA třídy II–IV, zvýšenými hodnotami NT-proBNP a *ejekční frakcí nižší než 40 %* ve srovnání s enalapilem primární cílový ukazatel (mortalitu z kardiovaskulárních příčin nebo hospitalizace pro srdeční selhání) o 20 %, celkovou mortalitu o 16 %, mortalitu z kardiovaskulárních příčin o 20 % a riziko hospitalizace pro srdeční selhání o 21 %.^{14,15} Pacienti léčení sakubitridil/valsartanem měli ve srovnání s pacienty léčenými enalapilem vyšší hodnoty BNP a cGMP, ale nižší koncentrace NT-proBNP a troponinu T.¹⁶ Sakubitridil/valsartan snížil také riziko náhlé smrti a progresu srdečního selhání.¹⁷

Sakubitridil/valsartan byl velmi dobře tolerován, pacienti léčení sakubitridil/valsartanem měli sice častěji hypotenzi a nezávažný angioedém, ale méně často poškození funkce ledvin, hyperkalemii a kašel. Sakubitridil/valsartan však v této studii nesnížil riziko terminálního selhání ledvin (ESRD) nebo 50% poklesu odhadované glomerulární filtrace (eGFR) nebo poklesu odhadované glomerulární filtrace $> 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

Dle doporučení Evropské kardiologické společnosti z roku 2016³ by měli být sakubitridil/valsartanem léčení pacienti se srdečním selháním a sníženou ejekční frakcí, kteří zůstávají symptomatictí, a pacienti s ejekční frakcí nižší než 35 % při léčbě inhibitorem angiotenzin konvertujícího enzymu nebo blokátorem receptoru AT₁ pro angiotenzin II, betablokátorem a inhibitorem mineralokortikoidních receptorů. U těchto pacientů má být inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu nebo blokátor receptoru AT₁ pro angiotenzin II nahrazen sakubitridil/valsartanem.

Sakubitridil/valsartan byl také srovnáván s valsartanem u pacientů se srdečním selháním se zachovanou ejekční frakcí ($> 45 \%$), zvýšenou sérovou koncentrací natriuretických peptidů a strukturálním onemocněním srdce (studie PARAGON-HF).¹⁸ Primární složený cílový ukazatel zahrnoval mortalitu z kardiovaskulárních příčin a hospitalizace pro srdeční selhání. Z 4 822 pacientů randomizovaných do této studie jich mělo 30 % odhadovanou glomerulární filtraci v rozmezí $45\text{--}60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ a 18 % nižší než $45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.¹⁹ V této studii sakubitridil/valsartan *nesnížil významně primární kompozitní cílový ukazatel*, snížení počtu hospitalizací pro srdeční selhání o 15 % bylo na hranici statistické významnosti.²⁰ V podskupině pacientů s nižší než střední ejekční frakcí byl efekt sakubitridil/valsartanu na primární kompozitní cílový ukazatel statisticky významný, což jistě povede k diskusi o tom, zda jsou současné hranice v úrovni ejekční frakce mezi oběma základními typy srdečního selhání (se sníženou a zachovanou ejekční frakcí) stanoveny optimálně. U pacientů léčených sakubitridil/valsartanem však došlo významně častěji ke zlepšení třídy srdečního selhání NYHA a významně méně často ke zhoršení renální funkce. Pacienti léčení sakubitridil/valsartanem také udávali významně vyšší kvalitu života.

Dle současných doporučení⁴ je sakubitridil/valsartan indikován jako náhrada inhibitoru angiotenzin konvertujícího

enzymu nebo blokátoru receptoru AT₁ pro angiotenzin II s cílem snížit riziko hospitalizací pro srdeční selhání nebo mortalitu u pacientů se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí, kteří jsou stále symptomatictí přes optimální léčbu ACEI, betablokátořem a inhibitory mineralokortikoidních receptorů. Postavení sakubitril/valsartanu v léčbě pacientů s ejekční frakcí ve středním rozmezí a u pacientů se srdečním selháním se zachovanou ejekční frakcí zatím zůstává nejasné.

Inhibitory SGLT2 v léčbě srdečního selhání

Inhibitory kotransportu sodíku a glukózy v proximálním tubulu (SGLT2) snižují zpětnou resorpci glukózy, zvyšují glykosurii, a tím snižují u pacientů s diabetem 2. typu (včetně pacientů s CKD 2–3a) zvýšenou glykémii a koncentraci glykovaného hemoglobinu.²¹ Empagliflozin navíc snižuje pravděpodobně zejména v důsledku jeho natriuretického a diuretického účinku krevní tlak, aniž by současně zvyšoval tepovou frekvenci,²² a má příznivý vliv na arteriální elasticitu a vaskulární rezistenci, viscerální adipozitu, urikemii a albuminurii.²³ Empagliflozin zvyšuje sérové koncentrace LDL- i HDL-cholesterolu a jeho nejčastějším nežádoucím účinkem jsou infekce močových cest a genitálu.

V randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii EMPA-REG OUTCOME²⁴ byl sledován vliv *empagliflozinu* ve srovnání s běžnou terapií na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu z kardiovaskulárních příčin u 7 028 pacientů s diabetem 2. typu a vysokým kardiovaskulárním rizikem (všichni pacienti již měli kardiovaskulární onemocnění, 75 % z nich mělo ischemickou chorobu srdeční, 46 % mělo v anamnéze infarkt myokardu, 24 % bylo po aortokoronárním bypassu, 22 % mělo v anamnéze cévní mozkovou příhodu a 10 % pacientů mělo srdeční selhání, 26 % pacientů mělo eGFR 30–59 ml/min/1,73 m², tedy CKD 3, 29 % pacientů mělo mikroalbuminurii a 11 % proteinurii). Testovaná populace tedy zahrnovala pacienty s vyšším renálním rizikem. Pacienti byli současně léčeni další doporučenou standardní léčbou (inhibicí systému renin-angiotenzin, betablokátořem, diuretiky).

Empagliflozin snížil primární cílový ukazatel (kompozit úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatálního infarktu myokardu a nefatální cévní mozkové příhody) o 14 %, mortalitu z kardiovaskulárních příčin o 38 %, celkovou mortalitu o 32 % a hospitalizace pro srdeční selhání o 35 % ($p = 0,002$). Účinek empagliflozinu na sledované parametry byl srovnatelný u pacientů s normoalbuminurií/mikroalbuminurií a s normální nebo sníženou glomerulární filtrací. Pacienti léčení empagliflozinem měli ve srovnání s pacienty užívajícími placebo lepší kontrolu glykémie, mírně nižší hmotnost, obvod pasu, urikemii a systolický i diastolický tlak bez nárůstu tepové frekvence a mírný vzestup hodnoty LDL-cholesterolu i HDL-cholesterolu.

Příznivý vliv inhibitorů SGLT2 na hospitalizace pro srdeční selhání byl potvrzen i u pacientů s nižším kardiovaskulárním rizikem ve studii CANVAS s *kanagliflo-*

*zinem*²⁵ a DECLARE-TIMI²⁶ s *dapagliflozinem* a ve studii CREDENCE s *kanagliflozinem* u pacientů s chronickým onemocněním ledvin a s vysokým kardiovaskulárním rizikem,^{27,28} tento účinek je pravděpodobně u různých inhibitorů SGLT2 podobný.²⁹

Mechanismus kardioprotektivního účinku gliflozinů není zcela jasný, je pravděpodobně multifaktoriální a do značné míry nezávislý na kontrole glykémie.³⁰ Důležitou roli zřejmě hraje ovlivnění arteriální elasticity, přímý účinek na srdeční funkci, spotřebu kyslíku v myokardu, pokles urikémie i albuminurie, lepší kontrola hmotnosti, potlačení zánětu a oxidačního stresu, viscerální adipozity i krevního tlaku.³¹

Empagliflozin v experimentu snížil nezávisle na přítomnosti diabetu *tuhost stěny levé komory a zlepšil diastolickou funkci selhávajícího srdce*.³² Empagliflozin také u hypertenzních potkanů se srdečním selháním zvýšil v atriích i komorách expresi genů pro natriuretické peptidy, *zlepšil srdeční remodelaci*, normalizoval systolickou dysfunkci a snížil rozsah fibrózy v síních i komorách.³³ Kardioprotektivní účinky inhibitorů SGLT2 také mohou souviset s inhibicí NHE3 (vyměňujícího na membráně sodíkový ion za proton) v ledvinách i srdci.³⁴

Zásadní otázkou je, zda mají glifloziny příznivý vliv na vývoj a progresi srdečního selhání i u *nediabetiků*.³⁵ V současné době probíhá u pacientů se srdečním selháním (i nediabetiků) několik studií s glifloziny: studie EMPEROR-Preserved a EMPEROR-Reduced s empagliflozinem, studie DAPA-HF s dapagliflozinem již skončila.³⁶ Studie DELIVER a DETERMINE se zabývají vlivem dapagliflozinu specificky u pacientů se srdečním selháním se zachovanou, resp. sníženou ejekční frakcí.

Na kongresu European Society of Cardiology v Paříži byly 1. září 2019 prezentovány výsledky studie DAPA-HF. Studie DAPA-HF randomizovala 4 774 pacientů se srdečním selháním a sníženou ejekční frakcí (≤ 40 %), z toho více než polovinu nediabetiků k podávání placebo nebo dapagliflozinu v dávce 10 mg.³⁷ Dapagliflozin snížil výsokce významně – o 26 % ($p < 0,0001$) – výskyt primárního složeného cílového ukazatele (mortalitu z kardiovaskulárních příčin a zhoršení srdečního selhání). Snížení bylo srovnatelné u diabetiků i nediabetiků a otevírá cestu k léčbě srdečního selhání inhibitory SGLT2 u nediabetiků.

Guidelines Evropské kardiologické společnosti pro léčbu srdečního selhání z roku 2016³ doporučovaly empagliflozin u pacientů s diabetem 2. typu *k prevenci a oddálení vzniku srdečního selhání a/nebo k prodloužení života*. Stanovisko expertů Evropské kardiologické společnosti z roku 2019⁴ konstatuje, že u pacientů s diabetem 2. typu a kardiovaskulárním onemocněním nebo ve vysokém riziku kardiovaskulárního onemocnění mohou být použity k prevenci nebo oddálení nástupu srdečního selhání a snížení rizika hospitalizací pro srdeční selhání i kanagliflozin a dapagliflozin. Lze očekávat, že tato doporučení budou po publikaci výsledků studie DAPA-HF dále modifikována.

Další možnosti farmakoterapie srdečního selhání – výhled do budoucna

Porucha struktury a funkce kardiomyocytů souvisí u pacientů se srdečním selháním se zachovanou ejekční frakcí se systémovou aktivací prozánětlivých mechanismů indukovanou chronickými přidruženými onemocněními (např. nadváhou, diabetem, hypertenzí), jejímž důsledkem je zánět drobných koronárních cév s poškozením endotelu se sníženou produkcí oxidu dusnatého (NO), sníženou produkcí jeho intracelulárního mediátoru cyklického GMP a sníženou aktivitou proteinkinázy G v kardiomyocytech, jejímž důsledkem je vývoj hypertrofie levé komory a intersticiální fibrózy se zvýšenou tuhostí stěny levé komory a srdečním selháním.³⁸

V současné době jsou u pacientů se srdečním selháním testovány *inhibitory fosfodiesterázy 5*, která brání degradaci cGMP, *stimulátory a aktivátory solubilní guanylátcyklázy* (*vericiguat, riociguat*), které zvyšují produkci cGMP, a produkci cGMP stimulují také *natriuretické peptidy*, jejich degradaci brání inhibitor neprilysinu sakubitil.

Další možností by mohla být u části pacientů *anticytokinová terapie*, např. inhibitor interleukinu-1 β *canakinumab*.³⁹ Tři sta osmdesát pět z 10 061 pacientů zařazených do studie CANTOS, která sledovala vliv canakinumabu na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu z kardiovaskulárních příčin u pacientů po infarktu myokardu s vyšší hodnotou C-reaktivního proteinu (CRP), prodělalo před zahájením studie hospitalizaci pro srdeční selhání. Zvyšující se dávka canakinumabu byla charakterizována trendem ke sníženému riziku další hospitalizace pro srdeční selhání a mortality související se srdečním selháním. Vliv canakinumabu na srdeční selhání bude jistě nutno ověřit v samostatné studii.

Srdeční selhání je také charakterizováno zvýšenou spotřebou a sníženou produkcí adenosintrifosfátu (ATP) v důsledku poškození mitochondrií. U srdečního selhání jsou nyní testovány *antioxidační peptidy*, které by mohly zlepšit mitochondriální tvorbu ATP (tzv. Szetovy–Schillerovy peptidy, např. *elamipretid*), který stabilizuje elektronový transport v mitochondriích.⁴⁰ Studie s elamipretidem u pacientů s akutním infarktem myokardu s elevací úseku ST (STEMI) s cílem snížit rozsah infarktu však byla neúspěšná.⁴¹

Mezi další možné intervence patří blokování tvorby zkřížených vazeb mezi jednotlivými složkami extracelulární matrix, *modulace intracelulárního kalcia* např. interferencí s ryanodinovým receptorem RyR2 a do budoucna i specifické intervence zaměřené na genovou expresi jednotlivých faktorů hrajících roli např. v progresi fibrózy např. pomocí *inhibitorů micro-RNA* (antagoMiR).^{42–43}

V poslední době jsou v léčbě srdečního selhání také znovu testovány pozitivně inotropní látky. Novější pozitivně inotropní léky, např. *omecamtiv mecarbil*, nevyvolávají na rozdíl od katecholaminů tachykardii a nezvyšují intracelulární koncentrace Ca⁺⁺. Omeamtiv mecarbil je aktuálně studován u pacientů se srdečním selháním ve studii fáze 3 (GALACTIC-HF).^{44–45}

Srdeční selhání u pacientů s chronickým onemocněním ledvin

Stárnutí populace a zvyšující se výskyt hypertenze, diabetu a jiných kardiovaskulárních a renálních rizikových faktorů mají za následek *stále častější současný výskyt chronického srdečního selhání a chronického selhání ledvin*.⁴⁶ Pacienti s chronickým srdečním selháním a pokročilým chronickým selháním ledvin (CKD 3b–5) jsou ve srovnání s pacienty s chronickým srdečním selháním se zachovanou renální funkcí častěji hospitalizováni a mají i vyšší mortalitu. Přesto byli tito pacienti vyřazeni z většiny randomizovaných klinických studií věnovaných léčbě chronického srdečního selhání.⁴⁷

Nedávná konference Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) věnovaná tomuto tématu rozdělila pacienty s chronickým srdečním selháním a CKD do čtyř základních skupin: 1. srdeční selhání se zachovanou ejekční frakcí (HFpEF) u dosud nedialyzovaných pacientů s CKD, 2. srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí (HFrEF) u dosud nedialyzovaných pacientů s CKD, 3. HFpEF u dialyzovaných pacientů, 4. HFrEF u dialyzovaných pacientů a 5. srdeční selhání u pacientů po transplantaci ledviny.⁴⁸

V klinických studiích zaměřených na léčbu srdečního selhání bylo poměrně vysoké zastoupení pacientů s mírně sníženou glomerulární filtrací. Např. ve studiích CHARM s *kandesartanem* bylo přibližně 40 % pacientů s odhadovanou glomerulární filtrací 30–60 ml/min/1,73 m².⁴⁹ Již dříve bylo prokázáno, že snížená renální funkce byla nezávislým prediktorem kardiovaskulární morbidity a mortality z kardiovaskulárních příčin u pacientů se sníženou ejekční frakcí. Data ze studie CHARM (2 680 pacientů) umožnila posoudit vliv renální funkce na prognózu nejen u pacientů se sníženou (< 40 %), ale i se zachovanou (zde definováno jako > 40 %) ejekční frakcí. Do studií byli zařazeni jen pacienti s koncentrací kreatininu v séru < 265 μ mol/l. Podíl pacientů s odhadovanou glomerulární filtrací (výpočet dle MDRD) < 60 ml/min/1,73 m² činil ve všech podskupinách studie přibližně 35 %. Snížená renální funkce a snížená ejekční frakce byly nezávislými prediktory špatné prognózy. *Snížená renální funkce nezávisle predikovala vyšší mortalitu, mortalitu z kardiovaskulárních příčin a hospitalizace pro srdeční selhání u pacientů se srdečním selháním se sníženou i zachovanou ejekční frakcí*. Celková mortalita byla u pacientů s eGFR 45–60 ml/min/1,73 m² ve srovnání s pacienty s normální renální funkcí 1,5× vyšší a u pacientů s eGFR < 45 ml/min/1,73 m² dokonce 1,91× vyšší.

V komunitní kohortě 14 579 pacientů se srdečním selháním se zachovanou ejekční frakcí a 9 762 pacientů se sníženou ejekční frakcí⁵⁰ byla snížená odhadovaná glomerulární filtrace spojena s rostoucí mortalitou a hospitalizacemi pro srdeční selhání. Ve srovnání s pacienty s eGFR 60–89 ml/min/1,73 m² měli pacienti se srdečním selháním se zachovanou ejekční frakcí s eGFR 15–29 ml/min/1,73 m² téměř dvakrát a pacienti s eGFR < 15 ml/min/1,73 m² sedmkrát vyšší mortalitu, u pacientů se sníženou ejekční frakcí byl vliv snížené eGFR na prognózu podobný.

Srdeční selhání je u pacientů s diabetem 2. typu a chronickým onemocněním ledvin častější než u pacientů s diabetem 2. typu a normální renální funkcí. U pacientů s diabetem 2. typu a normální nebo jen mírně sníženou renální funkcí ve studiích EMPA-REG Outcome, CANVAS nebo DECLARE-TIMI bylo pro srdeční selhání hospitalizováno jen 5–10 %, ve studii CREDENCE s podstatně větším zastoupením pacientů se sníženou renální funkcí to bylo 15 % nemocných.²⁹

Rostoucí podíl pacientů se srdečním selháním a sníženou renální funkcí a špatná prognóza těchto pacientů jsou tedy závažným problémem.

Léčba srdečního selhání u pacientů s CKD

Léčba srdečního selhání *inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu a blokátory receptoru AT₁ pro angiotenzin II byla srovnatelně účinná* u pacientů se srdečním selháním (se sníženou i zachovanou ejekční frakcí a chronickým onemocněním ledvin – odhadovanou glomerulární filtrační $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).⁵¹

Analýza studií CHARM podobně ukázala, že kandesartan byl srovnatelně účinný u pacientů se srdečním selháním a s normální nebo sníženou renální funkcí.⁴⁹

Také *inhibice angiotenzinu a neprilysinu* kombinací sakubitrilu a valsartanu byla u pacientů se srdečním selháním a sníženou ejekční frakcí srovnatelně účinná ve studii PARADIGM-HF (do které mohli být zařazeni jen pacienti s $\text{eGFR} > 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) u nemocných s odhadovanou glomerulární filtrační vyšší nebo nižší než $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.¹⁵ Ve studii PARAGON-HF mělo 2 341 (téměř 50 %) pacientů $\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.²⁰ Na rozdíl od celé studované populace snížil sakubitril/valsartan u těchto pacientů primární složený cílový ukazatel (mortalitu z kardiovaskulárních příčin nebo hospitalizace pro srdeční selhání) statisticky významně o 21 %, důvod vyšší účinnosti u pacientů se sníženou renální funkcí není zcela jasný, ale může souviset s vyšším kardiovaskulárním rizikem těchto pacientů.

Vliv inhibitoru SGLT2 kanagliflozinu na renální a kardiovaskulární parametry byl testován ve studii CREDENCE u 4 401 pacientů trpících diabetem 2. typu a chronickým onemocněním ledvin (odhadovanou glomerulární filtrační dle rovnice Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) $30\text{--}90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ a albuminurií – poměrem albumin/kreatinin v moči $300\text{--}5\,000 \text{ mg/g}$) léčených stabilní (maximální tolerovanou) dávkou ACEI nebo blokátoru receptoru AT₁ pro angiotenzin II.²⁷ *Patnáct procent pacientů v této studii mělo srdeční selhání.* Primární cílový ukazatel byl složen z terminálního selhání ledvin (léčba dialýzou alespoň 30 dní, transplantace ledvin nebo $\text{eGFR} < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), zdvojnásobení koncentrace kreatininu v séru trvající alespoň 30 dní nebo úmrtí z kardiovaskulární či renální příčiny. Sekundárními cílovými ukazateli byly mj. kompozit mortality z kardiovaskulárních příčin a hospitalizace pro srdeční selhání, kompozit úmrtí z kardiovaskulárních příčin, infarktu myokardu

a cévní mozkové příhody; hospitalizace pro srdeční selhání.

Výskyt *primárního složeného cílového ukazatele* byl o 30 % nižší u pacientů léčených kanagliflozinem než u pacientů léčených placebem (43,2 vs. 61,2 na 1 000 pacientoroků). Pacienti léčení kanagliflozinem měli také nižší riziko několika sekundárních cílových ukazatelů, např. kompozitu úmrtí z kardiovaskulárních příčin a hospitalizace pro srdeční selhání (relativní riziko 0,69, $p < 0,001$), hospitalizace pro srdeční selhání (relativní riziko 0,61, $p < 0,001$) a kompozitu úmrtí z kardiovaskulárních příčin, infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody (relativní riziko 0,80, $p = 0,01$). Kardiovaskulární (stejně jako renální) účinky kanagliflozinu byly konzistentní ve sledovaných podskupinách. Mortalitu z kardiovaskulárních příčin snížil kanagliflozin ve srovnání s placebem o 22 % ($p = 0,05$).

Studie CREDENCE jednoznačně prokázala nejen renoprotektivní vliv kanagliflozinu u pacientů s diabetickým onemocněním ledvin na podkladě diabetu 2. typu, ale i vliv kanagliflozinu na kardiovaskulární morbiditu (např. hospitalizace pro srdeční selhání) i mortalitu z kardiovaskulárních příčin. Kanagliflozin byl tedy kardioprotektivní i u pacientů se sníženou eGFR .

Sekundární analýza studie CREDENCE²⁸ ukázala, že i u pacientů s chronickým onemocněním ledvin kanagliflozin jak v primární, tak v sekundární prevenci srovnatelným způsobem významně snížil výskyt závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod, mortalitu z kardiovaskulárních příčin i hospitalizace pro srdeční selhání.

Ultrafiltrace u pacientů se srdečním selháním a CKD

U pacientů s pokročilou renální insuficiencí a srdečním selháním může být pro zmírnění plicní kongesce a dušnosti léčba diuretiky nedostatečně účinná a jedinou možností může představovat *intermitentní přístrojová ultrafiltrace*.⁵² Místo přístrojové ultrafiltrace v léčbě srdečního selhání ale stále není jasné. Ultrafiltrace je často spojena s aktivací systému renin-angiotenzin-aldosteron a s vývojem rezistence na diuretika, zhoršením renální funkce,⁵³ hypokalemií a hypomagnezemií. Zásadním problémem je trvání účinku přístrojové ultrafiltrace. I když některé studie naznačují, že jednorázová přístrojová ultrafiltrace u pacienta s akutním zhoršením chronického srdečního selhání může být spojena s dlouhodobým vlivem a nižším rizikem rehospitalizací pro srdeční selhání,⁵⁴ nedávná randomizovaná kontrolovaná studie neprokázala rozdíl v prognóze mezi pacienty léčenými pro akutní zhoršení srdečního selhání přístrojovou ultrafiltrací a pacienty léčenými diuretiky.⁵⁵ *Srdeční selhání rezistentní k diuretikům může být indikací k chronické dialyzační léčbě* u pacientů s pokročilou, ale ne ještě terminální renální insuficiencí (kardiorenálním syndromem 2. typu).⁵⁶

Dostupná data není snadné jednoznačně interpretovat. Je zřejmé, že do budoucna bude nutné lépe definovat parametry, podle kterých by bylo možné pacienty pro přístro-

jovou ultrafiltraci vybrat, lépe definovat ultrafiltrační volem, dobu ultrafiltrace, ev. frekvenci jejího opakování.^{57,58}

Hyperkalemie a léčba srdečního selhání u pacientů s CKD

Hyperkalemie může u pacientů s pokročilou renální insuficiencí zásadně *limitovat možnosti léčby srdečního selhání* (ACEI, blokátory receptoru AT₁ pro angiotenzin II, inhibitory mineralokortikoidních receptorů nebo ARNI).

Riziko hyperkalemie je také jedním z hlavních důvodů, proč nejsou pacienti s CKD 4 zařazováni do randomizovaných studií zahrnujících nemocné s chronickým srdečním selháním.⁴⁷

Hyperkalemie > 5,5 mmol/l se vyskytuje poměrně často i u pacientů se zachovanou renální funkcí (např. ve studii PARADIGM-HF to bylo jak ve větvi se sakubitri/valsartanem, tak ve větvi s enalapriem zhruba u 17 % pacientů, hyperkalemie > 6 mmol/l se vyskytovala významně častěji u pacientů užívajících enalapril než u pacientů léčených sakubitri/valsartanem – 5,6 % vs. 4,3 %, $p = 0,007$).¹⁵

Pacienti se srdečním selháním mají vzhledem k relativně časté koincidenci s chronickým onemocněním ledvin a při užívání inhibitorů systému renin-angiotenzin-aldosteron a betablokátorů *zvýšené riziko hyperkalemie*, které přispívá ke *zvýšenému riziku vzniku arytmií a nepřetržitě ovlivňuje prognózu těchto nemocných*. Ve studii RALES⁵⁹ dosahovala koncentrace kalia v séru > 5,5 mmol/l na začátku studie u 6 % pacientů s eGFR > 60 ml/min/1,73 m² a u 8,5 % s eGFR < 60 ml/min/1,73 m², při léčbě spironolaktonem ale mělo kalemii > 5,5 mmol/l již 15,4 % pacientů s eGFR > 60 ml/min/1,73 m² a 25,6 % pacientů s eGFR < 60 ml/min/1,73 m².⁶⁰

U 5 848 pacientů ze *švédského registru srdečního selhání* (SwedeHF)⁶¹ se hyperkalemie (> 5,0 mmol/l) vyskytla během ročního sledování alespoň jednou u 24,4 % pacientů a středně závažná nebo závažná hyperkalemie (> 5,5 mmol/l) u 10,2 % pacientů. Riziko hyperkalemie rostlo s poklesem eGFR a u pacientů s eGFR 30–44 ml/min/1,73 m² bylo 2,7krát a u pacientů s eGFR 15–30 ml/min/1,73 m² 4,1krát vyšší než u pacientů s eGFR vyšší než 90 ml/min/1,73 m². U pacientů se srdečním

selháním se zachovanou ejekční frakcí měli nemocní s hyperkalemií 4,97krát vyšší mortalitu, u pacientů se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí to bylo jen 3,62krát.

Čtyři tisíce šest set sedmdesát jedna (55,6 %) pacientů zařazených do studie PARADIGM-HF užívalo inhibitor mineralokortikoidních receptorů, závažná hyperkalemie (> 6 mmol/l) se objevila u více pacientů léčených enalapriem než u pacientů léčených sakubitri/valsartanem (3,1 % vs. 2,2 %, $p = 0,02$).⁶² Sakubitri/valsartan tak snižuje riziko těžké hyperkalemie, které hrozí u pacientů léčených současně ACEI a inhibitorem mineralokortikoidních receptorů.

Nové léky – *patiromer a cyklosilikát sodíku a zirkonia* – jsou dobře tolerovány, mohou být užívány u pacientů v riziku hyperkalemie dlouhodobě a umožňují těmto pacientům užívat v přiměřené dávce inhibitory systému renin-angiotenzin, které by jinak netolerovali.⁶³

Ve studii AMETHYST-DN byl sledován vliv patiromeru na kalemii u 306 pacientů s diabetickým onemocněním ledvin, eGFR 15–60 ml/min/1,73 m², a s kalemii > 5 mmol/l užívajících stabilní dávku inhibitorů systému renin-angiotenzin-aldosteron.⁶⁴ V závislosti na dávce patiromeru došlo u léčených pacientů k poklesu kalemie čtyři týdny po zahájení léčby o 0,35–0,97 mmol/l. V podskupině 105 pacientů se *srdečním selháním* byla při kontrolách mezi 12. a 52. týdnem koncentrace kalia v séru v normálním rozmezí u 88 % pacientů se vstupně mírnou (> 5–5,5 mmol/l) a 73 % pacientů se vstupně středně závažnou (> 5,5–6 mmol/l) hyperkalemií.⁶⁵

Závěr

Chronické onemocnění ledvin je u pacientů se srdečním selháním časté. Léčebné intervence jsou u pacientů s chronickým onemocněním ledvin stejně účinné jako u pacientů s normální renální funkcí, problémem ale může být kontrola převodnění a hyperkalemie. Nové léky, které procházejí klinickými studiemi u pacientů se srdečním selháním, představují velkou naději i pro podskupinu pacientů se srdečním selháním, kteří současně trpí chronickým onemocněním ledvin.

LITERATURA

- McMurray JJ. Systolic heart failure. N Engl J Med 2010;362:228–238.
- Aurigemma GP, Gaasch WH. Diastolic heart failure. N Engl J Med 2004;351:1097–1105.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force of the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur J Heart Fail 2016;18:891–975.
- Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD, et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patients management. An expert consensus meeting report of The Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail 2019, May 26. doi: 10.1002/ehfj.1531 (epub ahead of print).
- Owan TE, Hodge DO, Herges RM, et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med 2006;355:251–259.
- Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC): The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. Eur Heart J 2012;33:1750–1757.
- Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. Eur J Heart Fail 2017;19:1574–1585.
- Molkentin JD. A friend within the heart: natriuretic peptide receptor signaling. J Clin Invest 2003;111:1275–1277.
- Keating GM, Goa KL. Nesiritide: a review of its use in acute decompensated heart failure. Drugs 2003;63:47–70.

10. Anwaruddin S, Lloyd-Jones DM, Baggish A, et al. Renal function, congestive heart failure, and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide measurement: results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:91–97.
11. Charloux A, Piquard F, Doutreleau S, et al. Mechanisms of renal responsiveness to ANP in heart failure. *Eur J Clin Invest* 2003;33:769–778.
12. McMurray JJ. Neprilysin inhibition to treat heart failure: a tale of science, serendipity, and second chances. *Eur J Heart Fail* 2015;17:242–247.
13. Singh JSS, Burrell LM, Cherif M, et al. Sacubitril/valsartan: beyond natriuretic peptides. *Heart* 2017;103:1569–1577.
14. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Dual angiotensin receptor and neprilysin inhibition as an alternative to angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with chronic systolic heart failure: rationale for and design of the Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure trial (PARADIGM-HF). *Eur J Heart Fail* 2013;15:1062–1073.
15. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993–1004.
16. Packer M, McMurray JJ, Desai AS, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. *Circulation* 2015;131:54–61.
17. Desai AS, McMurray JJ, Packer M, et al. Effect of the angiotensin-receptor-neprilysin inhibitor LCZ696 compared with enalapril on mode of death in heart failure patients. *Eur Heart J* 2015;36:1990–1997.
18. Solomon SD, Rizkala AR, Gong J, et al. Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibition in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Rationale and Design of the PARAGON-HF Trial. *JACC Heart Fail* 2017;5:471–482.
19. Solomon SD, Rizkala AR, Lefkowitz MP, et al. Baseline Characteristics of Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction in the PARAGON-HF Trial. *Circ Heart Fail* 2018;11:e004962.
20. Solomon SD, McMurray JJ, Anand IS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2019 Sep 1. doi: 10.1056/NEJMoa1908655.
21. Haring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, et al. Empagliflozin as add-on to metformin plus sulfonylurea in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 2013;36:3396–3404.
22. Tikkanen I, Narko K, Zeller C, et al. Empagliflozin reduces blood pressure in patients with type 2 diabetes and hypertension. *Diabetes Care* 2015;38:420–428.
23. Barnett AH, Mithal A, Manassie J, et al. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:369–384.
24. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117–2128.
25. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644–657.
26. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010;380:347–357.
27. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380:2295–2306.
28. Mahaffey KW, Jardine MJ, Bompont S, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes and chronic kidney disease in primary and secondary cardiovascular prevention groups: results from the randomized CREDENCE trial. *Circulation* 2019, July 11, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042007.
29. Kluger AY, Tecson KM, Lee AY, et al. Class effects of SGLT2 inhibitors on cardiorenal outcomes. *Cardiovasc Diabetol* 2019 Aug 5; 99.doi:10.1186/s12933-019-0903-4.
30. Inzucchi SE, Kosiborod M, Fitchett D, et al. Improvement in cardiovascular outcomes with empagliflozin is independent of glycemic control. *Circulation* 2018;138:1904–1907.
31. Inzucchi SE, Zinman B, Wanner C, et al. SGLT-2 inhibitors and cardiovascular risk: proposed pathways and review of on-going outcome trials. *Diab Vasc Dis Res* 2015;12:90–100.
32. Pabel S, Wagner S, Bollenberg H, et al. Empagliflozin directly improves diastolic function in human heart failure. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1690–1700.
33. Lee HC, Shiou YL, Jhuo SJ, et al. The sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor empagliflozin attenuates cardiac fibrosis and improves ventricular hemodynamics in hypertensive heart failure rats. *Cardiovasc Diabetol* 2019;18:45.
34. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for the treatment of patients with heart failure: proposal of a novel mechanism of action. *JAMA Cardiol* 2017;2:1025–1029.
35. Lytvyn Y, Bjornstad P, Udell JA, et al. Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibition in Heart Failure: Potential Mechanisms, Clinical Applications, and Summary of Clinical Trials. *Circulation* 2017;136:1643–1658.
36. Butler J, Hamo CE, Filippatos G, et al. The potential role and rationale for treatment of heart failure with sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1390–1400.
37. McMurray JJ, DeMets DL, Inzucchi SE, et al. The dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in heart failure (DAPA-HF) trial: baseline characteristic. *Eur J Heart Fail* 2019 Jul 15. doi: 10.1002/ehf.1548.
38. Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:263–271.
39. Everett BM, Cornel JH, Lainscak M, et al. Anti-inflammatory therapy with canakinumab for the prevention of hospitalization for heart failure. *Circulation* 2019;139:1289–1299.
40. Chatfield KC, Sparagna GC, Chau S. Elamipretide improves mitochondrial function in the failing human heart. *JACC Basic Transl Sci* 2019;4:147–157.
41. Gibson CM, Giugliano RP, Kloner RA, et al. EMBRACE STEMI study: a Phase 2a trial to evaluate the safety, tolerability, and efficacy of intravenous MTP-131 on reperfusion injury in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2016;37:1296–1303.
42. Tschöpe C, Birner C, Böhm M, et al. Heart failure with preserved ejection fraction: current management and future strategies: expert opinion on the behalf of the nucleus of the “Heart Failure Working Group” of the German Society of Cardiology (DKG). *Clin Res Cardiol* 2018;107:1–19.
43. Tuttolomondo A, Simonetta I, Pinto A. MicroRNA and receptor mediated signaling pathways as potential targets in heart failure. *Expert Opin Ther Targets* 2016;20:1287–1300.
44. Maack C, Eschenhagen T, Hamdani N, et al. Treatments targeting inotropy. *Eur Heart J* 2018, Oct 8. doi: 10.1093/eurheartj/ehy600.
45. Kaplinsky E, Mallarkey G. Cardiac myosin activators for heart failure therapy: focus on omecamtiv mecarbil. *Drugs in Context* 2018;7:212518.
46. House AA. Management of heart failure in advancing CKD: core curriculum 2018. *Am J Kidney Dis* 2018;72:284–295.
47. Epstein M, Pitt CB. A propitious time for initiating clinical trials in patients with heart failure with reduced ejection fraction and an estimated glomerular filtration rate < 30 ml/min with an mineralocorticoid receptor antagonist and K⁺ binder: “the forbidden fruit”. *Eur Heart J* 2016;37:3130–3134.
48. House AA. Heart failure in chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2019;95:1304–1317.
49. Hillege HL, Nitsch D, Pfeffer MA, et al. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation* 2006;113:671–678.
50. Smith DH, Thorp ML, Gurwitz JH, et al. Chronic kidney disease and outcomes in heart failure with preserved versus reduced ejection fraction: the Cardiovascular Research Network PRESERVE Study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013;6:333–342.
51. Gurwitz JH, Magid DJ, Smith DH, et al. Treatment effectiveness in heart failure with comorbidity: lung disease and kidney disease. *J Am Geriatr Soc* 2017;65:2610–2618.

52. Kazory A. Cardiorenal syndrome: ultrafiltration therapy for heart failure – trials and tribulations. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:1816–1828.
53. Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, et al. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. *N Engl J Med* 2012;367:2296–2304.
54. Marenzi G, Muratori M, Cosentino ER, et al. Continuous ultrafiltration for congestive heart failure: the CUORE trial. *J Card Fail* 2014;20:9–17.
55. Grodin JL, Carter S, Bart BA, et al. Direct comparison of ultrafiltration to pharmacological decongestion in heart failure: a per-protocol analysis of CARRESS-HF. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1148–1156.
56. Canaud B, Leblanc M, Leray-Moragues H, et al. Slow continuous and daily ultrafiltration for refractory congestive heart failure. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13(Suppl 4):51–55.
57. Costanzo MR, Ronco C, Abraham WT, et al. Extracorporeal ultrafiltration for fluid overload in heart failure: current status and prospects for further research. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2428–2445.
58. Costanzo MR, Kazory A. Better late than never: the true results of CARRESS-HF. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1157–1159.
59. Vardeny O, Claggett B, Anand I, et al. Incidence, predictors, and outcomes related to hypo- and hyperkalemia in patients with severe heart failure treated with a mineralocorticoid receptor antagonist. *Circ Heart Fail* 2014;7:573–579.
60. Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351:1296–1305.
61. Savarese G, Xu H, Trevisan M, et al. Incidence, predictors, and outcome associations of dyskalemia in heart failure with preserved, mid-range, and reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail* 2019;7:65–76.
62. Desai AS, Vardeny O, Claggett B, et al. Reduced Risk of Hyperkalemia During Treatment of Heart Failure With Mineralocorticoid Receptor Antagonists by Use of Sacubitril/Valsartan Compared With Enalapril: A Secondary Analysis of the PARADIGM-HF Trial. *JAMA Cardiol* 2017;2:79–85.
63. Sarwar CM, Papadimitriou L, Pitt B, et al. Hyperkalemia in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1575–1589.
64. Bakris GL, Pitt B, Weir MR, et al. Effect of patiromer on serum potassium level in patients with hyperkalemia and diabetic kidney disease: the AMETHYST-DN randomized clinical trial. *JAMA* 2015;314:151–161.
65. Pitt B, Bakris GL, Weir MR, et al. Long-term effects of patiromer for hyperkalemia treatment in patients with mild heart failure and diabetic nephropathy on angiotensin-converting enzymes/angiotensin receptor blockers: results from AMETHYST-DN. *ESC Heart Fail* 2018;5:592–602.

Pacient s chronickým onemocněním ledvin z pohledu nutričního terapeuta VFN v Praze

Mgr. Miroslava Matějková¹; Mgr. Kristýna Čmerdová²

¹ Oddělení nutričních terapeutů VFN v Praze

² III. interní klinika VFN v Praze

SOUHRN

Dietní terapie se zásadně liší u tří základních skupin onemocnění. Péče o pacienty s akutním onemocněním ledvin probíhá za hospitalizace. Do nutriční ambulance přicházejí pacienti s chronickým onemocněním ledvin (CKD), a to jak v rámci dialyzační, tak i konzervativní léčby. Nutriční péče o pacienty s CKD je komplexní, systematická a dlouhodobá. Preventivně i terapeuticky ovlivňuje více faktorů zároveň. Mezi základní mikro- a makroživiny, které jsou středem zájmu nutričního terapeuta, patří: bílkoviny, draslík, fosfor a sodík. Většinou je třeba dietu přizpůsobit dalším přidruženým onemocněním, jako je diabetes mellitus 2. typu, obezita či malnutrice.

Na Klinice nefrologie VFN je pacient k nutriční péči indikován svým nefrologem. Ten zároveň určuje některé parametry diety, jako jsou množství bílkovin, tekutin, draslíku či fosforu. Pacient je také instruován, jak zaznamenat třídní jídelníček do připravené šablony. Tento zápis se po propočtu nutriční terapeutkou stává podkladem pro konzultaci. Změny v jídelníčku jsou s každým pacientem domlouvány individuálně, podle jeho možností a preferencí, což zvyšuje dlouhodobou adherenci k dietě. Nedílnou součástí je i dobrý vzájemný vztah, díky kterému nutriční terapeut od pacienta získá pravdivé informace o dodržování režimu. Na konci konzultace jsou pacientovi předány přehledné edukační materiály. Dále pak probíhají pravidelné kontroly zápisu jídelníčku a individuální nutriční konzultace v rozmezí šesti týdnů.

KLÍČOVÁ SLOVA: dietoterapie – chronické onemocnění ledvin – nízkobílkovinná dieta – nutriční stav

Dieta v predialyzačním období

Dietě v predialyzačním období dominuje omezení příjmu bílkovin, tzv. nízkobílkovinná dieta (NBD) je předmětem diskusí již řadu let. Pozitivní výsledky přinesla metaanalýza autorů Foque a spol. z roku 1992, kde byl prokázán pokles proteinurie, stabilizace metabolického stavu a oddálení zahájení dialyzační léčby až o rok ve srovnání s kontrolní skupinou bez dietní intervence.¹ Výsledky velké randomizované studie Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) z roku 1994 byly nejprve vyhodnoceny tak, že NBD nemá vliv na progresi chronického onemocnění ledvin (CKD), a naopak přináší riziko malnutrice. Pozdější interpretace této studie už ale nejsou tak negativní a přiklání se k pozitivnímu vlivu NBD a k poměrně malému riziku malnutrice při dobré zdravotní péči.² Objevilo se ale i mnoho studií, kde účinek prokázán nebyl.

Velké uplatnění měla nízkobílkovinná dieta před dostupností dialyzační léčby, nemělo by se na ni však zapomínat ani dnes. Snahou je oddálit nutnost zahájení dialyzační léčby, která významně snižuje kvalitu života pacientů. Příjem bílkovin je většinou omezen na 0,6–0,8 g/kg tělesné hmotnosti (TH)/den. Při omezení na 0,6 g/kg TH/den a méně by měla probíhat suplementace ketoanalogů (esenciálních) aminokyselin. Při příjmu bílkovin 0,8 g/kg TH/den lze ketoanalogy využít také. Přísnější diety se využívají pouze u starších pacientů nepřejících si zahájení dialyzační léčby či u velice motivovaných pacientů prospívajících na takové dietě.³ Kromě množství bílkovin je třeba se soustředit i na jejich biologickou hodnotu. Nejvyšší biologickou hodnotu mají bílkoviny při kombinaci vajec s mlékem, brambory či pšenicí ve správném poměru. Z tohoto faktu vychází i známá bramborovo-vaječná dieta, kterou publikovali Reinhold Kluthe a Herbert Quirin

TABULKA 1 Porovnání nízkobílkovinných a běžných potravin

Výrobce	Nízkobílkovinná potravina	B (g/100 g)	Běžná potravina	B (g/100 g)
Zdravý styl	Bezlepkové kaiserky tmavé	2,0	Kaiserka tmavá	10,0
Zdravý styl	Bezlepkové housky hamburgerové	3,0	Veka	9,1
Zdravý styl	Bezlepkový chléb toastový tmavý	1,0	Chléb toastový tmavý	9,3
Bezgluten	Listový čtverec s borůvkovou náplní	0,6	Listový šáteček	4,0
Schär	Sušenka máslová	2,5	Máslové sušenky Club	8,1
Metax	Kuskus nízkobílkovinný	0,2	Kuskus	12,1
Amino	Těstoviny nízkobílkovinné	0,5	Těstoviny	12,5
Jizerka	Směs na tmavý chléb BLP	1,7	Směs na tmavý chléb	11,1
Unimix	Směs bezlepková mouka	1,0	Mouka polohrubá	11,5

v Německu už v roce 1998. Naopak bílkoviny samotné pšenice mají nízkou biologickou hodnotu a zároveň tvoří nezanedbatelnou část bílkovin přijatých v běžné stravě. Proto se příjem pšeničných výrobků omezuje a nahrazuje nízkobílkovinnými produkty. Porovnání běžných a nízkobílkovinných potravin ukazuje **tabulka 1**. Pacient dokáže těmito záměnami snížit příjem bílkovin o 25 g a více. Sortiment nízkobílkovinných potravin, mezi které patří i větší na bezlepkových, se stále rozšiřuje. Dostupnost v běžných obchodech a supermarketech v posledních letech rapidně vzrostla. Cena bohužel zůstává poměrně vysoko, přibližně na trojnásobku ceny běžných potravin ve stejných kategoriích. Nalezneme ale i potraviny, například těstoviny, ve stejné cenové relaci jako ty běžné. O příspěvek na dietní stravování mohou žádat pouze pacienti v hmotné nouzi.

Někteří odborníci se přiklání k vegetariánské dietě, jiní naopak k dietě s regulovanou konzumací masa. Podle mého názoru je třeba volit dietu podle preferencí pacienta, čímž se zlepší dlouhodobá adherence k dietě. To ukázali i Piccoli a spol. ve své studii, kde si pacienti sami vybírali mezi veganskou dietou se suplementací ketoanalogy a běžnou dietou s nízkobílkovinnými potravinami. Efekt obou diet byl srovnatelný.

Příjem sacharidů a tuků neovlivňuje ledvinné funkce přímo, mají spíše vliv na celkový příjem energie. Tučky mají vysoký obsah energie, 1 g představuje 38 kJ, proto je důležité jejich omezování u pacientů s nadváhou a obezitou, naopak u pacientů s malnutricí jejich příjem zvyšujeme. Z důvodu zvýšeného kardiovaskulárního rizika u pacientů s onemocněním ledvin by měl být kladen důraz i na kvalitu přijímaných tuků. Nasycené tučky by měly tvořit maximálně jednu třetinu, vhodným zdrojem nenasycených mastných kyselin jsou ryby a rostlinné oleje kromě palmového, palmojádřového a kokosového tuku. Polysacharidy by měly být hlavním zdrojem energie u zdravého jedince i pacienta s onemocněním ledvin. Měly by tvořit asi 50 % celkového energetického příjmu. Naopak příjem potravin s přidanými cukry, tedy monosacharidy a disacharidy, by měl být omezen na minimum. Větší pozornost sacharidům

věnujeme u pacientů s diabetem a diabetickou nefropatií. Poměrně málo diskutovaným tématem je vláknina, dokonce ani guidelines pro CKD KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) 2012 její doporučený příjem nepopisují. Vláknina se v potravinách často vyskytuje společně s draslíkem. Při přísné restrikci draslíku tak dochází i k nedostatečnému příjmu vlákniny, čímž je pacient připraven o její pozitivní vliv na krevní lipidy, rozvoj aterosklerózy i hodnotu C-reaktivního proteinu (CRP).⁴ Úlohou nutričního terapeuta je proto pacienta edukovat, že i přes obsah draslíku v ovoci a zelenině není žádoucí ho zcela vynechat. Nízký obsah draslíku mají především jablka, hrušky, borůvky, jahody, ledový salát, čekanka, hlávkový salát, čínské zelí či salátové okurky. Pro přípravu salátů se hodí sterilované okurky či hrášek. Obsah draslíku můžeme také vhodně snížit technologickými úpravami. Máčením zeleniny nakrájené na malé kousky se sníží množství draslíku o 30 %. Důležité je však vodu dále nepoužívat. Tímto postupem v kombinaci s vařením dosáhneme snížení obsahu draslíku až o 50 %. Využití této metody je vhodné především při přípravě brambor, ale i jiných druhů zeleniny jako brokolice, květáku, mrkve, zelených fazolek. Pokud vylijeme šťávu z kompotu, dojde ke snížení o 30–50 %, hlubokým zmrazením a rozmrazením asi o 30 %. Nejvíce draslíku odstraníme vařením, proto není vhodné pečení, opékání, smažení či příprava v páře či na grilu.

Fosfor se vyskytuje hlavně v bílkovinných potravinách, proto při nízkobílkovinné dietě dochází přirozeně k jeho restrikci. Dalším významným zdrojem jsou potravinová aditiva (většinou soli fosforu), která se nacházejí v masných výrobcích, instantních produktech, ale i v některých nápojích. Tyto potraviny jsou však většinou nevhodné z více hledisek, z nichž jedním je i vysoký obsah sodíku (soli). Příjem sodíku je třeba regulovat individuálně. Většinou je však u obecné populace i pacientů v predialyzačním stadiu CKD vhodná jeho restrikce. Snížený příjem sodíku podporuje efekt nízkobílkovinné diety na snížení intraglomerulárního tlaku, a tím snížení nároků na glomerulární filtraci. Vhodným řešením může být nahrazení

TABULKA 2 Výsledky studie

	Skupina	M0	M6	M12
eGFR (ml/s/1,73 m ²)	NBDS	0,38 (± 0,19)	0,35 (± 0,20)	0,36 (± 0,20)
	KONS	0,45 (± 0,21)	0,41 (± 0,18)	0,36 (± 0,19)
Urea (mmol/l)	NBDS	16,79 (± 4,09)	17,53 (± 4,80)	16,61 (± 4,06)
	KONS	16,53 (± 5,22)	16,59 (± 4,46)	18,15 (± 6,78)
Kreatinin (μmol/l)	NBDS	277,00 (± 83,89)	303,40 (± 120,72)	304,80 (± 129,06)
	KONS	232,2 (± 88,64)	244,53 (± 79,20)	289,27 (± 12,65)
Albumin (g/l)	NBDS	44,58 (± 2,67)	43,03 (± 67,26)	44,26 (± 2,83)
	KONS	42,96 (± 2,58)	42,75 (± 2,58)	41,83 (± 2,95)
Celková bílkovina (g/l)	NBDS	68,66 (± 7,28)	67,26 (± 6,90)	68,55 (± 6,86)
	KONS	68,92 (± 4,09)	68,07 (± 4,93)	68,75 (± 4,30)

eGFR – odhadovaná glomerulární filtrace; KONS – kontrolní skupina; NBDS – skupina s nízkobílkovinnou dietou

solí bylinkami. Doporučuje se bylinky přidávat čerstvé nebo mražené (např. kopr, petrželku, libeček, oregano, saturejku, estragon, majoránku). Při přípravě pokrmů je třeba mít vždy na paměti přiměřenost množství. Také bylinky totiž obsahují draslík a fosfor.⁵

Lékař určuje vhodný příjem tekutin. V počátečních stádiích je snahou udržet pitný režim na 2–2,5 l, pokud pacient nemá otoky či srdeční selhání. Příjem tekutin se postupně se zhoršováním ledvinových funkcí snižuje, doporučené množství přijatých tekutin pak odpovídá diuréze za 24 hodin + 500 ml. Základ pitného režimu by měla tvořit voda – nejlépe stolní bez obsahu cukru a chemických přídatných látek. Minerální vody lze zařazovat, ale pouze ty, které mají nižší obsah vápníku a sodíku. Mezi vody s vyšším podílem zmiňovaných látek patří např. Šaratice, Vincentka, Zaječická, Poděbradka nebo Hanácká kyselka. Na našem trhu jsou k dostání i různé ochucené vody, nejen minerální, ale i stolní. Každá slazená ochucená voda v sobě obsahuje cukr, který při častém popíjení nápoje může mít za následek zvyšování tělesné hmotnosti. Slazené vody, limonády apod. by měly být jen doplňkem pitného režimu, a nikoliv jeho základem. Do pitného režimu patří samozřejmě čaje. Mezi povolené čaje patří všechny druhy čajů, vždy ale ve slabším výluhu. Černý a zelený čaj obsahuje tein, což je látka velmi podobná kofeinu, který je v kávě a má také močopudné účinky. Bylinné a ovocné čaje jsou povoleny bez omezení. I zde platí, že nápoj není nutné výrazně doslazovat. Nevhodné jsou instantní nápoje kvůli obsahu fosforu a ovocné šťávy kvůli obsahu kalia.

Studie

Dodržování diety v ambulantních podmínkách je ovlivňováno mnoha faktory a samotný předpis nezaručí výsledky. I proto jsme se rozhodli ověřit účinnost nízkobílkovinné diety, která je pacientům indikována a současně jsou o ní edukováni na Klinice nefrologie Všeobecné fakultní

nemocnice (VFN), v malé retrospektivní studii. Ta porovnávala pacienty, u nichž byla indikována nízkobílkovinná dieta a dodržovali ji alespoň po dobu jednoho roku, s pacienty, u nichž tato dieta indikována nebyla. Vstupní data byla získána retrospektivně ze zdravotní dokumentace pacientů, kteří docházeli ambulantně na Kliniku nefrologie VFN v období od října 2016 až do března 2018. Ke skupině 15 pacientů dodržujících nízkobílkovinnou dietu byla přiřazena kontrolní skupina s 15 pacienty, u kterých edukace o nízkobílkovinné dietě neproběhla. Laboratorní data byla sbírána v čase první edukace a po 6 a 12 měsících. Hlavní získané výsledky (také viz **tab. 2**): U kontrolní skupiny (KONS) došlo k většímu poklesu glomerulární filtrace (GF) – z 0,45 ± 0,21 ml/s/1,73 m² na 0,36 ± 0,19 ml/s/1,73 m² (–0,9 ml/s/1,73 m²). U skupiny s nízkobílkovinnou dietou (NBDS) došlo jen k nevýznamnému snížení průměrné hodnoty GF z 0,38 ± 0,19 ml/s/1,73 m² na 0,36 ± 0,20 ml/s/1,73 m² (–0,02 ml/s/1,73 m²). Nenastaly významné změny v hodnotách urey v krvi. Vývoj koncentrací kreatininu odpovídá vývoji GF, tedy u KONS došlo k většímu vzestupu. Koncentrace albuminu se u žádného pacienta nevyšly z normy, průměrná hodnota po roce NBD byla 44,58 ± 2,67 g/l. Průměrné hodnoty celkové bílkoviny se pohybovaly ve všech časech u NBDS i KONS mezi 68,5 a 69,0 g/l. Podle těchto výsledků bylo u daného souboru pomocí nízkobílkovinné diety dosaženo zpomalení progresu chronického onemocnění ledvin. Zároveň nedošlo k významnému zhoršení nutričního stavu pacientů. Tento fakt potvrzuje, že nízkobílkovinná dieta s řádnými edukacemi pacienta má své nezastupitelné místo v léčbě CKD.

Nutriční databáze a odkaz na webové stránky:

<https://www.kaloricketabulky.cz/>
<https://www.nutridatabase.cz/>
<https://www.nutriservis.cz/cs/>
<https://www.nizkobilkovinnadieta.cz/>

LITERATURA

1. Fouque D, Laville M, Boissel JP, et al. Controlled low protein diets in chronic renal insufficiency: meta-analysis. *BMJ* 1992;304:216–220.
2. Kopple JD, Levey AS, Greene T, Chumlea WC, et al. Effect of dietary protein restriction on nutritional status in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Kidney Int* 1997;52:778–791.
3. Vachek J. Možnosti konzervativní terapie chronického onemocnění ledvin. *Medical Tribune* 2014;10(18). <https://www.tribune.cz/clanek/33939-moznostikonzervativni-terapie-chronickeho-onemocneni-ledvin>
4. Krishnamurthy VM, Wei G, Baird BC, et al. High dietary fiber intake is associated with decreased inflammation and all-cause mortality in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2012;81:300–306.
5. Kalantar-Zadeh K, Fouque D. Nutritional Management of Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2017;377:1765–1776.
6. Evenepoel P, Meijers B. Dietary fiber and protein: nutritional therapy in chronic kidney. *Kidney Int* 2012;81:227–229.

Presymptomatický screening intrakraniálních aneuryzmat u pacientů s autozomálně dominantní polycystickou chorobou ledvin

Sanchis IM, Shukoor S, Irazabal MV, et al. Presymptomatic screening for intracranial aneurysms in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease.

Clin J Am Soc Nephrol 2019;14:1151–1160.

Mozková aneuryzmata a následná ruptura vedoucí k subarachnoidálnímu krvácení patří k nejzávažnějším komplikacím polycystické choroby ledvin autozomálně dominantního typu (ADPKD). Uváděná prevalence mozkových aneuryzmat se pohybuje od 4 % u mladých dospělých jedinců k 10 % u starších jedinců. Zatím byl doporučován pouze selektivní screening aneuryzmat u rizikových pacientů s ADPKD.

V rámci této observační studie byly vstupně analyzovány zprávy od 2 010 pacientů s ADPKD, kteří byli v letech 1989–2017 vyšetřeni na klinice Mayo. Následně bylo do pozorování zařazeno 812 pacientů (353 mužů, 459 žen) ve věku 51 ± 13 let, u kterých byl proveden presymptomatický screening mozkových aneuryzmat magnetickou rezonancí (MR) mozku. Screening MR byl proveden u ADPKD pacientů s pozitivní rodinnou anamnézou, u pacientů před operací i transplantací ledviny i u pacientů s rizikovým povoláním. Ze screeningu byli vyloučeni pacienti s již diagnostikovaným aneuryzmatem z jiného centra, s anamnézou krvácení z aneuryzmatu, s neurologickými symptomy a tumorem. U všech pacientů kromě demografických a anamnestických údajů byla provedena mutační analýza genu *PKD1* a *PKD2*.

U 719 pacientů nebylo nalezeno žádné aneuryzma, u 75 pacientů (9 %) (26 mužů, 49 žen) bylo zjištěno jedno nebo více mozkových aneuryzmat. U 14 pacientů byla nalezena aneuryzmata menší než 2 mm, ale pouze aneuryzmata větší než 2 mm byla považována za definitivní aneuryzmata. Skupina s aneuryzmaty se nelišila v pohlaví, věku, rase, dyslipidemii ani v genotypu. Arteriální hypertenze a kouření byly častější ve skupině s aneuryzmaty. Pacienti s aneuryzmaty měli pokročilejší stupeň renální insuficience. Osmadvacet (37 %) pacientů s aneuryzmaty mělo pozitivní rodinnou anamnézu týkající se aneuryzmatu nebo subarachnoidálního krvácení ve srovnání se 132 (18 %) pacienty bez aneuryzmatu ($p < 0,001$). Celkově tedy byla

aneuryzmata detekována presymptomatickým screeningem u 7 % (47 z 652) pacientů s negativní rodinnou anamnézou, 10 % (6 z 59) pacientů s pozitivní rodinnou anamnézou výskytu aneuryzmat a u 22 % (22 ze 101) pacientů s pozitivní rodinnou anamnézou subarachnoidálního krvácení. Deset pacientů s pozitivní rodinnou anamnézou mělo již v rodině dva nebo více příbuzných trpících ADPKD s aneuryzmaty nebo se subarachnoidálním krvácením. Osmadesát procent aneuryzmat se vyskytovalo v oblasti přední části Willisova okruhu, 12 % v zadní oblasti. Velikost aneuryzmat byla většinou malá, v průměru 4 mm (2–12 mm).

Pacienti s aneuryzmaty byli dále sledováni pomocí MR po šesti měsících během prvního roku, poté jednou ročně, celkově 8 ± 7 let. *De novo* aneuryzmata byla detekována u pěti pacientů, u jednoho pacienta v oblasti a. cerebri media. U 13 % pacientů (8/75) aneuryzmata rostla. Průměrný nárůst velikosti aneuryzmat v průměru během celého sledování byl 2 ± 1 mm. Během celé doby sledování nedošlo u žádného z aneuryzmat k ruptuře. U sedmi pacientů bylo přistoupeno k neurochirurgickému klipování nebo k embolizaci krčku. Celkem 13 pacientů během sledování zemřelo z jiných příčin.

Ze 719 pacientů, u kterých na vstupním MR nebyla aneuryzmata detekována, proběhlo minimálně jedno další vyšetření MR u 135. U tří byla detekována nová aneuryzmata o velikosti 2,2 a 4 mm. U dvou pacientek s negativním vstupním MR došlo k ruptuře aneuryzmatu. Jednalo se o 54letou ženu s pozitivní rodinnou anamnézou, kuřačku s hypertenzí, u které se objevily bolesti hlavy 17 let po screeningu a následně došlo k subarachnoidálnímu krvácení. Po coilingu nastala úplná úprava klinického stavu. U druhé z pacientek, 29leté ženy po nefrektomii na hemodialýze s pozitivní rodinnou anamnézou, došlo k ruptuře aneuryzmatu bazilární arterie a pacientka následně zemřela.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

Výskyt mozkových aneuryzmat a riziko ruptury představují jednu z nejzávažnějších extrarenálních komplikací ADPKD. Uváděný výskyt dosahuje 8–12 %.¹ Vyšší výskyt je zaznamenán u Finů a Japonců, u žen, u pacientů s pozitivní rodinnou anamnézou aneuryzmat. Vyšší riziko u pacientů s ADPKD i v obecné populaci je spojeno s hypertenzí, kouřením a alkoholem.

Pokud již v rodině u někoho došlo k subarachnoidálnímu krvácení z aneuryzmatu, snažíme se všechny členy rodiny s polycystózou vyšetřit preventivně pomocí MR mozku. Riziko krvácení je u příbuzných prvního řádu tři- až sedmkrát vyšší. Důležité je působit především na ovlivnitelné faktory. Pacienti by měli přestat kouřit, minimalizovat příjem alkoholu, krevní tlak a dyslipidemie by měly být striktně léčeny.

Minulý rok byly publikovány výsledky ze studie ve Francii. Byly analyzovány výsledky vyšetření pomocí MR a sledováno 495 pacientů s ADPKD, 110 s pozitivní rodinnou anamnézou a 385 s negativní rodinnou anamnézou. Výskyt mozkových aneuryzmat byl 10 %, 14 % pacientů mělo pozitivní rodinnou anamnézu a 6 % negativní rodinnou anamnézu. Riziko ruptury činilo 0,2 % na 100 osob ročně bez ohledu na rodinnou anamnézu.²

U pacientů se zjištěnými aneuryzmaty záleží především na jejich velikosti, umístění, tvaru a anamnéze. Aneuryzma-

ta menší než 7 mm v oblasti a. cerebri anterior (nejčastěji u ADPKD) jsou následně sledována jednou za půl roku. Pokud mají pacienti negativní rodinnou a osobní anamnézu subarachnoidálního krvácení, je riziko ruptury zanedbatelné. U větších aneuryzmat v jiné lokalizaci u pacientů s pozitivní rodinnou/osobní anamnézou subarachnoidálního krvácení závisí preventivní neurochirurgické výkony na celkovém stavu pacienta. U pacientů s ADPKD bylo zjištěno větší riziko iatrogenního krvácení, infarktů, embolizace a u karotid disekce během neurochirurgických výkonů, jako je klipování nebo coiling krčku aneuryzmat.³ U rizikových ADPKD pacientů s negativním MR mozku se doporučuje provádět MR jednou za pět let.

V této observační studii byl zaznamenán 9% výskyt mozkových aneuryzmat u ADPKD. Mozková aneuryzmata se u pacientů s ADPKD vyskytují asi pětkrát častěji než v běžné populaci. Významně častěji se vyskytují u pacientů s pozitivní rodinnou anamnézou stran aneuryzmat a především subarachnoidálního krvácení. Častěji se vyskytují u kuřáků a u pacientů s hypertenzí.

Aneuryzmata rostou pomalu, přesto screening a následné sledování je jisté u pacientů trpících ADPKD s pozitivní rodinnou anamnézou, před plánovanými operacemi, před transplantací ledviny a u rizikových povolání opodstatněné.

LITERATURA

1. Pirson Y, Chauveau D, Torres V. Management of cerebral aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:269–276.
2. Flahault A, Trystram D, Nataf F, et al. Screening for intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease is cost-effective. *Kidney Int* 2018;93:716–726.
3. Mocco J, Brown RD, Torner JC, et al. International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators: Aneurysm morphology and predictive of rupture: An international study of unruptured intracranial aneurysms analysis. *Neurosurgery* 2018;82:491–496.

Může suplementace rezistentním škrobem snížit koncentrace biomarkerů inflamace a oxidačního stresu a koncentrace uremických toxinů?

Esgalhado M, Kemp JA, Azevedo R, et al. Could resistant starch supplementation improve inflammatory and oxidative stress biomarkers and uremic toxins levels in hemodialysis patients? A pilot randomized controlled trial.

Food Funct 2018;9:6508–6516.

Chronické onemocnění ledvin vede ke zvýšení oxidačního stresu a zánětu, což je patofyziologicky spojeno s urychlením progresu selhání ledvin a s kardiovaskulárními komplikacemi. Poměrně nedávno bylo zjištěno, že porucha střevního mikrobiomu představuje nový kardiovaskulární rizikový faktor, neboť je přímo spojena se zánětem a oxidačním stresem.^{1,2}

Porucha střevního mikrobiomu modifikuje epiteliální juncce zodpovědné za strukturu střevní bariéry, což může zvýšit střevní permeabilitu a translokaci střevních bakterií a jejich produktů do systémové cirkulace. Metabolity střevního mikrobiomu zahrnují i prekursor uremických toxinů – indoxyl sulfát a para-cresyl sulfát, které vznikají bakteriálním metabolismem aromatických aminokyselin (tryptofanu a tyrozinu). Tyto uremické toxiny zhoršují zánět, oxidační stres, endoteliální dysfunkci a urychlují aterosklerózu.^{3,4} Protože eliminace uremických toxinů je jak při progredující renální dysfunkci, tak při hemodialýze snižena, byly hledány strategie, které by mohly snížit produkci těchto uremických toxinů. V současné době přichází v úvahu: 1. modifikace růstu bakterií ve střevech a modulace jejich metabolismu (pomocí probiotik, prebiotik, některých antibiotik, dietních intervencí a tělesnou zátěží) a 2. podávání sorbentů, které prekursor uremických toxinů vážou a redukují tím jejich absorpci.⁵

Prebiotika, jako například rezistentní škrob, jsou definována jako „selektivně fermentované ingredience, které vedou ke specifickým změnám složení a/nebo aktivity gastrointestinální mikrobioty, ze kterých má hostitel zdravotní prospěch“. Jejich schopnost ovlivnit střevní mikrobiom je pozoruhodná.⁶

Hypotéza předkládané studie byla, zda suplementace prebiotik na bázi rezistentního škrobu může snížit

plazmatickou koncentraci uremických solutů v důsledku ovlivnění střevního mikrobiomu. Cílem studie bylo zhodnotit účinek čtyřtýdenní suplementace rezistentního škrobu na uremické toxiny indoxyl sulfát (IS) a para-cresyl sulfát (PCS), zánětlivé markery interleukin 6 (IL-6) a vysoce senzitivní C-reaktivní protein (hs-CRP), dále na markery oxidačního stresu a karbonylace proteinů u pacientů se selháním ledvin léčených chronickou intermitentní hemodialýzou (HD).

Soubor nemocných a metodika

Do studie bylo zařazeno 43 pacientů s chronickým selháním ledvin léčených hemodialýzou. Studie byla randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná. Pacienti byli randomizováni k podání buď rezistentního škrobu, nebo placeba po dobu čtyř týdnů. Přípravky byly podávány a konzumovány třikrát týdně v hemodialyzačním centru a ve zbývajících nedialyzačních dnech doma. Sledovány byly laboratorní parametry, antropometrická data a třídní jídelníček vstupně a při ukončování studie.

Výsledky

Studii dokončilo 31 pacientů. Při rozboru jídelníčků bylo zjištěno, že pacienti v obou podskupinách celkem podle očekávání konzumovali málo potravin bohatých na vlákninu. Příjem vlákniny se v rámci studie při podávání aktivního přípravku zvýšil o 85 % (!) a dosáhl doporučeného denního příjmu 25–30 g. Nebyly pozorovány žádné změny v základních biochemických parametrech. Ke statisticky významným změnám došlo v parametrech oxidačního stresu a zánětu – hodnoty thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) poklesly ze 4,4 na 2,0 nmol/l ($p \leq 0,005$), hodnota IL-6 klesla ze 105,7 na 92,0 pg/ml ($p \leq 0,01$), koncentrace indoxyl sulfátu poklesla z 27 na 22,1 mg/l

($p = 0,008$). Hodnota CRP se snížila z 6,0 na 4,8 mg/l, tento pokles však nedosáhl statistické významnosti. Koncentrace para-cresyl sulfátu se zvýšila, toto zvýšení však nebylo statisticky významné.

Autoři uzavírají, že testovaná hypotéza byla potvrzena. Suplementace rezistentního škrobu v dietě nemocných se selháním ledvin vede ke snížení mikroinflamace, oxidačního stresu a především k poklesu hodnoty uremického toxinu indoxyl sulfátu, který vzniká činností právě střevního mikrobiomu.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Opatrná, Ph.D.

Střevní mikrobiom se u nemocných se selháním ledvin odlišuje od zdravé populace, pravděpodobně v důsledku více faktorů – například zhoršeného využívání proteinů, zpomalení peristaltiky, sníženého přísunu vlákniny, podávání přípravků železa, vazačů fosfátů, antibiotik a snížené tělesné zátěže a pravděpodobně i dalších faktorů.

Uremické toxiny, které vznikají ve střevě, nemocní se selháním ledvin nevyhloučí. Jsou zadržovány v organismu. Jde zejména o para-cresyl sulfát, indoxyl sulfát, kyselinu indol-3-octovou (indole-3 acetic acid), trimethylamin-N-oxid a další. Substrátem PCS jsou bílkoviny přijaté dietou, konkrétně aminokyseliny tyrozin a fenylalanin, substrátem IS tryptofan.⁷ Protože tyto uremické toxiny vznikající ve střevě nejsou kompletně odstraněny ani hemodialýzou, mají hemodialyzovaní pacienti trvale zvýšené jejich koncentrace v krvi, podstatně vyšší než zdravá populace.

Existuje důkaz, že tyto uremické toxiny vznikají ve střevě?

V humánních studiích existuje důkaz nepřímý. Myšlenka této studie byla jednoduchá, ale geniální. Vznikla na Stanfordské univerzitě v Kalifornii ve spolupráci s A. Einstein College of Medicine v New Yorku. Autoři si uvědomili, že pokud uremické toxiny vznikají ve střevě, budou jejich koncentrace v krvi u HD pacientů bez střeva nižší než u HD pacientů s intaktním střevem. Autoři proto vyšetřili dvě skupiny hemodialyzovaných pacientů – s intaktním střevem a HD pacienty po kolektomii ($N = 11$). Zjistili, že uremické sérum HD pacientů po kolektomii má stejně nízkou koncentraci uremických toxinů indoxyl sulfátu a para-cresyl sulfátu, jako je tomu u zdravé populace, a signifikantně nižší než u HD pacientů se zachovaným střevem.⁸ Koncentrace ostatních uremických toxinů, jejichž produkce ve střevě se nepředpokládá, se nelišily.

Střevní mikrobiom však přímo v této studii vyšetřován nebyl, což představuje její slabé místo. Výsledky této studie jsou v souladu s dalšími studiemi s podobnou tematikou, ve kterých se zjistilo, že suplementace rezistentního škrobu vedla u hemodialyzovaných pacientů například ke snížení hodnoty IL-6, tumor nekrotizujícího faktoru α (TNF α) i indoxyl sulfátu. Autoři jsou si vědomi toho, že jejich nálezy bude nutné potvrdit v dalších větších studiích.

Jsou zvýšené koncentrace indoxyl sulfátu a para-cresyl sulfátu u HD pacientů klinicky relevantní?

Indoxyl sulfát i para-cresyl sulfát mají prozánětlivý účinek.⁹ Sérové koncentrace volného PCS jsou prediktorem mortality u hemodialyzovaných pacientů, jak ukázala belgická studie, která zahrnula 175 HD pacientů.¹⁰ V další studii bylo prokázáno, že jak PCS vázaný na proteiny, tak volný predikují kardiovaskulární onemocnění¹¹ a koreluje se zánětlivými parametry a s kardiovaskulárními rizikovými faktory. Tématu byly věnovány i další studie v různých populacích – hemodialyzovaných, diabetiků, pacientů s diabetickou nefropatií i kardiaků – a jejich nálezy jsou v souladu. Přesnější patogenetické mechanismy pak byly objasněny v pokusu na zvířeti – v nedávné studii z roku 2019 bylo prokázáno, že indoxyl sulfát a para-cresyl sulfát podporují vznik cévních kalcifikací a jsou spojeny se zhoršenou tolerancí glukózy.¹²

Je možné snížit koncentraci indoxyl sulfátu a para-cresyl sulfátu u HD pacientů jinak než eliminací při HD?

Předkládaná studie i další podobné navrhuje prebiotika, která mají slibný efekt, pozitivně mohou působit i probiotika a fermentované potraviny. Dále je studován vliv antibiotik – některá mění střevní mikrobiom nežádoucím směrem, jiná, např. vankomycin, způsobem, v jehož důsledku se sérové koncentrace zmiňovaných uremických toxinů snižují.¹³ Možná překvapivě bylo v pokusu na zvířeti prokázáno, že střevní mikrobiom lze příznivě ovlivnit i tělesnou zátěží.¹⁴

Závěrem je možné shrnout, že střevní mikrobiom nemocných se selháním ledvin se liší od zdravé populace a podmiňuje zvýšené sérové koncentrace některých uremických solutů, které jsou prokazatelně klinicky relevantní a zhoršují prognózu těchto pacientů. Metody, jimiž by bylo možné střevní mikrobiom ovlivnit žádoucím způsobem, jsou předmětem intenzivního výzkumu.

LITERATURA

1. Vaziri ND. CKD impairs barrier function and alters microbial flora of the intestine: a major link to inflammation and uremic toxicity. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2012;21:587–592.
2. Mafra D, Fouque D. Gut microbiota and inflammation in chronic kidney disease patients. *Clin Kidney J* 2015;8:332–334.
3. Adelibieke Y, Yisireyli M, Ng HY, et al. Indoxyl sulfate induces IL-6 expression in vascular endothelial and smooth muscle cells through OAT3-mediated uptake and activation of AhR/NF- κ B pathway. *Nephron Exp Nephrol* 2014;128:1–8.

4. Gross P, Massy ZA, Henaut L, et al. Para-cresyl sulfate acutely impairs vascular reactivity and induces vascular remodeling. *J Cell Physiol* 2015;230:2927–2935.
5. Meijers BK, Evenepoel P. The gut-kidney axis: indoxyl sulfate, p-cresyl sulfate and CKD progression. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:759–761.
6. Valcheva R, Dieleman LA. Prebiotics: definition and protective mechanisms. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2016;30:27–37.
7. Cosola C, Rocchetti MT, Cupisti A, Gesualdo L. Microbiota metabolites: Pivotal players of cardiovascular damage in chronic kidney disease. *Pharmacol Res* 2018;130:132–142.
8. Aronov PA, Luo FJ, Plummer NS, et al. Colonic contribution to uremic solutes. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:1769–1776.
9. Onal EM, Afsar B, Covic A, et al. Gut microbiota and inflammation in chronic kidney disease and their roles in the development of cardiovascular disease. *Hypertens Res* 2019;42:123–140.
10. Bammens B, Evenepoel P, Keuleers H, et al. Free serum concentrations of the protein-bound retention solute p-cresol predict mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006;69:1081–1087.
11. Lin CJ, Chuang CK, Jayakumar T, et al. Serum p-cresyl sulfate predicts cardiovascular diseases. *Arch Med Sci* 2013;9:662–668.
12. Opdebeeck B, Maudsley S, Azmi A, et al. Indoxyl Sulfate and p-cresyl sulfate promote vascular calcification and associate with glucose intolerance. *J Am Soc Nephrol* 2019;30:751–766.
13. Nazzari L, Roberts J, Singh P, et al. Microbiome perturbation by oral vancomycin reduces plasma concentration of two gut-derived uremic solutes, indoxyl sulfate and p-cresyl sulfate, in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32:1809–1817.
14. Petriz BA, Castro AP, Almeida JA, et al. Exercise induction of gut microbiota modifications in obese, non-obese and hypertensive rats. *BMC Genomics* 2014;15:511.

Vliv systolického a diastolického krevního tlaku na kardiovaskulární výsledné ukazatele

Flint AC, Conell C, Ren X, et al. Effect of Systolic and Diastolic Blood Pressure on Cardiovascular Outcomes. *N Engl J Med* 2019;381:243–251.

Názory na důležitost systolického a diastolického krevního tlaku pro prognózu pacientů se v průběhu posledních desetiletí měnily. Přestože stále zapisujeme a léčíme obě hodnoty, za důležitější se v poslední době považovala hodnota systolického tlaku. Nová americká doporučení pro terapii hypertenze zahrnují do rozhodování kardiovaskulární riziko daného pacienta. V jeho kalkulaci se ovšem počítá pouze s tlakem systolickým. Některé práce navíc poukazují na možné riziko jak nízkých, tak vysokých hodnot diastolického krevního tlaku. Cílem studie bylo tedy zjistit, zda systolický a diastolický tlak nezávisle ovlivňují prognózu a zda existuje J-křivka vztahu mezi diastolickým tlakem a kardiovaskulárními výslednými ukazateli. Obojí bylo hodnoceno jak pro cílové hodnoty 140/90 mm Hg, tak pro 130/80 mm Hg.

Autoři zpracovali retrospektivní kohortovou studii zahrnující ambulantní pacienty Kaiser Permanente Northern California, což je velký integrovaný systém s více než čtyřmi miliony osob. Data z ambulantních kontrol, hospitalizací, laboratorních procedur a lékařských služeb jsou zachycena v jednotné elektronické databázi.

Do studie byli zařazeni pacienti starší 18 let, kteří měli v letech 2007–2008 alespoň jedno měření tlaku a do konce roku 2016 (konec observace) alespoň dvě další měření. Přidružená onemocnění byla zhodnocena v době iniciálního změření tlaku. Pokud měli pacienti poslední měření více než tři roky před koncem observační periody, byly výsledky cenzorovány k tomuto datu, stejně tak v případě úmrtí pacienta.

Hodnoty krevního tlaku byly interpolovány mezi měřeními a zprůměrovány. Pro zhodnocení různých cílových hodnot (140/90 mm Hg nebo 130/80 mm Hg) byly hodnoty nacházející se v normě nebo pod ní označeny jako 0 a vyšší tlak byl vyjádřen v mm Hg nad limit. Měření se systolou > 240 mm Hg nebo < 60 mm Hg a diastolou > 160 mm Hg a < 30 mm Hg byla vyřazena. Systolické i diastolické tlaky byly standardizovány jako z skóre (z = směrodatná odchylka od průměru).

Dalšími sledovanými informacemi byly věk, pohlaví, rasa nebo etnická skupina, body-mass index a přidružená onemocnění (diabetes mellitus, koronární onemocnění nebo infarkt myokardu v anamnéze, hypercholesterolemie, srdeční selhání, anamnéza mozkové příhody a kouření). Všechny multivariační modely zahrnovaly všechny tyto proměnné, pokud nebylo určeno jinak.

Výsledným ukazatelem studie byla kombinace infarktu myokardu, ischemické cévní mozkové příhody nebo krvácivé cévní mozkové příhody definovaná jako hospitalizace s touto diagnózou uvedenou v propouštěcí zprávě. Úmrtí nebylo součástí kompozitního výsledného ukazatele.

Statistické hodnocení bylo provedeno pomocí Coxovy bivariační a multivariační analýzy přežití za pomoci prediktorů hypertenze standardizovaných na z skóre. Bivariační analýza byla použita pro zhodnocení vlivu věku na J-křivku u diastolického tlaku. Bivariační analýzy byly také použity pro stanovení významnosti rizika výsledku u kvartilů krevního tlaku. Dále byly použity metody multivariační logistické regrese.

Kohorta splňující podmínky studie zahrnovala celkem 1 316 363 pacientů a 36 784 850 měření krevního tlaku. Medián počtu měření byl 22 (interkvartilový rozsah 13–36). Medián věku pacientů kohorty na začátku byl 53 (rozsah 18–111) let, ale pacienti s tlakem vyšším než 130/80 mm Hg měli medián věku 57 let a pacienti s hodnotami vyššími než 140/90 mm Hg 60 let. Překvapivé je, že aktuální kuřáci tvořili jen kolem 10 % celé studované populace. V průběhu observační periody bylo zaznamenáno 24 681 infarktů, 16 271 ischemických cévních mozkových příhod a 3 334 krvácivých příhod. Hypertenzní hodnoty tlaku byly nalezeny v 28,9 % při hranici 140/90 mm Hg a ve 43,5 % při hranici 130/80 mm Hg.

U systolického tlaku riziko stoupalo se stoupajícími kvartily, zatímco u diastolického tlaku nejnižší a nejvyšší decil zvyšovaly riziko. Při adjustaci na další proměnné se tento trend vytratil: V Coxově regresním modelu byl neadjustovaný poměr rizik v nejnižším kvartilu 1,44 ve srovnání se středními dvěma kvartily, ale po adjustaci na všechny

proměnné byl 0,90. Tento rozdíl byl způsoben zejména adjustací na věk.

V multivariační analýze zvyšovala systolická hypertenze ≥ 140 mm Hg poměr rizik na 1,18 na každou jednotku z skóre, diastolická hypertenze nad 90 mm Hg pak na 1,06. Pro hranici 130/80 mm Hg byly tyto hodnoty 1,18 a 1,08. Při kontinuálním hodnocení bez stanovení hranic byl systolický i diastolický tlak převyšující 75. percentil rizikový: poměr rizik u systolického tlaku představoval 1,40 a u diastolického tlaku 1,22, vztaženo na z jednotku. Podobné výsledky vyšly i pro celou kohortu: poměr rizik u systolického tlaku 1,2, u diastolického 1,16. Výsledky se nelišily u osob, které užívaly antihypertenzní léčbu, od těch, které ji neužívaly.

U pacientů s průměrným systolickým tlakem < 140 mm Hg bylo riziko diastolického tlaku přesahujícího 90 mm Hg 1,66 na jednotku z skóre, při hranici dosahující 130 a 80 mm Hg činil poměr rizik 1,52. Systolická hypertenze představovala větší riziko u pacientů s nejnižším kvantilem diastolického tlaku (1,21) než u pacientů s nejvyšším kvantilem (1,16). Podobné výsledky byly nalezeny pro hranici 130 mm Hg (1,25 vs. 1,11).

Predikované riziko výsledného ukazatele po osmi letech bylo pro pacienty s průměrným tlakem > 160 mm Hg (+3 z) 4,8 % za 8 let, zatímco u tlaku přibližně 136 mm Hg (+1 z) představovalo 1,9 %. Při diastolickém tlaku 96 mm Hg (+3 z) bylo riziko 3,6 %, zatímco u cca 81 mm Hg (+1 z) bylo 1,9 %.

Podle autorů byly hlavními limitacemi studie retrospektivní hodnocení, dále měření tlaku zaznamenané rutinní automatickou oscilometrickou metodou, a nikoliv zprůměrované jako v některých studiích. Farmakoterapie hypertenze byla zaznamenána, ale nebyly uvedeny nefarmakologické intervence. Hypercholesterolemie byla uvedena jako binární veličina a nebyly zahrnuty hodnoty cholesterolu. Šlo převážně o zdravou populaci, a data tedy nemusejí platit pro specifické subpopulace.

Studie má i silné stránky – data pocházejí z rutinních praxí a mají rozsah téměř celé populace. Automatické oscilometrické měření pomocnými pracovníky může zmenšit vliv hypertenze bílého pláště. Data také zahrnují každé zaznamenané měření tlaku u každého účastníka, což zvyšuje přesnost výpočtu zátěže hypertenzí.

KOMENTÁŘ

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

Studie pracující s daty pocházejícími z patientské databáze používané pro rutinní péči o pacienty, jako je komentovaný článek, jsou čím dále častější. Proti plánovaným intervenčním studiím mohou být zahájeny rychle, protože odpadá nábor personálu a zařazování pacientů. Stejně tak je snadnější administrativa, která obvykle nevyžaduje poučení pacienta a jeho informovaný souhlas a dodatečná opatření na uchování dat. Nevýhodou je obvykle nesourodý soubor pacientů, jejichž zařazování do příslušného registru může být ovlivněno nemedicínskými vlivy, např. trvalým bydlištěm nebo dostupností pojištění. Informace také nejsou zadávány podle předem stanoveného plánu studie a často chybí zejména důležité údaje o přidružených onemocněních nebo kompletní medikaci. Podobné studie sice umožňují do určité míry sledovat populační výsledky nějaké přesně definované intervence, ale samozřejmě neumožňují randomizaci.

Studovaná populace v komentovaném článku má pro účely výzkumu významné výhody:

- Je soustředěna na omezený geografický prostor, což minimalizuje vlivy prostředí, ale přitom zahrnuje velmi různorodý etnický původ, kdy bělošská populace tvoří jen přibližně 55 % celkového počtu zkoumaných pacientů.
- Výběr pacientů není omezen na jedinou medicínskou specializaci nebo na příbuzné obory, ale zahrnuje všechny, kteří měli ambulantně změřený tlak a dostatečnou dobu sledování, bez ohledu na to, jakou zdravotní péči čerpali.
- Všichni posuzovaní jedinci jsou klienty jednoho zdravotnického systému, který obsahuje jak pojištění, tak léčebnou péči. I když pojistné plány jsou diverzifikované, dá se předpoklá-

dat, že postupy jsou do velké míry standardizované a neliší se příliš mezi jednotlivými poskytovateli, jak tomu může být u velkých multicentrických studií. Stejně tak kvalita dat je pravděpodobně srovnatelná.

- Zadávané údaje zahrnují data z ambulantní péče všech zahrnutých specializací, ale i údaje z hospitalizace, laboratorní výsledky a údaje o preskripci a výdejích léků v lékárnách, poskytují tedy komplexní obraz o pacientovi včetně přidružených onemocnění a léčby.

Základní nevýhody by mohly vyplývat z podobných premis:

- Poskytovatelé pojištění mají tendenci si vybírat zdravější a mladší jedince a ani studovaný soubor pravděpodobně nebude zahrnovat ty, kteří vyžadují extrémně nákladnou péči bez naděje na zlepšení, nebo ty, kteří nejsou schopni platit ani nejzákladnější pojištění. Takové osoby by však pravděpodobně byly vyřazeny i z plánovaných nebo randomizovaných studií. Naopak věková selekce se pravděpodobně příliš neuplatňuje, vzhledem k tomu, že medián věku u celé kohorty je 53 let a nejstarší osobě bylo 111 let.
- Sledovaní pacienti jsou velmi heterogenní z hlediska přidružených onemocnění a medikace, z nichž žádná se neuplatňuje jako zařazovací nebo vyřazovací kritérium, a jen omezený počet z nich mohl být použit v multivariační analýze.

Pokud jde o zkoumanou populaci, jsou relativně překvapivé dva údaje. Jedním z nich je vysoká prevalence diabetu a druhým naopak nízká prevalence kouření. U celé kohorty je prevalence diabetu 13,2 %, což pravděpodobně souvisí s mediánem BMI

27,2 a s horní hranicí prvního kvartilu 24,1, což znamená, že téměř tři čtvrtiny jedinců patří do kategorie nemocných s nadváhou nebo obezitou. Pokud jde o kouření, prevalence kouření ve státě Kalifornie je dlouhodobě jednou z nejnižších ve Spojených státech amerických a v roce 2017 byla 11,3 % u dospělé populace¹ (přesná data pro roky 2007 a 2008 se mi nepodařilo dohledat, ale dalo by se předpokládat, že byla spíše mírně vyšší). Tento údaj by tedy mohl svědčit o určité selekci pacientů v databázi směrem ke zdravějšímu nebo uvědomělejšímu souboru.

Studie potvrzuje, že zvýšený systolický i diastolický tlak představuje riziko vzniku kardiovaskulárních příhod – infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody. Použitá kalkulace pomocí směrodatné odchylky od průměru je statisticky velmi vhodná, protože umožňuje dobře porovnávat systolický a diastolický tlak a formulovat relevantní závěry. V klinické praxi se ovšem nedá použít, protože vycházíme z absolutního měření v mm Hg.

Další důležitou informací je, že zvýšení rizika kardiovaskulární příhody je patrné už od krevního tlaku vyššího než 130/80 mm Hg, což je v souladu s novými americkými doporu-

čeními pro léčbu hypertenze³ i s cílovými tlaky při léčbě podle evropských doporučení.⁴

Pokud jde ovšem o absolutní riziko, vychází ze studie poměrně nízké. „Osmileté“ riziko vzniku infarktu nebo cévní mozkové příhody je pro systolický tlak > 160 mm Hg (+ tři směrodatné odchylky nad průměr) 4,8 %. Desetileté riziko by tedy pro věkově nestratifikovanou populaci mírně překročilo 5 %. Přitom jde o riziko fatální i nefatální sledované příhody, nikoliv úmrtí z kardiovaskulárních příčin. Podle tabulky SCORE má padesátiletá jinak zdravá žena nekuřačka se systolickým tlakem 180 mm Hg a hodnotou cholesterolu 4,0 mmol/l desetileté riziko úmrtí z kardiovaskulárních příčin 1 %, které je označováno jako nízké.² Podle veškerých doporučení je však takovou pacientku nutno léčit, nejlépe rovnou vícekombinací v jedné tabletě.

Není tedy pravděpodobné, že by studie zaměřené na hypertenzi a kardiovaskulární riziko mohly přinést něco zásadně nového. Z hlediska výzkumu proto bude důležité testování nových terapeutických možností, ať už farmakologických, nebo nefarmakologických. Z praktického hlediska pak odstraňování diagnostické a terapeutické indolence a motivování pacientů k dobré adherenci k léčbě.

LITERATURA

1. <https://www.cdc.gov/tobacco/about/osh/state-fact-sheets/california/>
2. <https://www.tevapoint.cz/wp-content/uploads/2015/11/DP-Dyslipedemie.pdf>
3. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardio-

logy/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Hypertension 2018;71:1269–1324.

4. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology: ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. J Hypertens 2018;36:1953–2041.

Odlišná přítomnost genetických rizikových faktorů a manifestace u atypického a sekundárního hemolyticko-uremického syndromu

Le Clech A, Simon-Tillaux N, Provôt F, et al. Atypical and secondary hemolytic uremic syndromes have a distinct presentation and no common genetic risk factors.

Kidney Int 2019;95:1443–1452.

Sekundární hemolyticko-uremický syndrom (HUS) je heterogenní skupinou trombotických mikroangiopatií asociovaných se širokým spektrem chorobných stavů nebo zapříčiněných vnějšími faktory, nejčastěji léky. Přes odlišné mechanismy vedoucí k iniciálnímu poškození endotelu je finální fenotyp aktivovaných a protrombogenních endotelií shodný. Proto jednou z nejčastěji kladených otázek zůstává, zda u sekundárního HUS hraje dysregulace/přemrštěná aktivace komplementu v patogenezi stejnou roli, jako je tomu u atypického HUS. Cílem komentované studie bylo analyzovat genetické pozadí pacientů s diagnostikovaným sekundárním HUS.

Jedná se o retrospektivní observační studii národního Francouzského registru HUS. Do studie bylo zařazeno 110 pacientů s diagnostikovaným sekundárním HUS odeslaných do registru mezi lety 1999–2017. Sedmadvacet procent pacientů bylo zařazeno před rokem 2010, 73 % pacientů v roce 2011 a později. Průměrný věk v době diagnózy činil 44 let (rozmezí 2–80 let). Extrarenální manifestace, při které zejména dominovala neurologická symptomatologie, byla přítomna u 31 pacientů (28 %). Biopsie ledviny byla provedena u 51 pacientů (46 %), u všech pacientů po biopsii byly přítomny známky aktivní trombotické mikroangiopatie. Sekundární HUS byl u 32 pacientů (29 %) podmíněn medikací a dále asociován u 26 pacientů (24 %) s autoimunitním onemocněním, u 18 pacientů (17 %) s bakteriální nebo virovou infekcí, u 11 pacientů (10 %) s glomerulopatií, u 9 pacientů (8 %) s extrarenální transplantací solidního orgánu a u 4 pacientů (3 %) s akutní pankreatitidou.

Průměrná koncentrace kreatininu v séru v době diagnózy byla 345 $\mu\text{mol/l}$ (44–2 210), 45 pacientů (40 %) vyžadovalo dialyzační léčbu. Pokud jde o destičky, průměrný počet byl 94 trombocytů/ $10^9/\text{l}$ (10–450), 11 pacientů (10 %) mělo počet destiček v normálním rozmezí. Pokles hodnoty

složky C3 komplementu byl v akutní fázi patrný u celkem 17 pacientů (15 %), z toho u devíti pacientů se systémovým lupus erythematoses (SLE) asociovaným s HUS. U osmi pacientů byla zjištěna snížená hodnota C3 spolu se složkou C4 komplementu jako výsledek aktivace klasické cesty komplementu. U devíti pacientů byl pozorován pouze pokles hodnoty složky C3 komplementu podporující aktivaci alternativní cesty.

Co se týče genetické analýzy, u šesti pacientů (5 %) byla nalezena vzácná varianta genetické mutace pro jeden ze šesti genů faktorů komplementu (CFH-H faktor komplementu, CFI-I faktor komplementu, FB-faktor B, MCP-membránový kofaktor protein, THBD – thrombomodulin, složka C3 komplementu). U tří pacientů se jednalo o varianty genetické mutace pro CFH, u dvou pacientů pro thrombomodulin, u jednoho pro CFI. Z těchto šesti variant jsou dvě známy jako patogenní, u zbylých čtyř vztah k aktivaci komplementu není jasný. U jednoho pacienta byly přítomny protilátky proti faktoru H ve středních hodnotách. Žádný z pacientů s prokázanou vzácnou genetickou mutací neměl rodinnou anamnézu nasvědčující HUS. Míra výskytu vzácných genových variant se nelišila mezi analyzovanou skupinou pacientů se sekundárním HUS (5 %, 6/110) a zdravými Francouzi (6 %, 5/80) nebo Evropany (8 %, 42/503). Avšak při porovnání frekvencí genetických mutací s dospělými pacienty s nově diagnostikovaným atypickým HUS odesílanými do Francouzského registru HUS byla míra výskytu u pacientů se sekundárním HUS významně nižší (5 %, 6/110, vs. 63 %, 79/125).

Výměnami plazmy bylo léčeno 55 pacientů (50 %), 10 pacientů (9 %) dostávalo infuze plazmy. V rámci léčby základního onemocnění asociovaného s trombotickou mikroangiopatií (TMA) bylo 31 pacientů (27 %) léčeno kortikosteroidy a 13 pacientů (27 %) cyklofosfamidem. Ekulizumab byl použit k léčbě ve 38 případech (35 %),

z toho u 28 pacientů (26 %), u nichž se výměnami plazmy a léčbou základního onemocnění nepodařilo navodit remisi HUS. Všichni pacienti byli očkováni proti meningokokové infekci a zajištěni antibiotickou profylaxí methylenicilinem.

Průměrná doba sledování činila 21 měsíců (0,3–107). Hematologické remise dosáhlo 75 z 95 pacientů (80 %). Ve třech měsících po stanovení diagnózy byla kompletní renální remise onemocnění zaznamenána u 20 ze 102 (19 %) pacientů, 45 % dospělo do chronického onemocnění ledviny (CKD) stadia 3–4 a 33 % do terminálního stadia selhání ledvin (ESRD). Na konci sledování dosáhlo kompletní renální remise 24 % pacientů a u 37 % pacientů onemocnění progredovalo do ESRD; 11 pacientů (11 %) během sledování zemřelo, všichni na komplikace základního onemocnění nebo komplikace léčby (chemoterapie, malignita, extrarenální transplantace, infekce, autoimunitní onemocnění, pankreatitida). Průměrný interval mezi stanovením diagnózy a smrtí byl 254 dní (rozmezí 12–1 149). Tři pacienti zemřeli během tří měsíců po vzplanutí HUS (pankreatitida, tumor, infekce). Během celého období sledování byl u jednoho pacienta zaznamenán relaps HUS. V porovnání se 125 dospělými pacienty odeslanými do stejného registru, u nichž byl nově diagnostikován atypický HUS, je průběh sekundárního HUS ve většině případů mírnější než aHUS. V akutní fázi choroby dochází k selhání ledvin s nutností dialýzy u menší části pacientů (41 % vs. 81 %), méně často postižení ledvin vede k ESRD (37 % vs. 71 %), relapsy jsou méně časté (1 % vs. 35 %). Na druhou stranu, častěji je přítomna neurologická symptomatologie (18 % vs. 8 %), mortalita je vyšší (11 % vs. 2 %).

Léčba ekulizumabem byla zahájena průměrně 24 dní od stanovení diagnózy sekundárního HUS (0,5–120). U 11 z 38 pacientů (28 %) byla léčba zahájena do sedmi dní od vzplanutí onemocnění. Pacienti byli průměrně léčeni sedm měsíců (0,25–68), obdrželi v průměru 20 dávek léku (1–206). Nebyla zaznamenána žádná meningokoková infekce v souvislosti s podáním ekulizumabu. Pacienti léčení ekulizumabem měli těžší průběh HUS s významnějším postižením ledvin (dialýzu vyžadovalo 56 % oproti 36 % pacientů, kteří léčení ekulizumabem nebyli) a s čas-

tější neurologickou symptomatologií (28 % vs. 13 %). Míra dosažení hematologické remise (69 % vs. 87 %), progres CKD do 3.–4. stupně (51 % vs. 33 %), ESRD (36 % vs. 38 %) a úmrtí (10 % vs. 11 %) se nelišila mezi pacienty léčenými ekulizumabem a ostatními. Osmatřicet pacientů léčených ekulizumabem bylo následně porovnáváno se srovnatelnou skupinou pacientů neléčených (shodné charakteristiky týkající se věku, vstupních hodnot koncentrace kreatininu v séru při vzplanutí choroby, počtu trombocytů a koncentrace hemoglobinu). Renální funkce mezi oběma skupinami ve třetím měsíci se nelišila. Stejně tak tomu bylo při porovnání pacientů léčených a neléčených ekulizumabem s velmi závažným průběhem HUS a iniciálně renálním selháním s nutností dialýzy. Pacienti s kratším intervalem mezi vzplanutím projevů a zahájením léčby ekulizumabem měli tendenci dosahovat častěji kompletní renální remise, rozdíl však nenabyl statistické významnosti. Pouze čtyři pacienti (10 %) byli léčení ekulizumabem až do konce sledování, u ostatních byl vysazen. U jednoho pacienta (absolvujícího chemoterapii pro maligní melanom) došlo po vysazení ekulizumabu k relapsu HUS a léčba musela být znovu zahájena, u dvou pacientů s karcinoidem plic a patogenní mutací CFH a u jednoho se systémovým lupus erythematoses se závažným kardiálním a renálním poškozením čekajícího na transplantaci srdce a ledviny.

Lze shrnout, že sekundární hemolyticko-uremický syndrom je akutní nerelabující onemocnění se závažnou prognózou. Genetické pozadí pacientů se sekundárním HUS se neshoduje s genetickými rizikovými faktory typickými pro pacienty s atypickým hemolyticko-uremickým syndromem. Iniciálním spouštěcím mechanismem není u pacientů se sekundárním HUS dysregulace vedoucí k neregulovatelné aktivaci komplementu, i když u některých k aktivaci komplementu dochází vnějšími faktory jako tzv. second hit. I přes absenci prokázané souvislosti mezi aktivací komplementu a sekundárním HUS je i u tohoto onemocnění stále více využíván k léčbě blokátor složky C5 komplementu ekulizumab. Průkaz o jeho efektu při léčbě sekundárního hemolyticko-uremického syndromu však stále chybí.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Alena Paříková, Ph.D.

Trombotické mikroangiopatie (TMA) jsou skupinou závažných chorob, které přes rozdílné etiologické faktory sdílejí podobné charakteristické příznaky. Je přítomna mikroangiopatická hemolytická anémie (charakterizovaná anémií, elevací hodnot laktátdehydrogenázy, snížením koncentrace haptoglobinu v séru, přítomností schistocytů v periferním krevním nátěru), trombocytopenie a orgánové poškození, zejména ledvin a nervového systému. Patogenetickým mechanismem je závažné difúzní vaskulární poškození indukující histologické změny

v postižených orgánech, vznik destičkových mikrotrombů obturujících cévy, otok a odlučování endoteliálních buněk a ztlusnění arteriol a kapilár.¹ Všeobecně nejvíce přijímaná klasifikace rozděluje TMA do čtyř kategorií: 1. hemolyticko-uremický syndrom indukovaný shiga toxin produkujícími kmeny bakterie Escherichia coli (STEC-HUS); 2. trombotická trombocytopenicická purpura (TTP); 3. atypický hemolyticko-uremický syndrom (aHUS) a 4. sekundární TMA. Mezi sekundární TMA patří dlouhý seznam klinických entit, u nichž byl výskyt

TMA opakovaně uváděn. Mezi nejvýznamnější spouštěče patří léky, systémové choroby, těhotenství a poporodní období, tumory, transplantace hematopoetických buněk a solidních orgánů, systémové infekce, onemocnění glomerulů a maligní hypertenze. Patogeneze STEC-HUS, TTP a aHUS byla v posledních letech objasněna.

Patogenetické mechanismy sekundárních TMA však zůstávají zahaleny spoustou nejasností. Všeobecně je akceptována teze, že u významného množství pacientů se sekundární TMA dochází k poškození endotelu asociovanému se vznikem protilátek proti některým faktorům komplementu v důsledku primární choroby. Odlišení primárního aHUS a sekundárního HUS se opírá o nálezy jasně identifikovatelné příčiny s popsanou příčinnou souvislostí k HUS. V klinické praxi je to však obtížné, protože faktory asociované se sekundárním HUS (léky, infekce) mohou být spouštěcími faktory atypického HUS. Navíc u přibližně 50 % pacientů s primárním aHUS není nalezena genetická mutace ani protilátky proti regulátorům komplementu. Na druhé straně u některých pacientů se sekundárním HUS byly nalezeny genetické varianty související s aktivací komplementu. Ve španělské multicentrické studii se to týkalo 9 % pacientů. Komentovaná studie prokázala přítomnost vzácných variant v CFH, CFI a THBD u 5 % pacientů se sekundárním HUS. Míra zastoupení těchto variant je však totožná se zdravou populací. Co je však zajímavé, je častější přítomnost homozygotních rizikových mutací MCP u pacientů se sekundárním aHUS ve srovnání se zdravými jedinci. Na základě dostupných dat tato mutace bez současné přítomnosti mutací v jiných regulačních genech komplementu není asociována s atypickým HUS. U sekundárních HUS proinflamační a prokoagulační fenotyp endoteliálních buněk charakteristický pro TMA indukuje nespecifickou aktivaci komplementu bez přítomnosti genetických abnormalit nebo protilátek.² Ukazuje se, že na rozdíl od atypického HUS, který relabuje bez léčby nebo po vysazení léčby velmi často (30–50 %), je sekundární HUS akutní, nerelabující onemocnění. Riziko progresse renálního postižení je nicméně významné. Do stadia CKD 3–4 dochází k progresi onemocnění u více než třetiny pacientů. Stejně množství pacientů dosáhne ESRD. Není však jasné, do jaké míry je patofyziologickým mechanismem poškození TMA a jaký podíl má vlastní základní onemocnění, které k sekundární TMA vede. Rovněž mortalita je u sekundárního HUS vysoká, spíše na vrub základního onemocnění, oproti atypickému HUS.

Léčba sekundárních TMA je založena na terapii základního onemocnění asociovaného s TMA a/nebo na odstranění vyvolávajících faktorů. Přestože u většiny pacientů, zvláště s léky asociovanou TMA, dochází po vysazení vyvolávající terapie k rychlé úpravě stavu, u některých může TMA přetrvávat v podobě život ohrožujícího orgánového poškození nebo progresivní renální dysfunkce. V těchto případech jsou většinou prováděny plazmaferézy vycházející z předpokladu, že by se

jejich příznivý efekt viditelný u TTP a aHUS mohl projevit i v léčbě sekundárního HUS. Žádné prospektivní kontrolované studie ani jednotlivé kazuistiky však přínos plazmaferéz v léčbě sekundárního HUS přesvědčivě neprokázaly. Lékem první linie u atypického HUS je v současnosti ekulizumab, monoklonální protilátka blokující aktivaci komplementu přes vazbu na jeho složku C5. Ve většině dosud publikovaných případů sekundárního HUS, u nichž byl ekulizumab v léčbě použit, je popisován jeho pozitivní účinek, nicméně nelze vyloučit bias při současném odstranění vyvolávajících příčin. Caverio a spol.³ pozorovali ústup TMA u 68 % pacientů se sekundárním HUS, kterým byl podán ekulizumab, u 71 % mohla být ukončena dialyzační léčba při obnovení funkce.

Ekulizumab byl podán pacientům z důvodu progresse renální dysfunkce a perzistence TMA přes odstranění příčiny sekundárního HUS a léčbu výměnami plazmy. V komentované studii byl ekulizumab podáván pacientům nereagujícím na iniciační léčbu. Pacienti léčení ekulizumabem vykazovali průběh onemocnění s významnější klinickou symptomatologií, vyšší procento bylo dependentní na dialyzační léčbě, častěji u nich byla přítomna neurologická symptomatologie. Přes agresivnější průběh se klinické výsledky v léčené a neléčené skupině nelišily. Krátkodobá léčba ekulizumabem u pacientů se sekundárním HUS, u nichž dochází k tranzitní aktivaci komplementu bez genetického pokladu, by mohla být u pacientů s agresivním průběhem choroby slibnou, bezpečnou i ekonomicky výhodnou terapeutickou alternativou. Přestože nejsou dostupné prospektivní studie, z dosud uvedených dat se zdá, že léčba v těchto případech v trvání čtyř až osmi týdnů by měla být dostatečná. Klíčové zůstává, kdy k léčbě ekulizumabem přistoupit. Prospektivní studie terapie ekulizumabem u atypického HUS⁴ prokázala pozitivní vliv časného podání léku na obnovení renální funkce. Ve španělské studii pacienti se sekundárním HUS, jimž byl podán ekulizumab dříve, tíhli k lepším výsledkům.³ Oproti tomu komentovaná studie nepopisuje rozdíl v odpovědi na léčbu ekulizumabem s ohledem na délku trvání od stanovení diagnózy k zahájení léčby. Nutno však podotknout, že střední doba od stanovení diagnózy k podání první dávky činila v komentované studii 24 dní, ve španělské pouze 13 dní. To podporuje výhodu časnějšího rozhodnutí o léčbě.

Závěrem, sekundární hemolyticko-uremický syndrom je akutní, nerelabující forma HUS, která není zapříčiněna autoimunitní nebo geneticky podmíněnou dysregulací alternativní cesty komplementu. Mortalita a morbidita je však vysoká. Renální postižení u pacientů se sekundárním HUS nebývá tak výrazné jako u atypického HUS. Přesto do terminálního stadia selhání ledvin s nutností dialyzační léčby progreduje onemocnění u téměř třetiny pacientů. U další třetiny pacientů se vyvine chronické onemocnění ledvin stadia 3–4. U pacientů s život ohrožujícím postižením může terapeutická blokáda komplementu být zachraňující alternativou.

LITERATURA

1. George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* 2014;371:654–666.
2. Kurosawa S, Stearns-Kurosawa DJ. Complement, thrombotic microangiopathy and disseminated intravascular coagulation. *J Intensive Care* 2014;2:65.
3. Cavero T, Rabasco C, López A, et al. Eculizumab in secondary atypical haemolytic uraemic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32:466–474.
4. Legendre CM, Licht C, Muus P, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical haemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2013;368:2169–2181.

Doba strávená na dialýze negativně ovlivňuje přežití příjemců transplantované ledviny

Fu R, Kim SJ, de Oliveira C, Coyte PC. An instrumental variable approach confirms that the duration of pretransplant dialysis has a negative impact on the survival of kidney transplant recipients and quantifies the risk.

Kidney Int 2019;96:450–459.

V Kanadě je doba dialyzační léčby před provedením transplantace v současnosti delší než čtyři roky. Prioritu při alokaci ledviny v provincii Ontario mají děti, hyperimunizovaní nemocní s kalkulovanými panel-reaktivními protilátkami (PRA) > 95 % a příjemci kombinovaných transplantací. Ostatním nemocným je alokována ledvina podle bodového systému, který v sobě zahrnuje dobu dialyzační léčby a kalkulované PRA. Přežití pacientů po transplantaci ledviny, kteří byli delší dobu dialyzováni, je kratší. S každým rokem stráveným na dialýze je riziko úmrtí po transplantaci vyšší, studie udávají široké rozpětí tohoto rizika 4–42 %. Vliv dialýzy na úmrtí po transplantaci není lineární a je způsoben různými mechanismy, které působí společně. Dosud provedené studie statisticky neošetřily vliv těchto společně působících rizik, což může vysvětlit heterogenitu výsledků v různých kohortách. Navíc některá rizika nelze měřit, jako například rozhodnutí nefrologa referovat nemocného na čekací listinu. V této studii autoři použili inovativní statistiku za účelem ověření vztahu mezi trváním dialýzy před transplantací k 1) úmrtí nemocného ze všech možných příčin a 2) úmrtí nemocného s funkčním štěpem. Krevní skupina pacientů byla použita jako instrumentální proměnná kvůli schopnosti predikovat dobu dialýzy a jasné absenci vztahu k cílovým ukazatelům studie. Autoři rovněž určili kritickou dobu trvání dialýzy, která signifikantně ovlivňuje rizika úmrtí.

Studie byla retrospektivní kohortová u nemocných, kteří podstoupili první transplantaci od zemřelého dárce v provincii Ontario v letech 2002–2013. Nemocní byli sledováni až do roku 2014. Nebyli sledováni příjemci transplantací od žijících dárců, preemptivních transplantací, kombinovaných výkonů a opakovaných transplantací. Věk nemocných byl kategorizován v desetiletých intervalech, a proto byli zařazeni jenom nemocní starší než 20 let. Data byla získána z národního registru transplan-

tací a z databází transplantčních center a dalších registrů obyvatel provincie Ontario.

Ve sledovaném období podstoupilo transplantaci ledviny 5 922 nemocných, preemptivní transplantaci mělo 225 nemocných, 610 podstoupilo retransplantaci a celkem 210 nemocných bylo mladších 20 let, po eliminaci nemocných s neznámou krevní skupinou nebo ztrátou sledování byla analyzována data od 4 440 nemocných, kteří byli průměrně sledováni 7,1 roku. V tomto období zemřelo z jakýchkoliv příčin 653 nemocných a 485 nemocných zemřelo s funkčním štěpem. Výskyt obou parametrů přežívání byl stejný ve všech krevních skupinách. Doba dialýzy do transplantace byla 3,9 roku ve všech skupinách, nejkratší dobu čekání na transplantaci měli nemocní s krevní skupinou AB. Výskyt úmrtí z jakékoliv příčiny v prvním, třetím, pátém a desátém roce byl 2,8 %, 6,1 %, 9,3 % a 19,7 %. Doba čekání na transplantaci u nemocných s krevní skupinou A a AB byla 85 % a 76 % doby čekání nemocných s krevní skupinou O. Jako kritická doba trvání dialýzy ve vztahu k mortalitě bylo stanoveno období 3,05 roku. Před tímto intervalem se riziko úmrtí zvýšilo o 42 % (poměr rizik [HR] 1,42) s každým rokem stráveným na dialýze. U nemocných s desetiletým sledováním po transplantaci ledviny bylo riziko úmrtí 6,4 %, pokud byli dialyzováni do jednoho roku, kdežto 10,8 %, pokud byli dialyzováni tři roky. Po třech letech na dialýze narůstalo riziko úmrtí v deseti letech po transplantaci jenom mírně.

Úmrtí s funkčním štěpem bylo v prvním, třetím, pátém a desátém roce 2,6 %, 5,4 %, 7,8 % a 15,6 %. Statistický model určil jako kritickou dobu čekání na transplantaci 2,85 roku. Každý rok strávený na dialýze do 2,85 roku znamenal zvýšení rizika úmrtí o 32 % (HR 1,32). Mezi dalšími rizikovými faktory úmrtí s funkčním štěpem byly identifikovány vyšší věk, diabetes, PRA > 50 %. Riziko úmrtí s funkčním štěpem bylo o 30 % vyšší u nemocných s kalkulovanými PRA > 50 %. Autoři nepozorovali rozdíly

ve výsledcích u jiných etnik, i když většina nemocných byla bělošského původu. Rovněž nebyla prokázána heterogenita mezi transplantačními centry. Výsledky byly podobné také u všech nemocných, kteří neměli krevní skupinu A (ti čekali na transplantaci kratší dobu). Riziko úmrtí s funkčním štěpem bylo nižší s lety po zařazení na čekací listinu a vyšší s lety strávenými na dialýze do zařazení na čekací listinu.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Preemptivní transplantace ledviny, tedy transplantace před zahájením dialyzační léčby, je spojena se sníženým rizikem ztráty štěpu a sníženým rizikem mortality nemocných a jako taková má být preferovanou metodou léčby konečného stadia chronických onemocnění ledvin.¹ Dlouhou dobu je známo, že doba strávená na dialýze je nezávislým faktorem ovlivňujícím přežívání transplantovaných ledvin.² Tyto původní práce byly některými kritizovány, protože vycházely z amerických dat a známé tamní nedostatečné kvality chronické dialyzační léčby. Komentovaná práce kanadských autorů ale tyto možné námitky vyvrací. Navíc precizně ukazuje, že i relativně krátká doba dialyzační léčby má negativní vztah k přežití nemocných po transplantaci. Toto pozorování má velký význam i pro nás. Transplantace ledviny v ČR jsou dostupnou metodou a doba čekání na transplantaci ledviny na čekací listině je ve všech transplantačních centrech ČR relativně krátká (medián méně než 12 měsíců). Na druhou stranu jsou nemocní na čekací listinu zařazováni nejčastěji až po zahájení chronické dialyzační léčby, doba strávená na dialýze do transplantace je tak i u nás většinou delší než dva roky. V kontextu s výsledky komentované práce je to příliš dlouho. Naší snahou by mělo být podstatné zvýšení aktivity v programu transplantací od žijících dárců, kde lze u signifikantního procenta nemocných preemptivní transplantaci ledviny realizovat. To samé platí o zařazování nemocných na čekací listinu k transplantaci od zemřelého dárce s vědomím, že šance na preemptivní transplantaci ledviny s dobrou shodou v HLA antigenech je daleko menší.

To znamená, že většina vyšetření nutných k zařazení nemocných na čekací listinu má být provedena ještě v době konzervativního léčení chronického selhání ledvin. Pacienti bez zjevné

Tato studie tak prokázala, že dialýza před transplantací zvyšuje riziko úmrtí z jakékoliv příčiny a rovněž riziko úmrtí s funkčním štěpem. Efekt vlivu doby na dialýze na úmrtí po transplantaci není lineární, toto riziko nejvíce narůstá do tří let dialyzační léčby. Tato studie tak dokumentuje, že i kratší doba strávená na dialýze má negativní vliv na přežití nemocných po transplantaci ledviny.

kontraindikace transplantace by měli být odesláni k vyšetření a konečnému rozhodnutí do „předtransplantační“ ambulance při transplantačním centru co nejdříve. Nemělo by tak docházet k tomu, že zjevně vhodný kandidát transplantace ledviny bude odeslán do této ambulance po půl roce dialyzační léčby, kdy se jeho stav může značně komplikovat. Obávám se ale, že toto je naše běžná praxe. V České republice je v současnosti možno zařadit nemocného na čekací listinu pro transplantaci ledviny od zemřelého dárce již v období, kdy jsou hodnoty odhadované glomerulární filtrace (eGFR) < 0,17 ml/s/1,73 m². Samotné zahájení dialyzační léčby není podmínkou zařazení na čekací listinu.

Recentní data Všeobecné zdravotní pojišťovny (VZP) hovoří o tom, že pouze u 10 % jejích pojištěnců byla provedena preemptivní transplantace, u zbylých 90 % byla transplantace ledviny realizována až po zahájení pravidelné dialyzační léčby. Je zjevné, že problém tkví v nedostatečném vyšetřování a přípravě pacientů k transplantaci ledviny především v predialyzačním stadiu, které poskytuje dostatečnou časovou rezervu k realizaci preemptivní transplantace od žijícího dárce či preemptivního zařazení pacienta na čekací listinu k transplantaci ledviny od zemřelého dárce. V pilotním programu již VZP podporuje nefrologie a transplantační centra ve vyšetřování nemocných před zařazením na čekací listinu. Naším společným cílem tedy je, aby se transplantace ledviny stala metodou první volby již v predialyzačním stadiu, nikoliv po zahájení pravidelné dialyzační léčby, protože je zjevné, že i kratší délka dialyzační léčby negativně ovlivňuje přežití nemocných po transplantaci. Měli bychom o tom informovat všechny naše nemocné, které ještě sledujeme v ambulancích a uvažujeme u nich o budoucí transplantaci.

LITERATURA

1. Kasiske BL, Snyder JJ, Matas AJ, Ellison MD, et al. Preemptive kidney transplantation: the advantage and the disadvantaged. J Am Soc Nephrol 2002;13:1358–1364.
2. Meier-Kriesche HU, Kaplan B. Waiting time on dialysis as the strongest modifiable risk factor for renal transplant outcomes: a paired donor kidney analysis. Transplantation 2002;74:1377–1381.

Rituximab v léčbě membranózní nefropatie – je čas změnit doporučení?

Fervenza FC, Appel GB, Barbour SJ, et al.; MENTOR Investigators. Rituximab or Cyclosporine in the Treatment of Membranous Nephropathy.

N Engl J Med 2019;381:36–46.

Membranózní nefropatie (MN) patří k celosvětově nejčastějším příčinám nefrotického syndromu. U části nemocných se vyvine spontánní remise, ale pacienti, kteří mají nadále nefrotický syndrom, jsou ohroženi vysokým rizikem rozvoje terminálního selhání ledvin.¹ Celkem 70–80 % pacientů s MN má cirkulující protilátky proti receptoru pro fosfolipázu A₂ (PLA₂R)² a 1–3 % proti THSD7A (thrombospondin type-1 domain-containing 7A).³

Iniciální terapie pacientů s MN je podpůrná, imunosupresivní terapie je doporučena pro pacienty s perzistujícím nefrotickým syndromem.⁴ Režim se střídavým podáním cyklofosfamidu a kortikosteroidů je efektivní u 60–70 % pacientů, ale je spojen s významnými nežádoucími účinky. Kalcineurinové inhibitory, včetně cyklosporinu, jsou také účinné a jsou preferovány v léčbě MN v Severní Americe, ale jsou spojeny s vysokým výskytem relapsu po ukončení terapie i s častým výskytem nežádoucích účinků (např. hypertenze či nefrotoxicity).

Dysfunkce B lymfocytů hraje roli v patogenezi MN, a selektivní deplece B lymfocytů navozená rituximabem se tedy zdá slibným přístupem. V nekontrolovaných studiích vedlo jeho podávání k redukci proteinurie o 60–80 % u většiny pacientů. Jedna randomizovaná studie⁵ porovnávala u MN rituximab s podpůrnou terapií, a přestože studie nedosáhla primárního cíle v šesti měsících, v dalším sledování po dobu 12–24 měsíců prokázala častější remisi při podávání rituximabu.

Cílem komentované, otevřené, randomizované multicentrické studie MENTOR bylo zjistit, zda je rituximab non-inferiorní vůči cyklosporinu v navození a udržení remise proteinurie u pacientů s primární MN. Do studie byli zařazeni pacienti s biopsicky prokázanou diagnózou MN ve věku 18–80 let s proteinurií vyšší než 5 g/24 hodin a s clearance kreatininu vyšší než 40 ml/min/1,73 m². Všichni pacienti byli aspoň tři měsíce před randomizací léčeni podpůrnou terapií, včetně léčby blokátory renin-angiotenzinového systému. Pokud trvala proteinurie, pacienti byli následně randomizováni v poměru 1 : 1 buď k léčbě rituximabem, nebo cyklosporinem.

Rituximab byl podán v dávce 1 g ve dnech 1 a 15. Pokud po šesti měsících došlo k poklesu proteinurie o alespoň 25 %, ale nebylo dosaženo kompletní remise, byl podán druhý cyklus léčby rituximabem, bez ohledu na počet B lymfocytů. V případě kompletní remise nebyl druhý cyklus podáván, stejně jako v případě, že došlo k poklesu proteinurie o méně než 25 %, což bylo považováno za selhání léčby.

Cyklosporin byl podáván v úvodní dávce 3,5 mg/kg/den s cílovou údolní koncentrací cyklosporinu 125–175 ng/ml. Pokud bylo po šesti měsících dosaženo kompletní remise, byl cyklosporin postupně během dvou měsíců vysazen. Pokud nedošlo po šesti měsících k poklesu proteinurie ani o 25 %, bylo to považováno za selhání léčby. V případě poklesu proteinurie o více než 25 % bylo v léčbě cyklosporinem pokračováno po dobu 12 měsíců, poté byly dávky cyklosporinu postupně sníženy a po dvou měsících byl cyklosporin vysazen.

Primárním hodnoceným ukazatelem byla sdružená kompletní nebo parciální remise po 24 měsících. Kompletní remise byla definována jako proteinurie nižší než 0,3 g/24 hodin s koncentrací albuminu v séru vyšší než 35 g/l. Parciální remise byla definována jako redukce proteinurie o aspoň 50 % plus proteinurie v rozmezí 0,3–3,5 g/24 hodin na konci léčebného cyklu.

Do studie bylo zařazeno celkem 130 pacientů v Severní Americe s průměrným věkem 52 let, 77 % bylo mužů, 74 % pacientů bylo anti-PLA₂R pozitivních, jeden pacient měl anti-THSD7A protilátky. Medián vstupní proteinurie byl 8,9 g/den v obou skupinách. Po 24 měsících se 39 pacientů (60 %) ve větvi s rituximabem a 13 (20 %) ve větvi s cyklosporinem nacházelo v kompletní nebo parciální remisi (rozdíl 40 % splňuje kritéria pro non-inferioritu i superioritu, $p < 0,001$). Kompletní remise po 24 měsících byla přítomna u 23 pacientů (35 %) léčených rituximabem a u žádného pacienta léčeného cyklosporinem.

V sekundární analýze byly splněny požadavky na non-inferioritu rituximabu v remisi proteinurie po 12 měsících ($p = 0,004$, kompletní nebo parciální remise byla přítomna

u 39 [60 %] pacientů léčených rituximabem a u 34 [52 %] léčených cyklosporinem). Do měsíce 24 došlo u 2 ze 39 (5 %) pacientů v remisi po léčbě rituximabem k selhání terapie, zatímco po cyklosporinu bylo selhání v tomto časovém intervalu pozorováno u 21 z 34 pacientů (62 %).

Účinek rituximabu v porovnání s cyklosporinem byl srovnatelný ve všech podskupinách (dle věku, proteinurie, positivity anti-PLA₂R, předchozí imunosuprese) s výjimkou pohlaví, kde byl vyšší přínos rituximabu zaznamenán u žen, ale rozdíl vymizel po adjustaci na vstupní koncentrace anti-PLA₂R. U pacientů anti-PLA₂R pozitivních byl pokles koncentrace anti-PLA₂R rychlejší, výraznější a s delším trváním u pacientů léčených rituximabem než u těch, jimž byl podáván cyklosporin.

Průměrná proteinurie u pacientů v remisi po 24 měsících byla 0,3 g/24 hodin ve skupině s rituximabem a 1,02 g/24 hodin ve skupině s cyklosporinem. Clearance

kreatininu po 24 měsících byla u pacientů v remisi po léčbě rituximabem v průměru o 18 ml/min vyšší než po terapii cyklosporinem.

Celkový výskyt nežádoucích účinků byl mezi pacienty léčenými rituximabem a cyklosporinem srovnatelný (71 % vs. 78 %), závažné nežádoucí účinky se vyskytly u 11 pacientů (17 %) léčených rituximabem a u 20 (31 %) léčených cyklosporinem ($p = 0,06$). Rituximab byl častěji spojen s výskytem reakcí na infuzi a s pruritem, zatímco při podávání cyklosporinu byly častější gastrointestinální komplikace a zvýšení koncentrace kreatininu v séru.

Závěrem autoři shrnují, že rituximab byl u pacientů s MN s vysokým rizikem progresivního onemocnění non-inferiorní v porovnání s cyklosporinem v dosažení parciální nebo kompletní remise proteinurie po 12 měsících a byl superiorní v udržení remise proteinurie po 24 měsících.

KOMENTÁŘ

MUDr. Zdenka Hrušková, Ph.D.; prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., FASN, FERA

Membranózní nefropatie je v našich podmínkách u dospělých pacientů nejčastější příčinou nefrotického syndromu a dle údajů z celorepublikového registru renálních biopsií to je po IgA nefropatii druhá nejčastější primární glomerulonefritida.⁶ Objev anti-PLA₂R protilátek v roce 2009³ otevřel cestu k možné neinvazivní diagnostice MN (aspoň u pacientů bez anamnézy komplikujících onemocnění s normální renální funkcí a pozitivitou protilátek), ale zatím je toto téma ještě kontroverzní a renální biopsie byla vyžadována i v komentované studii.

Dle platných doporučení KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes)⁴ je imunosupresivní terapie indikována u pacientů s MN se závažným až život ohrožujícím nefrotickým syndromem ihned nebo u pacientů s trvajícím proteinurií po předchozí šestiměsíční podpůrné terapii. Právě tato druhá skupina pacientů byla zařazena do komentované studie MENTOR, kde byla ale vyžadována pouze tříměsíční doba observace před randomizací. Zkrácení doby podpůrné terapie se zdá logickým krokem zejména u pacientů s vysokou (a neklesající) koncentrací anti-PLA₂R protilátek, kde je spontánní remise méně pravděpodobná,⁷ ale očekávaný přínos léčby musí převažovat nad riziky podávané terapie.

Lékem volby dle doporučení KDIGO by u MN i dnes měla být šestiměsíční léčba po měsíci se střídajícího podávání cyklofosfamidů a kortikosteroidů, cyklosporin (nebo takrolimus) je pak dle těchto doporučení alternativou u pacientů, kteří si tento režim nepřejí nebo je u nich kontraindikován. Léčba alkylačními cytostatiky je ale spojena s relativně častými nežádoucími účinky (např. infekce, myelotoxicita, gonadotoxicita), a proto je ve Spojených státech amerických preferován režim s kalci-
neurinovými inhibitory, které byly jako komparátor zvoleny i v komentované studii. Její výsledky pak potvrzují vcelku dobrý bezpečnostní profil cyklosporinu s jen mírně vyššími závažnými nežádoucími účinky ve srovnání s rituximabem, zatímco re-

žim s alkylačními cytostatiky zvyšuje dle retrospektivní studie výskyt nežádoucích účinků významně více.⁸

Rituximab, chimérická monoklonální protilátka proti antigenu CD20 navozující depleci periferních B lymfocytů, se stále častěji využívá v léčbě autoimunitních onemocnění i nefropatií. V léčbě MN byl poprvé použit již před více než 15 lety a mnohá data z observačních a nekontrolovaných studií potvrzovala jeho dobrý vliv u pacientů s MN, a to i v případě jeho využití jako imunosupresivní léčby první linie.^{9,10}

V dříve publikované randomizované francouzské studii GEMRITUX,⁵ srovnávající skupinu pacientů s MN léčených iniciálně dvěma dávkami rituximabu à 375 mg/m² s pacienty léčenými konvenční neimunosupresivní antiproteinurickou terapií, však nebyl splněn primární cíl (vyšší výskyt remise po šesti měsících léčby), nicméně studie ukázala vyšší výskyt remise ve skupině s rituximabem na konci observační fáze studie (medián 17 měsíců). V několika studiích včetně studie GEMRITUX bylo zjištěno, že léčba rituximabem je spojena s rychlým poklesem titru protilátek proti fosfolipáze A₂, a právě tato „imunologická“ remise je známá jako důležitý prediktor klinické remise, která může následovat později.^{2,5,10} Komentátoři studie se proto shodují, že hodnotit vliv léčby po šesti měsících zřejmě bylo předčasné.

Uspořádání studie, délka sledování i výběr pacientů do studie může hrát velkou roli v jejím (ne)úspěchu. Zatímco vliv léčby rituximabem byl např. potvrzen u ANCA-asociované vaskulitidy jak v léčbě indukční, tak udržovací, studie s rituximabem u systémového lupus erythematoses i u lupusové nefritidy nesplnily očekávání a nedosáhly primárních cílů. Hodnocení (lépe zvoleného) primárního ukazatele po 24 měsících ve studii MENTOR tak dosáhlo nejen non-inferiority, ale dokonce i superiority, zejména díky narůstajícímu rozdílu mezi oběma léčenými skupinami mezi 13. a 24. měsícem. Zdůraznit

je třeba i významný rozdíl v dosažení kompletní remise, spojené s dlouhodobě dobrou prognózou,¹¹ ve prospěch rituximabu (35 % vs. 0 %). Jak je obecným rizikem léčby kalcineurinovými inhibitory, u mnoha pacientů i ve studii MENTOR došlo k relapsu po vysazení terapie cyklosporinem, které bylo poměrně rychlé, ale pomalejší způsob by asi jen zmínil rozdíly zjištěné za 24 měsíců či odsunul hlavní rozdíl do pozdější doby.

Pro klinickou praxi je důležitý i fakt, že dávka rituximabu použitá ve studii MENTOR byla 2 × 1 g po 14 dnech, s eventuálním opakováním cyklu po šesti měsících u pacientů, kteří nedosáhli kompletní remise, a není důvod, aby se tento režim nestal základním pro pacienty s MN, u nichž bude indikována léčba rituximabem. Původně mnohdy používaný „lymfomový“ režim v dávce 375 mg/m² podané celkem 4 × po týdnu je pro pacienta i lékaře složitější, vede k více infuzím a k vyšší spotřebě rituximabu.⁹ I když italští autoři později přešli na podávání jedné dávky 375 mg/m² a další dávky indikovali jen dle hodnot B lymfocytů,^{9,10} jednotný režim v dávce 2 × 1 g po 14 dnech je nepochybně jednodušší. Bylo by ale zajímavé vidět, jaké byly koncentrace B lymfocytů ve studii MENTOR u jednotlivých podskupin pacientů léčených rituximabem a zda existovala souvislost mezi deplecí a trváním klinické odpovědi, autoři

prezentují celková data, kde byly hodnoty CD19+ lymfocytů po roce obecně nízké, a odvolávají se na své dřívější publikace, kde nebyl zjištěn vztah mezi odpovědí proteinurie a hodnotou B lymfocytů po 12 měsících.¹²

Přestože je studie MENTOR důležitým a úspěšným krokem na cestě k účinnější a ideálně i bezpečnější terapii MN, pro definitivní závěry je vhodné vyčkat ještě na výsledky randomizované kontrolované studie RI-CYCLO (NCT03018535) srovnávající rituximab a tzv. Ponticelliho protokol s cyklofosfamidem. Očekávána jsou také data z evropské randomizované kontrolované multicentrické studie STARMEN (NCT01955187) srovnávající kombinaci rituximabu a takrolimu s léčbou cyklofosfamidem a kortikosteroidy. Již dnes je však možné využít rituximab u pacientů s MN nejen tam, kde předchází („standardní“) imunosupresivní léčba selhává či není tolerována, ale i tam, kde není možná či žádoucí, a studie MENTOR volbu rituximabu nepochybně posouvá na přednější místa. Využití rituximabu jako léku první volby u všech pacientů s MN je kromě (vstupní) ceny limitováno i jeho neúčinností u přibližně 25–30 % pacientů, a do budoucna tak bude nutné zejména identifikovat podskupiny pacientů, kteří by z léčby mohli vyžít nejvíce, což by mělo být hlavní prioritou dalších studií.¹¹

LITERATURA

1. Troyanov S, Wall CA, Miller JA, et al. Idiopathic membranous nephropathy: definition and relevance of a partial remission. *Kidney Int* 2004;66:1199–1205.
2. Beck Jr LH, Bonegio RG, Lambeau G, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2009;361:11–21.
3. Tomas NM, Beck LH Jr, Meyer-Schwesinger C, et al. Thrombospondin type-1 domain-containing 7A in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2014;371:2277–2287.
4. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Glomerulonephritis. *Kidney Int* 2012;(Suppl.2):1–143.
5. Dahan K, Debiec H, Plaisier E, et al. Rituximab for severe membranous nephropathy: A 6-month trial with extended follow-up. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:348–358.
6. Jančová E a kol. Český registr biopsií nativních ledvin 1994–2017. Dostupné online z: www.nefrol.cz/force-download/1291
7. Ruggenti P, Fervenza FC, Remuzzi G. Treatment of membranous nephropathy: time for a paradigm shift. *Nat Rev Nephrol* 2017;13:563–579.
8. van den Brand JAJG, Ruggenti P, Chianca A, et al. Safety of rituximab compared with steroids and cyclophosphamide for idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:2729–2737.
9. Ruggenti P, Cravedi P, Chianca A, et al. Rituximab in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:1416–1425.
10. Ruggenti P, Debiec H, Ruggiero B, et al. Phospholipase A2 receptor antibody titer predicts post-rituximab outcome of membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:2545–2558.
11. Ruggenti P, Remuzzi G. A First Step toward a New Approach to Treating Membranous Nephropathy. *N Engl J Med* 2019;381:86–88.
12. Fervenza FC, Abraham RS, Erickson SB, et al. Rituximab therapy in idiopathic membranous nephropathy: a 2-year study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:2188–2198.

Rozdílná prognóza pacientů s non-proteinurickým versus proteinurickým diabetickým onemocněním ledvin: data z Japonského národního registru biopsie ledvin

Yamanouchi M, Furuichi K, Hoshino J, et al; Research Group of Diabetic Nephropathy, the Ministry of Health, Labour and Welfare, and the Japan Agency for Medical Research and Development. Nonproteinuric Versus Proteinuric Phenotypes in Diabetic Kidney Disease: A Propensity Score-Matched Analysis of a Nationwide, Biopsy-Based Cohort Study.

Diabetes Care 2019;42:891–902.

Jedná se o zajímavou práci – retrospektivní analýzu pacientů s diabetes mellitus (DM) 2. typu vedených v Japonském národním registru renálních biopsií, kteří měli v době renální biopsie (RB) již sníženou renální funkci. Autoři hodnotili, jak je přítomnost proteinurie spojena s vyšším rizikem progresu onemocnění ledvin a s vyšší celkovou mortalitou.

Do studie bylo zařazeno 526 pacientů s odhadovanou glomerulární filtrací (eGFR) < 60 ml/min/1,73 m², u nichž byla provedena renální biopsie a byly k dispozici údaje z dalšího sledování. Nakonec byla analyzována kohorta pacientů s proteinurií (poměr albumin : kreatinin v moči [urine albumin-to-creatinine ratio, UACR] < 300 mg/g, $n = 82$) versus bez proteinurie (UACR ≥ 300 mg/g, $n = 164$). Skupiny byly dále porovnány pomocí metody propensity skóre pro vyrovnání rozdílů z hlediska věku, pohlaví, délky trvání diabetu a vstupní hodnoty eGFR. Primárním sledovaným parametrem byla progresse chronického onemocnění ledvin (CKD) definovaná jako rozvoj terminálního stadia onemocnění ledvin (end-stage renal disease, ESRD), pokles eGFR o ≥ 50 %

nebo zdvojnásobení koncentrace kreatininu v séru. Sekundárním sledovaným parametrem byla celková mortalita.

Medián sledování od biopsie ledvin byl 1,9 roku. Prakticky ve všech sledovaných parametrech bylo dosaženo lepších výsledků ve skupině bez proteinurie versus s proteinurií: pětileté přežití bez progresu renálního onemocnění činilo 86,6 % vs. 30,3 % ($p < 0,001$), nižší riziko progresu CKD u všech podskupin pacientů (podle věku, pohlaví, přítomnosti obezity, retinopatie, kouření, užívání inhibitorů systému renin-angiotenzin-aldosteron [RAAS], hypertenze, dyslipidemie, glykemické kompenzace, eGFR či histologického nálezu), také celková mortalita byla nižší: pětileté celkové přežití činilo 98,4 % vs. 87,5 % ($p < 0,001$), a konečně u pacientů bez proteinurie byla zjištěna lepší kontrola hypertenze a méně závažné morfologické změny v biotickém vzorku.

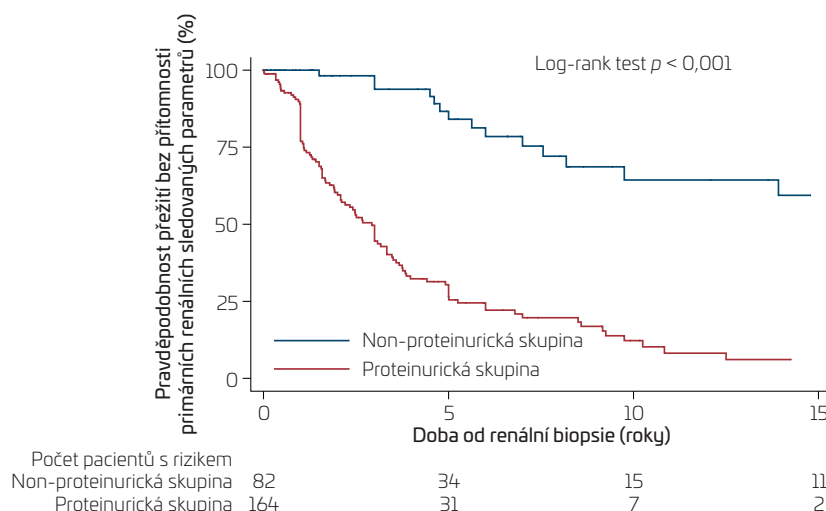
Autoři tuto práci uzavřeli s tím, že pacienti s diabetem 2. typu a se sníženou funkcí ledvin mají větší riziko progresu renálního onemocnění a vyšší mortalitu, pokud je u nich přítomna proteinurie.

KOMENTÁŘ

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

Počátkem 80. let minulého století definovaly prubířské práce Vibertiho a Mogensena¹ stadia diabetické nefropatie (DN). Byly založeny na datech získaných od diabetiků 1. typu a stadia DN byla roztržiděna dle závažnosti albuminurie a hodnoty glomerulární filtrace (GF). Morfologické změny byly popsány

Kimmelstielem a Wilsonem² dokonce již o 50 let dříve jako nodulární glomeruloskleróza u diabetiků 2. typu. Přítomnost albuminurie (resp. proteinurie) a snížení renální funkce byly proto od té doby považovány za kritéria pro definici „klasické“ DN. V poslední době však data z několika průřezových studií



OBR. 1 Křivka přežití podle Kaplana–Meiera: pacienti bez přítomnosti primárních renálních sledovaných parametrů, analyzováno metodou propensity skóre

odhalila, že u části pacientů s DM 2. typu progreduje renální insuficience bez proteinurie (makroalbuminurie), nebo dokonce bez mikroalbuminurie, což naznačuje existenci non-proteinurického fenotypu diabetického onemocnění ledvin (diabetic kidney disease, DKD), a to i v pokročilejších stádiích CKD definovaných jako $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ a $UACR < 300 \text{ mg/g}$.^{3,4} Je zřejmé, že podkladem CKD u těchto pacientů je především aterosklerotické poškození renálního řečiště.⁵ Klinické obrazy u pacientů bez proteinurie byly však v těchto předchozích zprávách nekonzistentní, ačkoliv několik charakteristik, jako je pohlaví (typicky ženské), hypertenze, kouření, hyperglykemie, mikroangiopatie (reprezentovaná jako diabetická retinopatie) a léčba inhibitory RAAS, bylo uváděno jako rizikové faktory pro non-proteinurické DKD. Nicméně, dosud je k dispozici jen málo informací, jaká je prognóza renální i quod vitam této skupiny diabetiků (zejména jde o diabetiky 2. typu), kdy typ nefropatie byl verifikován bioticky.

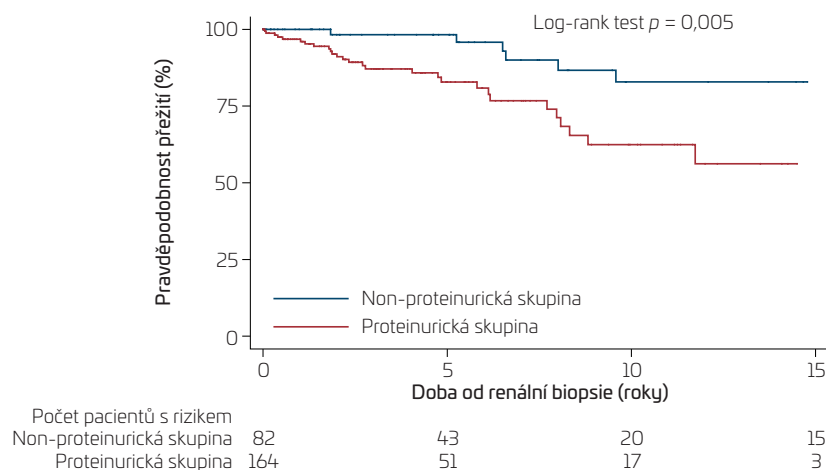
Do komentované studie byl zahrnut absolutně poměrně vysoký počet pacientů (526), kteří ovšem představovali relativně malou část (pouze 6 %) z celkem 8 995 pacientů zařazených v průběhu 32 let do celonárodního registru biopsií ledvin v Japonsku z celkem 18 nefrologických jednotek. Jednalo se o diabetiky 2. typu s již přítomnou renální insuficíí ($eGFR < 1,0 \text{ ml/s/1,73 m}^2$). Indikace k biopsii byly celkem obvyklé, tj. snížená funkce ledvin a abnormální nálezy v moči (albuminurie/proteinurie, hematurie nebo válce). Pomocí statistické metody propensity skóre, používané k vyrovnání rozdílů mezi skupinami z hlediska věku, pohlaví, délky trvání diabetu a vstupní hodnoty $eGFR$, byly nakonec definovány dvě kohorty pacientů (82 pacientů bez albuminurie vs. 164 pacientů s albuminurií/proteinurií), které byly dále porovnány. Celkový počet pacientů nakonec zahrnutých do studie (celkem 246, tedy méně než polovina ze vstupně zařazených pacientů) svědčí o tom, že tito pacienti jsou komplikovanější skupinou než pacienti bez diabetu. Současně je potřeba zdůraznit, že data uváděná o diabetických (zejména ta přímo nesouvisející

s nefropatií) byla ve studii významně rozsáhlejší než data sbíraná většinou národních registrů biopsií ledvin, včetně českého.⁶ Primárním sledovaným parametrem této studie byla progresa CKD, která byla definována podle obvyklých kritérií používaných ve studiích (tedy nově vzniklé ESRD, snížení $eGFR$ o $\geq 50 \%$ nebo zdvojnásobení koncentrace kreatininu v séru).

Pokud se podíváme na složení skupin, lze konstatovat, že vstupní klinické a patologické charakteristiky studovaných skupin se po uplatnění propensity score matching prakticky nelišily, pouze u pacientů bez proteinurie byl poněkud lépe kontrolován krevní tlak (TK) (130/75 mm Hg vs. 146/80 mm Hg, $p < 0,001$), ačkoliv u pacientů s non-proteinurickou DKD byly méně předepisovány inhibitory RAAS. Dále non-proteinuričtí pacienti měli nižší hodnoty celkového cholesterolu (5,0 mmol/l vs. 5,4 mmol/l, $p = 0,033$) a vyšší hodnoty hemoglobinu (120 g/l vs. 110 g/l, $p = 0,002$). Pokud jde o biotický nález, měla non-proteinurická skupina méně závažné intersticiální a vaskulární léze. Je důležitým faktorem, že tito pacienti mohou často mít jiné glomerulární choroby než DKD, buď jako konkomitantní s DKD, nebo samostatně.⁷

Výsledky studie jednoznačně ukázaly na lepší prognózu ve skupině pacientů bez proteinurie, a to ve všech sledovaných parametrech, srovnání renálních sledovaných parametrů a přežívání podle Kaplana–Meiera je uvedeno na **obrázku 1 a 2**.

Tato studie je zajímavá i z pohledu hodnocení biotického nálezu. Rané studie morfologických změn s diabetem byly prováděny většinou u pacientů s diabetem 1. typu.⁴ Tyto studie ukázaly specifické diabetické léze, kdy nodulární glomerulární skleróza byla charakteristickým znakem klasické DN a byla typicky zjišťována u pacientů s dlouhodobým diabetem a sníženou funkcí ledvin. Později provedené studie prokázaly vztah mezi strukturálními změnami a GF ,⁸ a navíc strukturálně funkční vztah byl silnější u pacientů se sníženou funkcí ledvin, ačkoliv většina z nich měla též proteinurii. Pouze několik studií analyzovalo patologické léze u pacientů s diabetem 2. typu



OBR. 2 Křivka přežití podle Kaplan–Meiera, analyzováno metodou propensity skóre

s non-proteinurickým DKD.^{9–11} Výsledky těchto průřezových studií jsou však nekonzistentní. Jedna z nich uvádí, že pacienti s non-proteinurickým DKD mají pokročilé diabetické glomerulární změny, ale jen mírné léze intersticia a cév (arterií). Jiné studie uvádějí, že pacienti s non-proteinurickým DKD mají změny méně typické pro diabetickou nefropatii, ale výrazně pokročilé intersticiální a arteriální léze. Řada studií uvádí, že i stárnutí vede k různým anatomickým a fyziologickým změnám ledvin.¹² Rovněž se uvádí, že u žen hrozí vyšší riziko glomerulární sklerózy a intersticiální fibrózy kvůli hormonálním změnám.¹³

A jaké je riziko progresu CKD u pacientů s DKD v případě absence proteinurie? Autoři popisované práce provedli u těchto pacientů univariabilní a multivariabilní analýzu doporučených rizik podle Coxe, aby prozkoumali potenciální prediktory progresu CKD. V univariabilní analýze byly jako prediktory progresu CKD identifikovány nízká hodnota hemoglobinu, použití látek stimulujících erythropoézu (erythropoietin-stimulating agents, ESA) a závažnost poškození intersticia (interstitial fibrosis and tubular atrophy, IFTA), zatímco multivariabilní analýza odhalila, že pouze závažná IFTA je spojena s progresí CKD. Ačkoliv byl počet pacientů s non-proteinurickým DKD v této studii omezený, uváděné výsledky naznačují, že intersticiální fibróza, která vede k anémii a k vyšší šanci na léčbu ESA, je klíčovým prvkem při poklesu renální funkce. Tyto výsledky jsou v souladu s výsledky některých předchozích studií, které prokázaly, že intersticiální poškození hraje hlavní roli při poklesu eGFR.¹³ Zajímavým zjištěním je i fakt, že 10 % pacientů bez proteinurie se později stalo proteinurickými a ještě méně pacientů s proteinurií se stalo non-proteinurickými.

Za silné stránky popisované studie lze považovat celostátní uspořádání, více než tři desetiletí trvající sběr dat, z pohledu diagnostiky DKD použití bioptického nálezu než nepřesné klinické diagnózy, použití longitudinálního uspořádání než průřezového uspořádání a použití metody propensity score matching k řešení nerovnováhy současně působících prvků mezi non-proteinurickým a proteinurickým DKD.

Je však třeba zmínit i několik limitací studie. Za prvé, stejně jako u observačních studií, zejména u kohortových

studií založených na hodnocení bioptických nálezů hraje roli bioptická politika příslušného pracoviště, resp. faktory rozhodující o indikaci k provedení RB u diabetiků.¹⁴ Za druhé, je možné, že výběr diabetiků, kteří podstoupili biopsii, mohl být zkreslen i indikujícími nefrology, kteří se více zajímali o DKD. Současně ale indikací k RB mohl být i předpoklad přítomnosti jiné primární nefropatie. Je proto zajímavý údaj, že z 526 pacientů s biopticky verifikovanou DKD byly prebi-optické klinické diagnózy následující: DKD jako jediná příčina u 399 (76 %), DKD plus hematurie u 54 (10 %), DKD s rychlým poklesem eGFR u 42 (8 %) a DKD s proteinurií nefrotického rozsahu pouze u 31 pacientů (6 %). Za třetí, data o předchozích renálních příhodách před provedením RB nebyla k dispozici, což by mohlo ovlivnit a vysvětlit riziko vzniku non-proteinurické nefropatie, i když většina pacientů negovala výskyt akutního selhání ledvin či abúzus léků, např. nesteroidních antiflogistik. Kromě toho u většiny z non-proteinurických pacientů byla provedena magnetická rezonance nebo ultrasonografie k vyloučení stenózy renální tepny. Za čtvrté, sledovaná populace byla omezena pouze na japonské pacienty a autoři provedli srovnání pouze se studií z Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC), která uváděla rychlost progresu CKD podle různých výchozích hodnot albuminurie.¹⁵ Proto autoři popisované studie provedli u pacientů bez proteinurie (UACR 30–299 mg/g) a s proteinurií (UACR > 300 mg/g) experimentální výpočet míry progresu CKD s výsledkem 39, resp. 213 případů na 1 000 osoboroků. Míra progresu ve studii CRIC byla velmi podobná jako v referované studii (30 a 194 případů na 1 000 osoboroků u pacientů non-proteinurických i proteinurických), a to i přesto, že všichni pacienti ve sledované kohortě měli DKD biopticky verifikované, nikoliv jen klinicky definované. Za páté, nebyl k dispozici údaj o UACR před začátkem užívání léků blokujících RAAS. Je tedy možné, že non-proteinurická skupina většinou zahrnovala pacienty, kteří dobře reagovali na blokádu RAAS, což mohlo též zmírnit progresi CKD. Za šesté, měření renální funkce, které bylo ve studii použito, neměřilo GFR pomocí iothalamátu, ale eGFR pomocí koncentrace kreatininu v séru, což mohlo ovlivnit výsledky.

Za sedmé, neměřitelné společně působící parametry nebyly ve studii plně adjustovány. Autoři identifikovali vyšší věk, nižší systolický krevní tlak, vyšší hodnotu hemoglobinu a vyšší hodnotu glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}) jako faktory s vyšší pravděpodobností přiřazení non-proteinurického DKD. Z tohoto pohledu je faktem, že hodnota HbA_{1c} u pacientů s CKD může být ovlivněna mnoha neměřitelnými faktory. Jedním z těchto faktorů je dávka rekombinantních ESA¹⁶ – taktéž autoři studie spekulují, že u pacientů se závažnějším

stupněm intersticiální fibrózy proteinurictí pacienti používali vyšší dávky ESA, která způsobovala nízkou hodnotu HbA_{1c} .

Závěrem lze říci, že tato studie prokázala, že pacienti – diabetici 2. typu s bioticky verifikovanou „klasickou“ diabetickou nefropatií, s již přítomnou renální insuficiencí – vykazují horší kontrolu TK, v histologickém nálezu mají vyšší procento fibrózy intersticia a mají vyšší riziko progresu CKD a celkovou úmrtnost. Je nutné zorganizování dalších studií, které by tato zjištění potvrdily.

LITERATURA

1. Mogensen CE, Christensen CK, Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease: with emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. *Diabetes* 1983;32(Suppl. 2):64–78.
2. Kimmelstiel P, Wilson C. Inter-capillary lesions in the glomeruli of the kidney. *Am J Pathol* 1936;12:83–98.
3. Kramer HJ, Nguyen QD, Curhan G, Hsu CY. Renal insufficiency in the absence of albuminuria and retinopathy among adults with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2003;289:3273–3277.
4. Mottl AK, Kwon KS, Mauer M, et al. Normoalbuminuric diabetic kidney disease in the U.S. population. *J Diabetes Complications* 2013;27:123–127.
5. Bash LD, Selvin E, Steffes M, et al. Poor glycemic control in diabetes and the risk of incident chronic kidney disease even in the absence of albuminuria and retinopathy: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Arch Intern Med* 2008;168:2440–2447.
6. Rychlík I, Jančová E, Tesař V, et al. The Czech registry of renal biopsies. Occurrence of renal diseases in the years 1994–2000. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:3040–3049.
7. Fioretto P, Mauer M, Brocco E, et al. Patterns of renal injury in NIDDM patients with microalbuminuria. *Diabetologia* 1996;39:1569–1576.
8. Mauer SM, Steffes MW, Ellis EN, et al. Structural-functional relationships in diabetic nephropathy. *J Clin Invest* 1984;74:1143–1155.
9. Budhiraja P, Thajudeen B, Popovtzer M. Absence of albuminuria in type 2 diabetics with classical diabetic nephropathy: clinical pathological study. *J Biomed Sci Eng* 2013;6:20–25.
10. Shimizu M, Furuichi K, Yokoyama H, et al. Kidney lesions in diabetic patients with normoalbuminuric renal insufficiency. *Clin Exp Nephrol* 2014;18:305–312.
11. Ekinci EI, Jerums G, Skene A, et al. Renal structure in normoalbuminuric and albuminuric patients with type 2 diabetes and impaired renal function. *Diabetes Care* 2013;36:3620–3626.
12. Hommos MS, Glasscock RJ, Rule AD. Structural and functional changes in human kidneys with healthy aging. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:2838–2844.
13. Liu Y. Renal fibrosis: new insights into the pathogenesis and therapeutics. *Kidney Int* 2006;69:213–217.
14. Mazzucco G, Bertani T, Fortunato M, et al. Different patterns of renal damage in type 2 diabetes mellitus: a multicentric study on 393 biopsies. *Am J Kidney Dis* 2002;39:713–720.
15. Koye DN, Magliano DJ, Reid CM, et al. Risk of progression of nonalbuminuric CKD to end-stage kidney disease in people with diabetes: the CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) Study. *Am J Kidney Dis* 2018;72:653–661.
16. Ng JM, Cooke M, Bhandari S, et al. The effect of iron and erythropoietin treatment on the A1C of patients with diabetes and chronic kidney disease. *Diabetes Care* 2010;33:2310–2313.

Krvácivé komplikace po pediatrické biopsii ledvin – systematický přehledový článek a metaanalýza

Varnell CD Jr, Stone HK, Welge JA. Bleeding Complications after Pediatric Kidney Biopsy: A Systematic Review and Meta-Analysis.

Clin J Am Soc Nephrol 2019;14:57–65.

Renální biopsie je základním nástrojem diagnostiky a léčby pacientů s onemocněním ledvin. Mezi nálezy či stavy, které mohou vyžadovat provedení renální biopsie, patří hematurie, proteinurie, nefrotický syndrom, akutní tubulointersticiální nefritida, rychle progredující glomerulonefritida, chronické onemocnění ledvin nejisté etiologie, systémové onemocnění s postižením ledvin (např. systémový lupus erythematoses). Další indikací může být sledování léčby a zhodnocení stavu transplantovaných ledvin z důvodu případně se rozvíjející rejekce či chronického poškození štěpu. Technické provedení renální biopsie je v současné době díky použití poloautomatických biopických jehel relativně jednoduché a snadné.

Navzdory své významnosti je biopsie ledvin invazivní procedurou s možným rozvojem komplikací. Komplikace renální biopsie zahrnují hematurie (mikroskopickou a makroskopickou), tvorbu perirenálního hematomu, arteriovenózní fistule nebo neúmyslnou punkci jiných vnitřních orgánů či ledvinových cév. Přitom hematurie, perirenální hematoma a malé arteriovenózní fistule mohou či nemusí nabývat klinického významu u pacienta po renální biopsii.¹

Studii týkajících se komplikací renální biopsie v pediatrii je málo a obecně zahrnují nízký počet pacientů a procedur. Cílem této studie bylo provedení systematického přehledu studií popisujících krvácivé komplikace po biopsii ledvin u pediatrických pacientů v éře ultrazvukového zaměření a provedení metaanalýzy klinicky významných stavů s konečným cílem lépe informovat pacienty a nefrology o pravděpodobnosti vzniku těchto komplikací.

Metaanalýza zahrnuje 23 prospektivních nebo retrospektivních observačních studií a také randomizovaných, kontrolovaných studií u celkového počtu 5 504 pediatrických pacientů, kteří podstoupili biopsii nativní nebo transplantované ledviny v lůžkovém nebo ambulantním prostředí s indexem MEDLINE v období od ledna 1998 do 1. listopadu 2017. Mezi sledované parametry patřilo

hodnocení četnosti rozvoje perirenálního hematomu po biopsii, nutnosti aplikace krevní transfuze či jiné intervence v souvislosti s biopsií (cystoskopie, embolizace, nutnosti chirurgického zákroku nebo potřeby nefrektomie).

Po systematickém přehledu (vyločení studií s absencí provádění ultrazvukových kontrol po biopsii) se ve výsledku jednalo o 13 studií^{2–14} zahrnujících 2 968 biopsií. Podíl pacientů, u kterých se rozvinul hematoma po biopsii, byl 18 % (95% interval spolehlivosti [CI] 9–35 %), Cochrane Q = 289,9, I² = 95,5 %, $p < 0,001$. Model byl následně zopakován s deseti studiemi uskutečněnými v rozmezí let 2006–2014, které zahrnovaly 2 776 biopsií, v této druhé kohortě dosahoval podíl pacientů s hematodem po biopsii 11 % (95% CI 7–17 %), Cochrane Q = 135,7, I² = 93,3 %, $p < 0,001$.

Ve všech analyzovaných 23 studiích bylo zastoupení nemocných vyžadujících krevní transfuzi po biopsii 0,9 % (95% CI 0,5–1,4 %), Cochrane Q = 45,3, I² = 49,3 %, $p = 0,002$. Riziko nutnosti podání transfuze krve u renální biopsie nativních ledvin činilo 0,6 % ($p = 0,60$, 95% CI 0,2–2,4 %), u biopsií transplantovaných ledvin 0,8 % ($p = 0,70$, 95% CI 0,4–1,6 %); tyto rozdíly nebyly statisticky významné.

Podobně představovalo v celkovém počtu 23 studií riziko dalšího zásahu po biopsii 0,7 % (95% CI 0,4–1,1 %), Cochrane Q = 32,1, I² = 28,4 %, $p = 0,07$.

Sekundární analýzu nebylo možné provést z důvodu nedostatku dat v původních manuskriptech o laboratorních hodnotách, použitém kalibru jehel, počtu vpichů jehlou, věku pacienta nebo zkušenosti biopujícího lékaře (zkušený vs. praktikant). Metaregresní analýza ukázala, že použití ultrazvuku během biopsie nemělo vliv na snížení rizika rozvoje hematomu, potřebu podání transfuzí nebo na nutnost provedení dalšího zákroku po biopsii. Rovněž metaregresní analýza porovnávající biopsie vlastní ledviny s biopsií transplantované ledviny nezjistila, že by typ biopsie byl spojen s nutností podání krevní transfuze nebo s potřebou další intervence po biopsii.

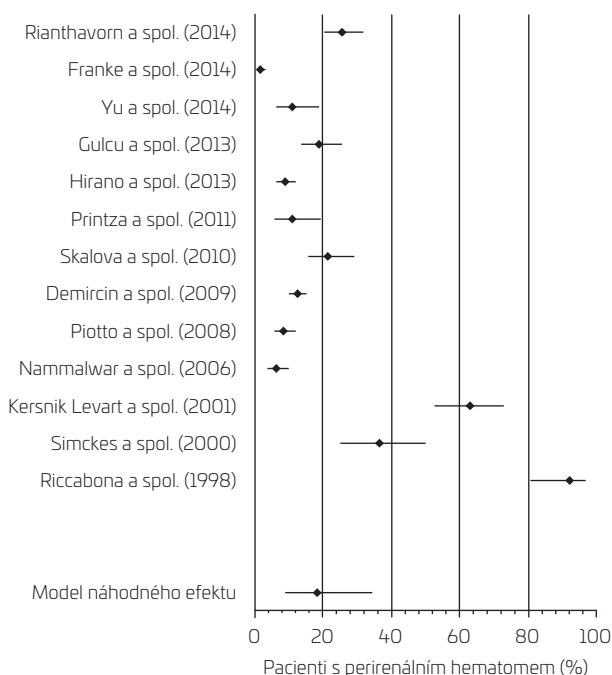
KOMENTÁŘ

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

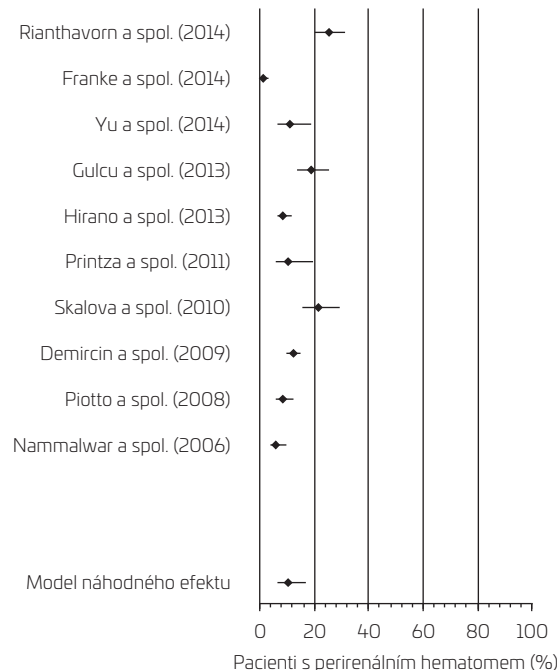
Výsledky komentované studie dokumentují, jaký je podíl pacientů, u nichž se vyvinul hematoma po renální biopsii, podobně jako jiné méně časté, ale klinicky významné výstupy, mezi něž patří potřeba podání krevní transfuze nebo nutnost provedení některého dalšího zákroku (např. cystoskopie, embolizace, otevřený chirurgický zákrok, nebo dokonce nefrektomie). Na základě provedených analýz bylo vypočítáno, že procentuální podíl pacientů, u kterých se rozvinul hematoma po biopsii s ultrazvukovým zaměřením, se pohybuje mezi 11–18 %. Širší rozmezí procentuálního zastoupení komplikací je dáno výraznou diskrepancí mezi počtem pacientů a následným ovlivněním výskytu perirenálních hematomů ve třech studiích (**obr. 1 a 2**).^{4,13,14} Průměrný počet biopsií v těchto třech studiích byl 64 ve srovnání s průměrem 278 u ostatních analyzovaných studií. Další možné vysvětlení, proč tyto studie zaznamenaly vyšší podíl pacientů s perirenálním hematomem, zahrnuje použití větších jehel s průměrem 14 gauge (G) ve studiích Simckese a spol.⁴ a Riccabony a spol.,¹⁴ jelikož tyto jehly byly u dospělých považovány za více rizikové z hlediska komplikací vyžadujících aplikaci krevní transfuze v porovnání s jehlami s průměrem 16 nebo 18 G.¹⁵ Při hodnocení výsledků nelze rovněž opominout, že tyto tři studie byly zveřejněny v letech 1998, 2000 a 2001, čímž představují nejstarší práce v této metaanalýze. Vzhledem k tomu, že technologie (např. ultrazvukové rozlišení) se během doby stále zlepšuje a umožňuje tak lepší lokalizaci a vizualizaci tkáně ledviny i bioptické jehly, lze jistě očekávat i snížení frekvence komplikací.

Je důležité poznamenat, že ačkoliv perirenální hematoma byl nejčastěji popisovanou krvácivou komplikací renální biopsie, může nebo nemusí být klinicky významný. Vzhledem k poměrně častému výskytu této komplikace popisované v literatuře si tato studie vytyčila za cíl analyzovat její skutečný výskyt u dětí. Následně byla také analyzována nutnost aplikace krevní transfuze a potřeba dalších procedur vzniklých v souvislosti s provedením renální biopsie. Opětovně bylo potvrzeno, že ačkoliv hematoma po biopsii zůstává častým jevem (11–18 %), klinicky významné zákroky, jako je nutnost krevní transfuze (0,9 %) nebo potřeba dalších procedur (0,7 %), se vyskytovaly s mnohem nižší frekvencí. Metaanalýza, kterou provedli Corapi a spol.,¹⁵ se zabývala komplikacemi biopsie nativních ledvin ve 34 studiích obsahujících 9 474 biopsií u dospělých a uváděla, že četnost krevní transfuze je 0,9 % (95% CI 0,4–1,5 %), což je v souladu s výsledky pediatrické metaanalýzy.

Mezi silné stránky této studie patří celkový vysoký počet biopsií zahrnutých do souhrnné analýzy. Jedním z hlavních limitů je nemožnost kontrolovat potenciálně relevantní zdroje heterogenity mezi analyzovanými studiemi. Tato analýza by byla mnohem přínosnější v případě provedení kontroly některých faktorů, např. vlastností bioptické jehly (typ, automatizovaný vs. neautomatizovaný, kalibr jehly), zkušenosti bioptujícího lékaře (zkušený versus v tréninku, radiolog vs. nefrolog), laboratorních nálezů nebo věku pacienta, s cílem porovnat výsledky u mladších pacientů se staršími pacienty. Tyto údaje nebyly z velké části v jednotlivých studiích hláše-



OBR. 1 Ovlivnění četnosti výskytu perirenálního hematomu (18 %) třemi studiemi v období 1998–2001



OBR. 2 Četnost výskytu perirenálního hematomu (11 %) od roku 2006

ny nebo byly hlášeny tím způsobem, že výsledky jednotlivých studií nebyly asociovány s dalšími sledovanými parametry. Jiným potenciálním limitem, který se týká všech metaanalýz, je zkreslení publikačních dat, neboť střediska s vyššími než běžně hlášenými četnostmi komplikací budou s menší pravděpodobností publikovat své výsledky. Dalším omezením, jež nelze opominout, je skutečnost, že všechny zahrnuté studie byly buď retrospektivní, nebo prospektivní observační studie. Uvedené typy studií mohou představovat potenciální zkreslení ve srovnání s randomizovanými, kontrolovanými studiemi, které nemohou být v klinické praxi provedeny.

V současné době je renální biopsie jedinou metodou k určení definitivní diagnózy mnoha onemocnění ledvin, jejichž léčba je součástí běžné nefrologické péče o pediatrické pacienty. Tyto studie poskytují nejaktuálnější výsledky týkající se rizika rozvoje hematomu, podobně jako ostatních klinicky významných stavů,

jako je nutnost podání krevní transfuze a potřeba dalšího zákroku. Publikovaná data do značné míry znovu potvrzují dřívější zjištění a budou nepochybně užitečná při rozhodování o indikaci a způsobu provedení biopsie u jednotlivých pacientů. Budoucí studie, jež by rozšířily povědomí o komplikacích biopsie u dětí, by měly zahrnovat podrobnější prospektivní observační studie, které konkrétně obsahují data o zkušenosti biopsujícího lékaře, typu a velikosti jehly a použití ultrazvuku s vysokým rozlišením. Lze bezesporu očekávat, že s častějším využíváním dokonalejších ultrazvukových lokalizačních technik a automatizovaných biopsických jehel se bude bezpečnost této techniky v pediatrické praxi diagnostiky a léčby onemocnění ledvin dále zvyšovat.

Závěrem lze shrnout, že přestože došlo k významnému zdokonalení technického provedení renální biopsie, je k ní stále nutné přistupovat jako k invazivní proceduře s možným výskytem závažných komplikací.

LITERATURA

1. Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, et al. Pediatric Nephrology, 7th Ed., Berlin, Springer, 2016.
2. Skalova S, Rejtar P. Safety profile of paediatric percutaneous ultrasonography-guided renal biopsy. Singapore Med J 2010;51:481–483.
3. Nammalwar BR, Vijayakumar M, Prahlad N. Experience of renal biopsy in children with nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 2006;21:286–288.
4. Simckes AM, Blowey DL, Gyves KM, et al. Success and safety of same-day kidney biopsy in children and adolescents. Pediatr Nephrol 2000;14: 946–952.
5. Rianthavorn P, Kerr SJ, Chiengthong K. Safety of paediatric percutaneous native kidney biopsy and factors predicting bleeding complications. Nephrology 2014;19:143–148.
6. Franke M, Kramarszyk A, Taylan C, et al. Ultrasound-guided percutaneous renal biopsy in 295 children and adolescents: Role of ultrasound and analysis of complications. PLoS One 2014;9:e114737.
7. Yu MC, Lee F, Huang WH, et al. Percutaneous ultrasound-guided renal biopsy in children: The need for renal biopsy in pediatric patients with persistent asymptomatic microscopic hematuria. Bio-med J 2014;37:391–397.
8. Gülcü A, Göktay Y, Soyulu A, et al. Doppler US evaluation of renal biopsy complications in children. Diagn Interv Radiol 2013;19:15–19.
9. Hirano D, Fujinaga S, Nishizaki N, et al. Role of ultrasound in revealing complications following percutaneous renal biopsy in children. Clin Nephrol 2013;80:426–432.
10. Printza N, Bosdou J, Pantzaki A, et al. Percutaneous ultrasound-guided renal biopsy in children. A single centre experience. Hippokratia 2011;15:258–261.
11. Demircin G, Delibaş A, Bek A, et al. A one-center experience with pediatric percutaneous renal biopsy and histopathology in Ankara, Turkey. Int Urol Nephrol 2009;41:933–939.
12. Piotto GH, Moraes MC, Malheiros DM, et al. Percutaneous ultrasound-guided renal biopsy in children – safety, efficacy, indications and renal pathology findings: 14-Year Brazilian university hospital experience. Clin Nephrol 2008;69:417–424.
13. Kersnik LT, Kenig A, Buturovič PJ, et al. Real-time ultrasound-guided renal biopsy with a biopsy gun in children. Safety and efficacy. Acta Paediatr 2001;90:1394–1397.
14. Riccabona M, Schwinger W, Ringer E. Arteriovenous fistula after renal biopsy in children. J Ultrasound Med 1998;17:505–508.
15. Corapi KM, Chen JL, Balk EM, et al. Bleeding complications of native kidney biopsy. A systematic review and meta-analysis. Am J Kidney Dis 2012;60:62–73.

Akutní poškození ledvin u pacienta s hepatitidou E

MUDr. Petr Bruch¹; MUDr. Karolína Krátká, Ph.D.¹; MUDr. Klára Bloková²; prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, FERA¹

¹ I. interní klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

² Klinika infekčních, parazitárních a tropických nemocí, Nemocnice Na Bulovce, Praha

KLÍČOVÁ SLOVA: akutní poškození ledvin – akutní tubulární nekróza – hepatitida E

Úvod

Akutní poškození ledvin (AKI) představuje závažnou komplikaci širokého spektra různých patologických stavů rozličné etiologie. Rovněž patogeneze rozvoje AKI bývá různorodá a ne vždy zcela detailně prostudovaná. V níže popsané kazuistice prezentujeme případ rozvoje těžkého renálního poškození při současně se rozvíjející těžké akutní jaterní lézi na podkladě infekce virem hepatitidy E. V současné literatuře není popsáno mnoho případů tohoto typu, přesvědčivé vysvětlení patofyziologického mechanismu rozvoje AKI v našem konkrétním případě chybí. Tato kazuistika je tedy podána jako diferenciálně diagnostická úvaha v případech koincidence výskytu snížené funkce ledvin u onemocnění s dominující jaterní lézí.

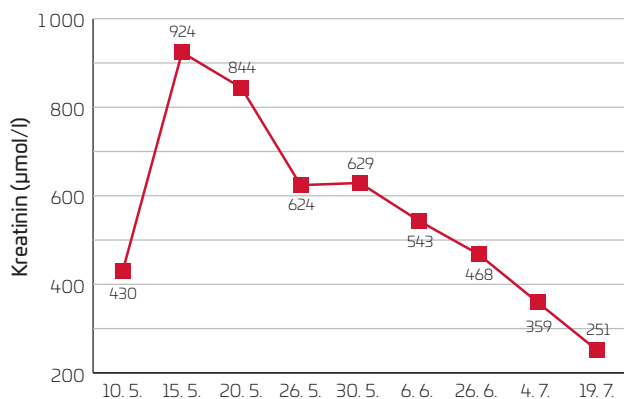
Kazuistika

Devětašedesátiletý pacient byl přijat na naši kliniku cestou urologické ambulance, kam ho nejprve odeslal praktický lékař, ke kterému se pacient dostavil pro tmavé zbarvení moče. Na urologické ambulanci byl bez provedení odběrů stav vyhodnocen jako uroinfekt a pacient byl propuštěn do domácího prostředí, kde zahájil antibiotickou léčbu. Pacient se po několika dnech opět dostavil na urologickou ambulanci pro nově objevený ikterus, dále referoval světlou stolicí, bolestí beder, vystupňovanou únavu a nechutí k jídlu. Pro nález laboratorních známek AKI a jaterní léze nejasné etiologie byl odeslán k dalšímu vyšetření na interní ambulanci FNKV.

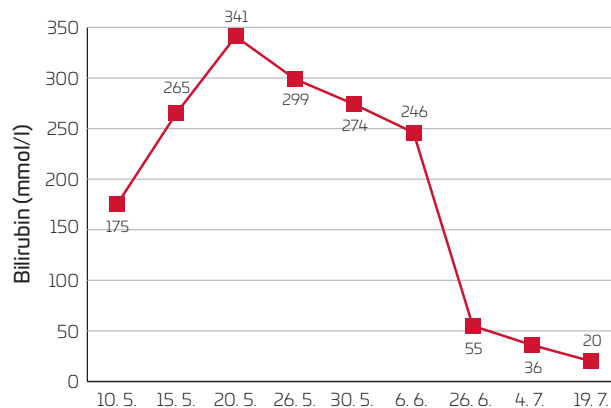
V osobní anamnéze je klíčovým stav po radikální cystektomii pro karcinom močového měchýře s derivací moče dle Brickera, provedené před pěti lety, nyní bez známek recidivy. Mezi ostatní přidružená onemocnění patří diabetes mellitus 2. typu zjištěný před šesti lety a nyní léčený perorálními antidiabetiky, dále arteriální hypertenze

a hyperlipidemie (nezjištěná délka trvání obou onemocnění). Pacient dlouhodobě užívá p.o. medikaci: perindopril (8 mg denně), moxonidin (0,3 mg denně), metformin (850 mg denně) a rosuvastatin (20 mg denně). Pacient negoval abúzus alkoholu či drog, nekouří. Poslední týden užíval výhradně chronickou medikaci, dietní chyby v posledních několika dnech si nebyl vědom. Pacient poslední týden trávil většinu času na chalupě mimo město, kromě úklidu půdy bez anamnézy větší fyzické zátěže.

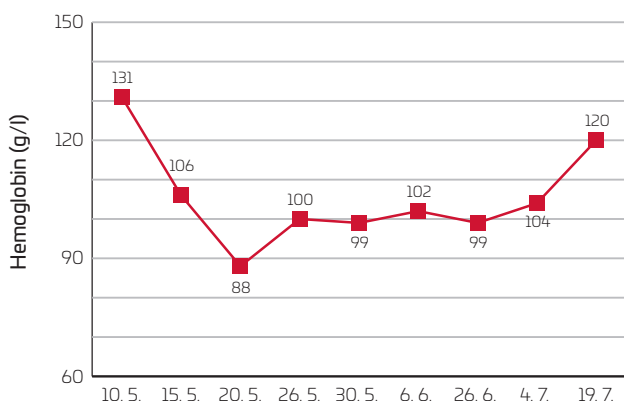
Vstupně byly zjištěny následující laboratorní hodnoty: kreatinin 430 $\mu\text{mol/l}$ (63–104 $\mu\text{mol/l}$), urea 20 mmol/l (2,80–8,00 mmol/l), celkový bilirubin 175 $\mu\text{mol/l}$ (< 21,0 $\mu\text{mol/l}$), přímý bilirubin 161 $\mu\text{mol/l}$ (< 5,0 $\mu\text{mol/l}$), alaninaminotransferáza (ALT) 31,7 $\mu\text{kat/l}$ (< 0,73 $\mu\text{kat/l}$), aspartátaminotransferáza (AST) 14 $\mu\text{kat/l}$ (< 0,67 $\mu\text{kat/l}$), alkalická fosfatáza (ALP) 4 $\mu\text{kat/l}$ (0,66–2,20 $\mu\text{kat/l}$), gamma-glutamyltransferáza (GGT) 6,7 $\mu\text{kat/l}$ (< 1,77 $\mu\text{kat/l}$), laktátdehydrogenáza (LDH) 5,11 $\mu\text{kat/l}$ (< 4,10 $\mu\text{kat/l}$), C-reaktivní protein (CRP) 20 mg/l (< 5,0 mg/l), hemoglobin (Hb) 131 g/l (135,0–175,0 g/l), leukocyty $6,07 \times 10^9/\text{l}$ ($4,00$ – $10,00 \times 10^9/\text{l}$), trombocyty $92 \times 10^9/\text{l}$ (150 – $400 \times 10^9/\text{l}$), mezinárodní normalizovaný poměr (INR) 1,16 (0,80–1,20), retikulocyty 1,3 % (0,5–2,5 %). V močovém sedimentu byla přítomna výrazná erytrocyturie 2 300/ μl (0–12/ μl), mírná proteinurie 0,74 g/l (< 0,15 g/l), leukocyturie 92/ μl (0–20/ μl), dále zvýšená hodnota bilirubinu. Osmolalita moče dosahovala hodnot 283 mmol/kg (770–1 200 mmol/kg). Koncentrace imunoglobulinu G (IgG) v séru byla 10,3 g/l (7,0–16,0 g/l), imunoglobulinu A (IgA) 4,24 g/l (0,7–4,0 g/l), imunoglobulinu M (IgM) 2,9 g/l (0,4–2,3 g/l), imunoglobulinu E (IgE) 6,3 IU/ml (< 100,0 IU/ml). Nápadně snížené byly koncentrace složky C3 a C4 komplementu, a sice 0,49 g/l (0,75–1,35 g/l), respektive 0,05 g/l (0,09–0,33 g/l). Imuno-



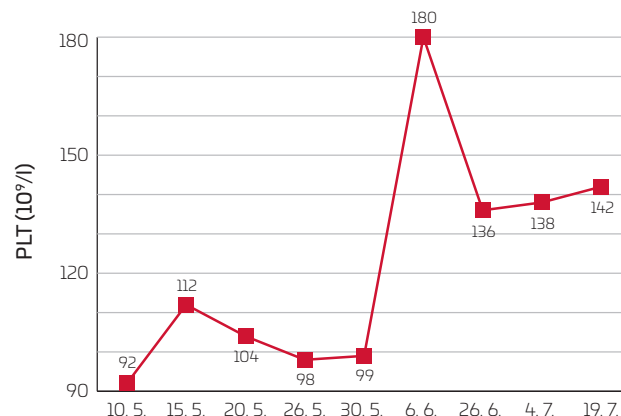
OBR. 1 Zobrazení vývoje koncentrace kreatininu v čase



OBR. 2 Zobrazení vývoje koncentrace bilirubinu v čase



OBR. 3 Zobrazení vývoje koncentrace hemoglobinu v čase



OBR. 4 Zobrazení vývoje počtu krevních destiček v čase

logické vyšetření dále prokázalo slabou pozitivitu protilátek proti proteináze (c-ANCA s titrem 1 : 20, přičemž titr protilátek anti-PR3 a anti-MPO byl v mezích normy: anti-PR3 1,23 U/ml (< 3,50 U/ml), anti-MPO 1,54 U/ml (< 9,00 U/ml).

Při vstupním vyšetření dominovaly fyzikálnímu nálezů ikterický kolorit a zvětšená, palpačně citlivá játra hmatná pod pravým žeberním obloukem. Pacient byl afebrilní, normotenzní, při fyzikálním vyšetření bez dalších podstatnějších patologických odchylek.

Bylo doplněno ultrasonografické vyšetření břicha s následujícími nálezy: hraniční velikost pravého jaterního laloku s homogenním setřelým parenchymem, bez obrazu dilatace intrahepatálních a extrahepatálních žlučových cest, dále normálně velké ledviny se setřelou strukturou, ale s širší kůrou při suspektní diabetické nefropatii, kdy v takto primárně postiženém terénu nešlo vyloučit akutní iritaci.

V průběhu hospitalizace došlo k rychlé progresi AKI až do fáze oligoanurického renálního selhání (obr. 1), pacientovi byl po čtyřech dnech od přijetí zaveden centrální žilní katétr a byla zahájena hemodialyzační léčba (HD). Současně docházelo k postupnému vzestupu koncentrace bilirubinu v séru při vysoké koncentraci jaterních

transamináz přítomné již v době přijetí pacienta (ALT 31,7 μkat/l, AST 14 μkat/l) (obr. 2).

K objasnění příčiny rozvoje AKI byla pátý den hospitalizace provedena renální biopsie (RB) s obrazem přítomnosti akutní tubulární nekrózy fokálně s nekrózou epitelu, s nápadným edémem intersticia a s mírnou kulatobuněčnou zánětlivou celulizací. Diferenciálně diagnosticky se na prvním místě vzhledem k anamnéze a k laboratornímu nálezů zvažovala především infekční etiologie onemocnění.

Sérologickými metodami byla vyloučena nákaza virem hepatitidy A, hepatitidy B i hepatitidy C, rovněž byla vyloučena nákaza hantaviry. Z ostatních sérologických vyšetření byla vyslovena suspekce na přítomnost *Leptospira icterohaemorrhagiae* s titrem protilátek 1 : 200, přičemž tato hodnota je považována za slabě pozitivní.

Vzhledem k infekční etiologii onemocnění byl pacient po sedmi dnech od přijetí přeložen na Klinikou infekčních, parazitárních a tropických nemocí Nemocnice na Bulovce v Praze. Celkově čtrnáctý den hospitalizace byl z externí laboratoře hlášen vysoký titr IgM protilátek proti viru hepatitidy E, následně i protilátek IgG, pomocí perkutánní koronární intervence (PCR) byla prokázána pozitivita viru hepatitidy E ve stolici. Kontrolní sérologické vyšetření

na leptospirózy bylo negativní, stav byl tedy uzavřen jako akutní virová hepatitida E.

Pacientovi byla průběžně poskytována léčebně komplexní podpůrná terapie, vzhledem ke zhoršování klinického stavu s rozvojem hypotenze s nutností přechodné katecholaminové podpory, opakované substituce koagulačních faktorů v podobě mražené krevní plazmy pro spontánní koagulopatii s hodnotami INR dosahujícími nejvýše 1,54 (bylo podáno celkem 11 mražených plazem), dále s nutností opakované hemosubstituce (celkem 12 transfuzních jednotek erymasy) pro rozvoj krvácivých komplikací – konkrétně šlo o epizodu masivní makroskopické hematurie, ke které došlo devět dní po provedení RB (**obr. 3, 4**). Bylo doplněno CT vyšetření s obrazem přítomnosti koagula vyplňujícího pánevičku pravé ledviny, s hydronefrózou, nicméně bez jasného průkazu zdroje krvácení. Byla zvažována souvislost s provedenou RB,

nicméně další diagnostické výkony již nebyly provedeny. Pacientovi byla poskytnuta komplexní léčba hepatorenálního selhání včetně podávání terlipresinu, pravidelně byly prováděny obdenní HD s využitím citrátové antikoagulace.

Vzhledem ke zlepšování klinického stavu v dalším průběhu hospitalizace bylo ustoupeno od antivirotické léčby hepatitidy E ribavirinem. Postupně docházelo k poklesu hodnot jaterního souboru (sérové koncentrace bilirubinu, transamináz) a k normalizaci koagulačních parametrů. Dále došlo k rozvoji polyurické fáze renálního selhání s přechodnou nutností parenterální rehydratace. Poslední, dvanáctá, HD proběhla čtyřicátý třetí den od přijetí, následně se známkami postupného obnovení renální funkce a s umožněním propuštění pacienta do ambulantní péče. Koncentrace kreatininu v séru v době propuštění pacienta byla 359 $\mu\text{mol/l}$, při kontrole v nefrologické ambulanci 15 dní po propuštění s dalším poklesem na 251 $\mu\text{mol/l}$ (**obr. 1**).

KOMENTÁŘ

Příčina rozvoje a rychlé progresy AKI není doposud zcela zřejmá, diferenciálně diagnosticky byly zvažovány a postupně vylučovány následující možnosti: postižení ledvin při leptospiróze, AKI provázející masivní hemolýzu, biliární nefropatie, hepatorenální syndrom, možný podíl rozvoje diseminované intravaskulární koagulace a doposud neprostudovaný přímý nefrotoxický vliv viru hepatitidy E.

Symptomy onemocnění i laboratorní průběh odpovídaly diagnóze leptospirózy, rovněž epidemiologická souvislost a sérologicky potvrzená pozitivita protilátek proti Leptospira icterohaemorrhagiae a obraz renální biopsie by tuto hypotézu potvrzovaly. Právě pro renální manifestaci leptospirózy je typický morfologický obraz akutní tubulointersticiální nefritidy (ATIN) s charakteristickým nálezem edému intersticia, přítomnosti kulatobuněčné zánětlivé celulizace a poškození tubulárních buněk až s obrazem akutní tubulární nekrózy (ATN).¹

Nicméně titr protilátek proti Leptospira icterohaemorrhagiae byl pouze těsně nad hraniční hodnotou, tedy ne zcela signifikantní pro infekci, během hospitalizace bylo navíc doplněno kontrolní sérologické vyšetření s negativním nálezem, leptospiróza byla tedy vyloučena.

Čtrnáctý den po přijetí byla definitivně potvrzena infekce virem hepatitidy E. V literatuře byly popsány ojedinělé případy masivní intravaskulární hemolýzy u pacientů s akutní hepatitidou E v kombinaci s kongenitálním deficitem glukóza-6-fosfát dehydrogenázy.^{2,3} Právě masivní intravaskulární hemolýza a s ní související hemoglobinurie by mohly vysvětlovat akutní poškození ledvin prostřednictvím tvorby precipitátů hemoglobinu poškozujících epitel tubulárního aparátu nefronu se spolupodílem přímého cytotoxického efektu volného hemoglobinu na epitelové buňky proximálního tubulu. Pro možnost této diagnózy by svědčila přítomnost hematurie, pokles v červeném krevním obraze a přítomnost histologického obrazu ATN ve vzorku z renální biopsie. Hemoglobinové válce nebyly ve vzorku přítomny, ale jak je dobře známo, ve většině případů

AKI doprovázející intravaskulární hemolýzu nejsou v histologických vzorcích z renální biopsie k zastižení.⁴ Nicméně proti hypotéze uplatnění hemolýzy na rozvoji AKI u našeho pacienta svědčí pouze nevelké zvýšení hodnot laktátdehydrogenázy a přítomnost převážně konjugované hyperbilirubinémie, dále malé množství retikulocytů v krevním obraze. Masivní hemolýza se tedy nezdá jako pravděpodobné vysvětlení rozvoje AKI.

Další zvažovanou klinickou jednotkou s možným podílem na rozvoji AKI byla biliární nefropatie. Jedná se o akutní postižení ledvin při současně přítomné hyperbilirubinémii v důsledku tvorby precipitátů solí žlučových kyselin v tubulárním aparátu ledviny se spolupodílem přímého toxického účinku bilirubinu a žlučových kyselin na buňky tubulárního aparátu. Většina dostupné literatury popisuje vznik biliární nefropatie u pacientů s chronickým jaterním onemocněním, nicméně existují i případy rozvoje biliární nefropatie u akutní jaterní léze.^{5,6} U biliární nefropatie lze v histologickém vzorku z renální biopsie nalézt celé spektrum patologických změn, nejčastěji obraz ATN s intersticiálním edémem s možnou zánětlivou celulizací, přičemž glomeruly zůstávají intaktní. Téměř ve všech studovaných případech byly v histologickém vzorku nalezeny pigmentové válce v dilatovaném tubulárním aparátu nefronu.⁷ Právě absence těchto válců v histologickém vzorku z renální biopsie v našem případě možnou diagnózu biliární nefropatie zpochybňuje.

Rovněž hepatorenální syndrom (HRS) se nezdá jako pravděpodobné vysvětlení rozvoje akutního selhání ledvin u našeho pacienta. HRS je definován jako funkční selhání ledvin při jaterním onemocnění s portální hypertenzí a představuje vyvrcholení systémových cirkulačních změn při portální hypertenzi. Jeden z hlavních rysů HRS představují morfologicky intaktní ledviny.⁸ Ultrasonografické vyšetření v době přijetí pacienta bylo s absencí známek portální hypertenze a renální biopsie prokázala morfologické postižení ledvin, o HRS se tedy jednat nemohlo.

Laboratorní nález prohlubující se trombocytopenie a známek spontánní koagulopatie v kombinaci s renální insuficiencí mohl naznačovat podíl diseminované intravaskulární koagulace (DIC). Nicméně z důvodu nepřítomnosti dalších známek orgánového selhávání a pro absenci typického morfologického nálezu v histologickém vzorku z renální biopsie, kdy u DIC většinou dominuje přítomnost trombů bohatých na fibrin obturujících lumina glomerulárních kapilár a aferentních arteriol,^{9,10} se podíl DIC na renální insuficienci v našem případě jeví jako nepravděpodobný. Rovněž případů DIC vyvolaných infekcí virem hepatitidy E v současné literatuře není mnoho a týkají se zejména gravidních žen.¹¹

Extrahepatální manifestace virové hepatitidy E jsou známým a relativně častým fenoménem, jenž se může projevit postižením různých orgánových systémů. V současné literatuře jsou popsány případy renální manifestace hepatitidy E, v převážné

většině u imunosuprimovaných jedinců, nicméně existují rovněž případy renálního poškození u imunokompetentních jedinců. Histologicky jde o postižení ledvin v podobě membranoproliferativní glomerulonefritidy, membranózní glomerulonefritidy, nefroangiosklerózy nebo relapsu IgA nefropatie, přičemž se předpokládá etiologický podíl mechanismů mediovaných imunitním systémem ve spojitosti s pozitivním titrem chladových protilátek.¹² Nicméně renální biopsie v našem případě neprokázala morfologické postižení glomerulů, ale intersticia.

V současné literatuře je popisován pouze ojedinělý případ AKI na podkladě biopsicky verifikované ATN u imunokompetentního pacienta s infekcí virem hepatitidy E.¹³ V naší kazuistice jsme postupně vyloučili možné příčiny renálního selhání, lze tedy předpokládat, podobně jako ve výše citovaném případě, uplatnění dosud neprostudovaného přímého nefrotoxického vlivu viru hepatitidy E.

LITERATURA

1. Yang CW. Leptospirosis renal disease: Understanding the initiation by Toll-like receptors. *Kidney Int* 2007;72:918–925.
2. Pragma K, Sarthak M, Bipadabhanjan M, et al. Massive Hemolysis Causing Renal Failure in Acute Hepatitis E Infection. *J Clin Transl Hepatol* 2016;28:345–347.
3. Amitabh M, Ravinder PS, Anju A, et al. Case report: Acute hepatitis E infection with coexistent glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2003;14:230–231.
4. Mazdak A, Khalighi M, Kammi JH, et al. Intratubular Hemoglobin Casts in Hemolysis-Associated Acute Kidney Injury. *Am J Kidney Dis* 2015;65:337–341.
5. Jaymon P, Saqib W, Nikhil K, et al. Bile cast nephropathy: A case report and review of the literature. *World J Gastroenterol* 2016;22:6328–6334.
6. Bredewold OW, Fijter JW, Rabelink T, et al. A case of mononucleosis infectiosa presenting with cholemic nephrosis. *NDT Plus* 2011;4:170–172.
7. Chávez-Iñiguez JS, Meza-Ríos A, Santos-García A, et al. Cholemic nephropathy: Hyperbilirubinemia and its impact on renal function. *J Ren Hepat Disord* 2019;3:33–39.
8. Lata J. Hepatorenální syndrom. *Interní Med* 2013;15:253–255.
9. Ohashi R, Hosokawa Y, Kimura G, et al. Acute renal failure as the presenting sign of disseminated intravascular coagulation in a patient with metastatic prostate cancer. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2013;6:47–51.
10. Ohashi R, Ishii H, Naito Z, et al. Morphological spectrum of renal pathology and its correlation to clinical features in patients with disseminated intravascular coagulation: A study involving a series of 21 autopsy cases. *Pathol Int* 2014;64:443–452.
11. Gowri SP, Sayi P, Ashok B, et al. A Study of Hepatitis E in Pregnancy: Maternal and Fetal Outcome. *J Obstet Gynaecol India* 2016;66:18–23.
12. Pischke S, Hartl J, Pas SD, et al. Hepatitis E virus: Infection beyond the liver? *J Hepatol* 2017;66:1082–1095.
13. Verschuuren EA, Haagsma EB, Zijlstra JG, Stegeman CA. Non-oliguric acute renal failure associated with hepatitis E. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:799–801.

Příprava diabetika 1. typu k transplantaci ledviny

Prof. MUDr. František Saudek, DrSc.

Klinika diabetologie Centra diabetologie IKEM

Selhání ledvin u diabetika 1. typu

Diabetické onemocnění ledvin vzniká v průběhu života asi u 20–40 % pacientů s diabetem. U pacientů s diabetem 1. typu se zpravidla neobjevuje dříve než po deseti letech. Je provázeno zvýšeným rizikem kardiovaskulárních onemocnění a dalších komplikací diabetu a asi ve 25 % případů vyústí v konečné selhání ledvin. Pacienti s neurčitou diagnózou, sekundární anémií, obtížně léčitelným krevním tlakem, sekundárním hyperparatyreoidismem, renálním kostním onemocněním, elektrolytovými poruchami a obecně všichni pacienti, jejichž chronické onemocnění ledvin (CKD) se blíží 4. stadiu (odhadovaná glomerulární filtrace [eGFR] < 0,50 ml/s/1,73 m²), mají být sledováni v nefrologické ambulanci.¹

Incidence terminálního selhání ledvin roste s délkou trvání diabetu 1. typu. Kromě nepochybných individuálních dispozic značně závisí na kvalitě léčby diabetu. Při stejné délce trvání diabetu se projevuje spíše dříve u osob, které onemocněly diabetem až ve vyšším věku.

Podle poměrně přesných údajů z finské populace, která se v tomto ohledu nemusí příliš lišit od naší, incidence terminálního selhání ledvin u pacientů s diabetem 1. typu v posledních 20 letech klesala, a to zejména díky zlepšujícím se standardům pro kvalitu léčby hyperglykemie, hypertenze a dalších metabolických odchylek. Navzdory tomu vývoj terminálního selhání ledvin lze dnes očekávat po 30 letech trvání nemoci asi u 7 % diabetiků 1. typu.² Podle údajů z USA může být toto číslo až dvojnásobné a po 40 letech může překračovat 25 %.³ Protože mnozí onemocněli již v dětství, jedná se často o osoby ve věku mezi 30 a 50 lety. U více než 300 pacientů, kteří v Institutu klinické a experimentální medicíny (IKEM) podstoupili od roku 2004 kombinovanou transplantaci ledviny a pankreatu, činil průměrný věk 43 let a transplantace byla provedena v průměru po 27 letech trvání diabetu 1. typu.

Možnosti léčby

Nejvhodnější způsob náhrady funkce ledvin představuje pro pacienty s diabetem 1. typu transplantace ledviny. Ta může být provedena samostatně nebo v kombinaci

s transplantací slinivky břišní nebo s transplantací Langerhansových ostrůvků. Tolerance hemodialýzy či peritoneální dialýzy je u těchto pacientů horší než u většiny pacientů bez diabetu. Rozsáhlá studie ze Spojených států amerických u pacientů s diabetem, kteří byli zařazeni na čekací listinu pro transplantaci ledviny, ukázala, že relativní riziko úmrtí do čtyř let po transplantaci ledviny bylo 0,32 oproti těm, u kterých se transplantaci nepodařilo zrealizovat, a to navzdory počátečnímu operačnímu riziku.⁴ Výhodu představuje preemtivní transplantace ledviny od žijícího dárce, kdy dialýzu vůbec není nutné zahajovat. Ještě lepší dlouhodobé výsledky může ale mít kombinovaná transplantace ledviny a pankreatu,⁵ což je nutné brát v úvahu zvláště u osob s velmi nestabilním průběhem diabetu. Není-li tedy dostupná možnost transplantace samotné ledviny od žijícího dárce, představuje v našich podmínkách pro většinu pacientů nejvhodnější metodu kombinovaná transplantace.⁶ Jako alternativa pro pacienty s vyšším kardiovaskulárním rizikem je nyní také dostupná možnost kombinované transplantace ledviny a izolovaných Langerhansových ostrůvků. Jednotlivé možnosti shrnuje **tabulka 1**.

Kdy uvažovat o transplantaci

Diabetes 1. typu je celoživotní onemocnění. Sledování albuminurie a funkce ledvin je součástí pravidelného vyšetření, které by se mělo provádět u každého pacienta jedenkrát ročně a při zjištění nefropatie častěji.¹ Nález pokročilé chronické renální insuficience by tedy pro pacienta, diabetologa ani nefrologa neměl být překvapením. Rozhodně při přechodu do stadia G3b (eGFR < 0,75 ml/s/1,73 m²) je vhodné pacienta informovat o pravděpodobném postupném zhoršování a vysvětlit mu možnosti, které se do budoucna nabízejí. Bude dostatek času zvážit přínos i rizika jednotlivých postupů a projednat možnost transplantace ledviny od žijícího dárce. Při významně snížené funkci ledvin komplikace diabetu často nepředvídatelně progredují a pozdní rozhodnutí o možné transplantaci se může stát příčinou nově vzniklé kontraindikace. Je v kompetenci příslušného nefrologa

TAB. 1 Možnosti léčby terminálního selhání ledvin u pacienta s diabetem 1. typu

Léčebná možnost	Indikace
Hemodialýza či peritoneální dialýza	Kontraindikace transplantačního výkonu, neschopnost pacienta spolupracovat po transplantaci; přechodné řešení do transplantace
Transplantace ledviny od žijícího dárce	Preferovaná metoda, je-li vhodný dárce k dispozici. Může být později následována izolovanou transplantací pankreatu
Transplantace ledviny a pankreatu	Pokud není k dispozici žijící dárce ledviny, preferovaná metoda pro většinu pacientů s diabetem 1. typu a přiměřeným operačním rizikem
Transplantace ledviny a Langerhansových ostrůvků	Alternativní možnost pro pacienty s vyšším operačním rizikem
Transplantace ledviny od zemřelého dárce	Vysoké riziko pro kombinovanou transplantaci představuje obezita, inzulinová rezistence, diabetes 2. typu

se zkušenostmi s transplantační léčbou rozhodnout, zda transplantace bude připadat v úvahu, a pokud ano, ve spolupráci s transplantačním centrem včas zajistit potřebná vyšetření a přípravu k náhradě funkce ledvin. Pokud připadá v úvahu kombinovaná transplantace ledviny a pankreatu (eventuálně ostrůvků), je nutné zajistit podrobné vyšetření v Centru diabetologie IKEM.

Obecně se předpokládá, že optimální by bylo, kdyby se transplantaci podařilo zrealizovat ještě před zahájením dialyzační léčby. To je možné zajistit pouze v případě transplantace od žijícího dárce, kdy je vhodné transplantaci naplánovat při hodnotě glomerulární filtrace $< 0,2 \text{ ml/s/1,73 m}^2$. Při stejné hodnotě je možné také pacienta zařadit na čekací listinu pro transplantaci ledviny od zemřelého dárce, ale naděje na její realizaci před nutným zahájením dialyzační léčby je malá. Ke kombinované transplantaci ledviny a pankreatu je vhodné pacienta zařadit již při hodnotě glomerulární filtrace $< 0,3 \text{ ml/s/1,73 m}^2$. Pokud se tak stane, transplantace se před započatím dialýzy uskuteční asi v polovině případů. Bohužel ale je u mnohých pacientů kombinovaná transplantace zvažována vinou lékařů či pacientů až po řadě měsíců či roků léčby dialýzou. V některých případech je pak transplantace pro zrychlený rozvoj komplikací již kontraindikována.

Vyšetření a indikace

Diabetici 1. typu s pokročilou formou diabetického onemocnění ledvin (stadium CKD 3 a vyšší) mají zpravidla rozvinuté také další komplikace diabetu. Z hlediska tolerance transplantační léčby je nejdůležitější vyloučit závažné formy srdečního onemocnění, které nelze léčebně korigovat. Infarkt myokardu a srdeční selhání jsou nejčastějšími příčinami úmrtí brzy po transplantaci. Úmrtí z kardiovaskulárních příčin stojí často za ztrátou funkce štěpu i v pozdějším období, častěji než rejekce. Koronarografické vyšetření, které se provádí nyní téměř u všech kandidátů transplantace, odhalí závažné vaskulární změny (více než 70% stenóza na jedné i více koronárních tepnách) asi u 30 % dosud asymptomatických pacientů. V mnoha případech se podaří stav korigovat radiologickou intervencí nebo aortokoronárním bypassesem, takže je možné pacienta

zařadit na čekací listinu později. Rizikovými faktory jsou kromě vyššího věku obezita a kouření.

U pacientů dosud nedialyzovaných může koronarografie zhoršit reziduální funkci ledviny s nutností dialyzační léčby. Podle stupně rizika kardiovaskulárního onemocnění (negativní anamnéza, nízký věk, nekuřáci) může proto někdy postačovat zátěžové dobutaminové echokardiografické vyšetření. Většinou je však provedení koronarografie vhodné.

Dalším pro diabetiky specifickým vyšetřením je vyloučení aktivního syndromu diabetické nohy a stanovení rizika jeho vzniku po transplantaci. Relativní kontraindikací jsou pokročilé stenózy či uzávěry v oblasti pánevních, stehenních a bérceových tepen a recidivující trofické defekty končetin.

Téměř bez výjimky mají kandidáti transplantace pokročilou polyneuropatii, na které se podílí také onemocnění ledvin. Pacienti s diabetem 1. typu ve stadiu chronického selhání ledvin mají pravidelně také známky diabetické retinopatie. Porucha vizu ani slepota nejsou kontraindikací transplantace, nicméně je třeba včas ošetřit a preventivně stabilizovat proliferativní formy s rizikem krvácení a progredující formy makulárního edému. Riziko nitroočního krvácení je u pacientů s pokročilými formami diabetické retinopatie po zahájení hemodialýzy zvýšené.

Výsledek transplantace mohou komplikovat a někdy i pokazit psychologické a sociální faktory. Před transplantací je nutné posoudit schopnost pacienta dlouhodobě spolupracovat a dodržovat léčebná opatření.

Pro výběr vhodného způsobu transplantační léčby je potřeba potvrdit charakter diabetu. Kombinovaná transplantace ledviny a pankreatu či ledviny a ostrůvků se provádí téměř výhradně jen u pacientů s diabetem 1. typu, kteří nemají výraznější inzulinovou rezistenci. Diabetici 2. typu mají zpravidla normální nebo vysoké hodnoty C-peptidu. Výjimečně se může jednat o některou méně častou formu diabetu, např. typu MODY (maturity-onset diabetes of the young) či diabetes v důsledku onemocnění exokrinního pankreatu či po pankreatektomii. Kombinovaná transplantace je sice pro pacienta bezprostředně náročnější, nicméně vede zpravidla k úplné či téměř úplné normalizaci

glykemie, eliminuje riziko hypoglykemií a v dlouhodobém průběhu zmírňuje průběh makro- a mikrovaskulárních komplikací. Kontrola diabetu po transplantaci ledviny je často obtížná, zvláště u pacientů, kteří mají závažnou poruchu zraku, pokročilou autonomní neuropatii v oblasti gastrointestinálního traktu anebo trpí syndromem porušeného vnímání hypoglykemie. Za určitých okolností proto u nich dáváme přednost kombinované transplantaci ledviny a pankreatu před transplantací samotné ledviny od žijícího dárce.

Sledování a léčba pacientů zařazených na čekací listinu

Kromě běžných vyšetření odpovídajících stupni renální funkce či dialyzačnímu léčení je nutné sledovat pacientovu způsobilost k transplantaci a případnou změnu hlásit do transplantačního centra.

Čtyřikrát ročně se do spádového transplantačního centra posílá krevní sérum na vyšetření tzv. cytotoxických protilátek, podle nichž lze odhadovat riziko positivity tzv. křížové zkoušky (cross-match) mezi dárce a příjemcem. Současně se zde skladuje sérum k provedení křížové zkoušky při aktuální možnosti transplantace. Aby mohla být transplantace provedena, musí být výsledek negativní.

Mimořádnou pozornost je nutné věnovat sledování dolních končetin. Nově zjištěný trofický defekt či ischemie jsou častými kontraindikacemi, jež bývají zjištěny až v den možné transplantace.

Důležitá pro průběh a výsledek transplantační léčby je pacientova informovanost. K tomuto účelu každý pacient zařazený v Centru diabetologie podstoupí cílenou edukaci a měl by být vybaven informativní příručkou.⁷

Jedenkrát ročně je nutné znovu kompletovat podrobnější předtransplantační vyšetření, např. posouzení chirurgem, posouzení potřeby kontrolní koronarografie apod. To u pacientů zařazených ke kombinované transplantaci ledviny a pankreatu probíhá na Klinice diabetologie Centra diabetologie IKEM.

Léčba diabetu 1. typu provázeného chronickou nedostatečností ledvin je často obtížná, nicméně i v takto pokročilém stavu záleží na její úrovni. Podmínkou je pravidelné monitorování glykemie, s výhodou za použití kontinuálních podkožních senzorů. Hodnota glykovaného hemoglobinu může být v tomto stadiu nedostatečným ukazatelem. Průměrná glykemie by neměla překračovat 10 mmol/l a zároveň je nutné se vyhnout závažnějším hypoglykemiím, které mohou být pro pacienta i fatální. Uvažuje se, že normoglykemie náhle navozená po kombinované transplantaci ledviny a pankreatu může vést k přechodnému zhoršení diabetické retinopatie a případně i neuropatie. Dlouhodobá dekompenzace před transplantací představuje relativní kontraindikaci pro zařazení na čekací listinu.

Závěr

Transplantace ledviny u pacientů s diabetem 1. typu a konečným selháním ledvin výrazně zlepšuje přežívání i kvalitu života ve srovnání s dialyzačními metodami. Nejčastěji se provádí kombinovaná transplantace ledviny a pankreatu, protože současně vede k normalizaci glykemií bez potřeby inzulínu a dietních restrikcí. Transplantace samotné ledviny je vhodná, zejména pokud je k dispozici žijící dárce. Náležitá dlouhodobá příprava umožňuje správnou indikaci transplantace a zlepšuje předpoklady pro dlouhodobý úspěch.

LITERATURA

1. Pelikánová T, Viklický O, Rychlík I, et al. Doporučené postupy při diabetickém onemocnění ledvin. *Klin Biochem Metab* 2018;26:43–54.
2. Helve J, Sund R, Arffman M, et al. Incidence of End-Stage Renal Disease in Patients With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2018;41:434–439.
3. Costacou T, Orchard TJ. Cumulative Kidney Complication Risk by 50 Years of Type 1 Diabetes: The Effects of Sex, Age, and Calendar Year at Onset. *Diabetes Care* 2018;41:426–433.
4. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999;341:1725–1730.
5. Lindahl JP, Hartmann A, Aakhus S, et al. Long-term cardiovascular outcomes in type 1 diabetic patients after simultaneous pancreas and kidney transplantation compared with living donor kidney transplantation. *Diabetologia* 2016;59:844–852.
6. Saudek F, Girman P, Lipar K, et al. Transplantace pankreatu: současný stav a výhledy do budoucna. *Vnitř Lék* 2015;61:731–737.
7. Saudek F. Transplantační léčba diabetu. Příručka pro pacienty s diabetem a jejich blízké. Praha: Maxdorf, 2018.

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 hyperparatyreózy (SHPT) u dospělých pacientů s chronickým onemocněním ledvin na hemodialyzační léčbě.

Reference:

1. SPC Parsabiv, 1. února 2019
2. Block G, et al. JAMA. 2017;317(2):156-164.

CZ-P-416-0618-065663(2)



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 etelkalcetidi hydrochlorid 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 etelkalcetidum 5 mg. **Léková forma:** Injekční roztok. **Terapeutická indikace:** Léčba sekundární hyperparatyreózy (SHPT) u dospělých pacientů s chronickým onemocněním ledvin na hemodialyzační léčbě. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená úvodní dávka etelkalcetidu 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 etelkalcetid 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 etelkalcetidu 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 etelkalcetidem. 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 etelkalcetidu 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 etelkalcetidu na fertilitu u člověka. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté nežádoucí účinky přípravku Parsabiv jsou pokles sérového kalcia, svalové spasmy, 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:** 14. února 2019

Před předepsáním přípravku se, prosím, seznáme 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



**MEDICAL
TRIBUNE CZ**

MEDICAL TRIBUNE

jediné noviny o lékařské vědě, klinické medicíně a zdravotnictví
/ široké portfolio témat z oblastí vědy a klinické medicíny, ale také aktuální problematiky organizace, řízení a financování zdravotnictví v ČR i v zahraničí / čtenářská obec zahrnuje 46 000 lékařů, lékárníků a dalších pracovníků ve zdravotnictví



ReMedia



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



Odborné časopisy a knihy

odborné časopisy / speciální projekty / reprinty / české výběry z časopisů „Current Opinion in...” / Kapitoly online / Postgraduální nefrologie / odborné knihy / výroční zprávy / speciální projekty / aktuální informace na internetu i v tištěné podobě



minuty^{MT}



aktuální videozpravodajství z českého zdravotnictví na webu i v aplikaci ve vašem mobilu
/ rozhovory se specialisty / názory předních českých odborníků
/ reportáže z kongresů
/ inovace v medicíně

Medicína po promoci

nejvyšší tištěný náklad ze všech odborných medicínských časopisů / distribuován všem členům Společnosti všeobecného lékařství ČLS JEP / MPP je výhradním vlastníkem licencí na překlady z odborných časopisů American Family Physician a Deutsche Medizinische Wochenschrift / originální práce českých autorů / v každém čísle je vědomostní test odměňovaný dvěma kredity České lékařské komory / časopis je zařazen do celosvětové databáze EBSCO



Edukační materiály

pro lékaře, pacienty či do lékáren / postery (klasické i 3D) / flipcharty a kalendáře / monotematické brožury / edukační materiály s mobilními segmenty / stíratelné tabulky na libovolné téma / brožury pro pacienty / projekty podle přání klienta

Představení vaší společnosti i vašich produktů

informační webové projekty / kompletní prezentace pro propagaci vaší společnosti i vašich produktů a projektů / veškeré marketingové materiály v jakékoli podobě / řekněte nám, co si přejete – vytvoříme přesně podle vašich požadavků



**MEDICAL
TRIBUNE CZ**

MEDICAL TRIBUNE CZ, s.r.o.
Třebohostická 9/564 / 100 00 Praha 10
tel. +420 224 916 916 / e-mail: obchod@tribune.cz

www.tribune.cz