

# postgraduální nefrologie

číslo 2

nezávislý informační bulletin | ročník XVIII | červen 2020

## 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. a II. interní klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

**Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., FASN, FERA**  
Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze

**Prof. MUDr. Ondřej Víklík, CSc.**  
Klinika nefrologie TC IKEM, Praha

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

## PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

- 3** Glifloziny – jaké zaujmají postavení v roce 2020?  
*MUDr. Karolína Krátká, Ph.D.; prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, FERA*

## ČLÁNKY S KOMENTÁŘEM

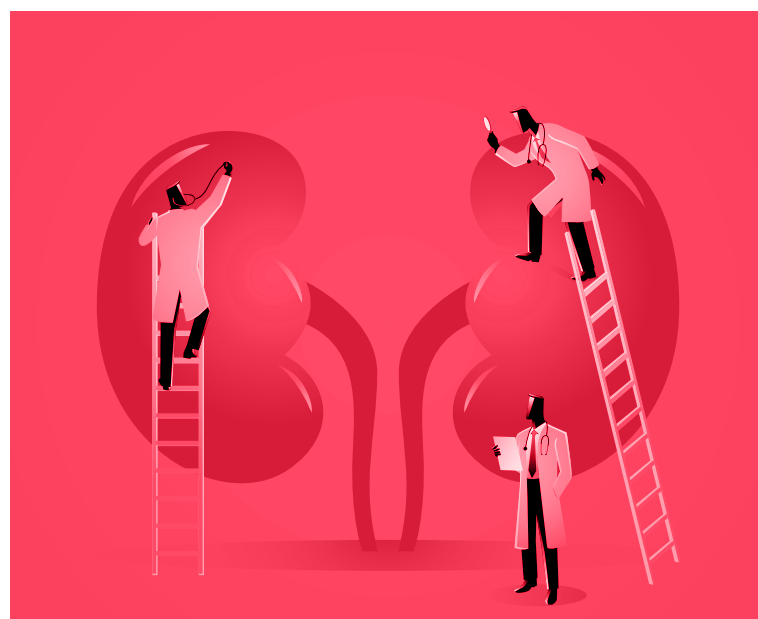
- 9** Globální praktická doporučení pro hypertenzi vydaná Mezinárodní společností pro hypertenzi, 2020  
*Doc. MUDr. Věra Čertíková Chábová, Ph.D.*
- 13** Projekt GALA: praktická doporučení pro léčbu migalastatem u Fabryho choroby (italská studie)  
*Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.*
- 15** Kyselina močová ve vztahu ke kardiorenální problematice u diabetiků: snížení koncentrace kyseliny močové jako přínos léčby empagliflozinem  
*Prof. MUDr. Marta Kalousová, Ph.D.*
- 17** Intravenózní terapie železem a riziko infekce u hemodialyzovaných pacientů: studie PIVOTAL  
*Doc. MUDr. Alena Paříková, Ph.D.*
- 20** KDIGO navrhuje novou terminologii pro onemocnění ledvin  
*Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., FASN, FERA*
- 23** COVID-19 a dostupnost transplantačních programů  
*Prof. MUDr. Ondřej Víklík, CSc.*

## KAZUISTIKY

- 25** Neobvyklé průběhy pulmorenálního syndromu  
*MUDr. David Maule; MUDr. Pavlína Richtrová, Ph.D.*

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



ilustrační obrázek shutterstock.com

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 © 2020 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.

# Glifloziny – jaké zaujímají postavení v roce 2020?

MUDr. Karolína Krátká, Ph.D.<sup>1</sup>; prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, FERA<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> I. interní klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

<sup>2</sup> II. interní klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

## SOUHRN

Glifloziny (inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru 2, SGLT2) patří mezi skupinu novějších perorálních antidiabetik, která představují zásadní průlom v rozšíření léčebných možností u diabetického onemocnění ledvin (diabetic kidney disease, DKD). V České republice jsou v současné době k dispozici tři zástupci gliflozinů – empagliflozin (Jardiance®), kanagliflozin (Invokana®) a dapagliflozin (Forxiga®). Výsledky původně primárně kardiovaskulárně zaměřených studií jednoznačně poukazují na společný (class) efekt gliflozinů na riziko srdečního selhání a selhání ledvin. Prokázané neglykemické efekty gliflozinů u pacientů bez diabetes mellitus stavějí inhibitory SGLT2 do konkurence s pozicí metforminu jako první linií antidiabetické léčby.

**KLÍČOVÁ SLOVA:** glifloziny – inhibitory SGLT2 – kardioprotektivita – nefroprotektivita

## Mechanismus účinku gliflozinů

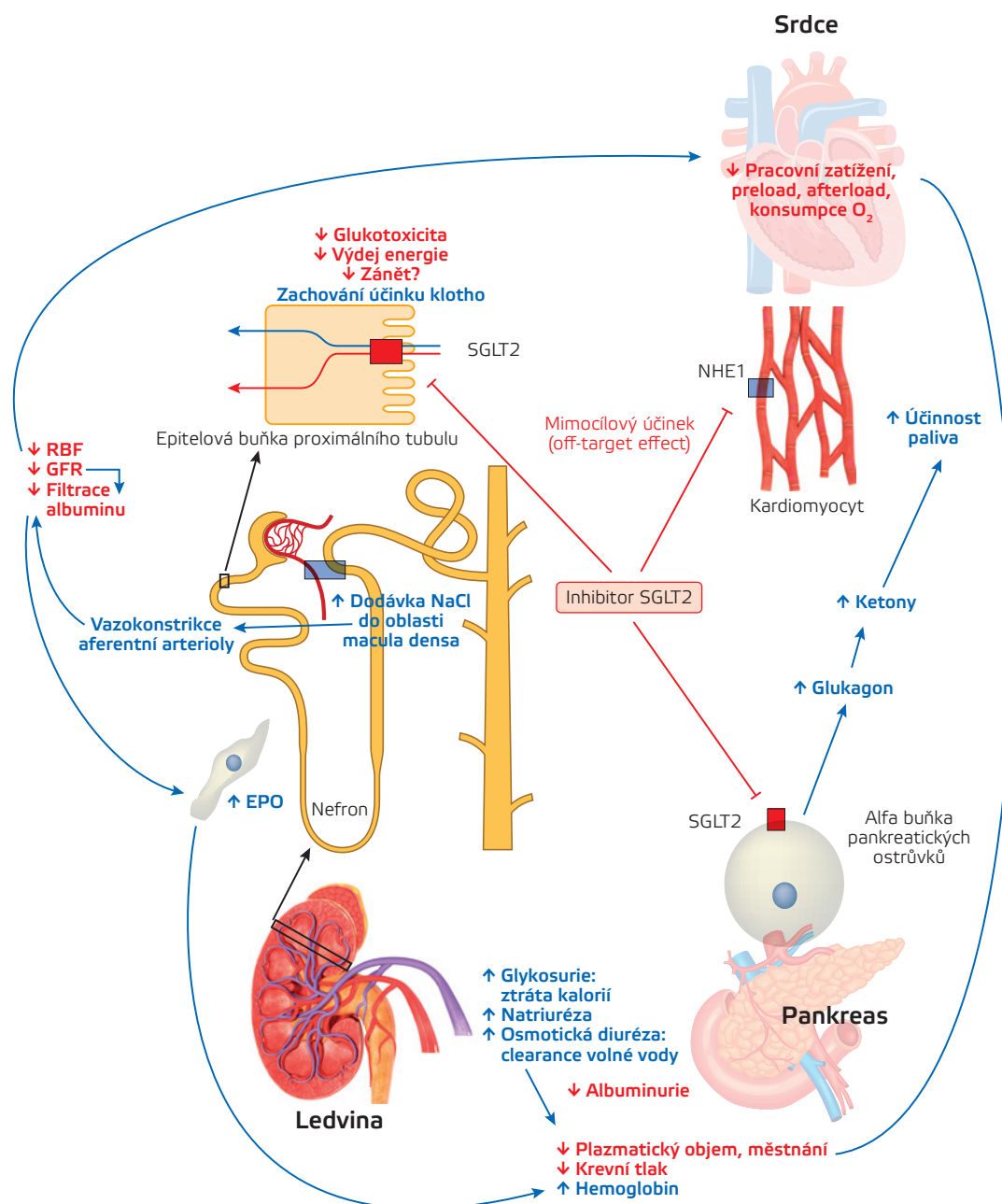
Základním principem účinku gliflozinů (inhibitorů SGLT2) je ovlivnění transportu glukózy prostřednictvím sodíko-glukózového kotransportéru (SGLT2) lokalizovaného v segmentu S1 proximálního tubulu ledvin. U pacientů s diabetes mellitus (DM) 2. typu je přítomna zvýšená exprese tohoto vysokokapacitního a nízkoafinitního transportéru, který navozuje zvýšenou reabsorpci glukózy a glomerulárního filtrátu v ledvinách s následným sníženým vylučováním glukózy do moče a negativním ovlivněním přítomného hyperglykemického stavu. Působením inhibitorů SGLT2 dochází k inhibici reabsorpce glukózy v proximálním tubulu s navozením glykosurie, doprovázené současně natriurézou a osmotickou diurézou. Efekt je nezávislý na účinku inzulínu a není spojen se zvýšeným rizikem hypoglykémie. V klinických studiích byl při jejich podávání pozorován pokles hodnoty glykovaného hemoglobinu (HbA<sub>1c</sub>) v rozsahu 7–10 mmol/l oproti placebu nezávisle na přidružené antidiabetické léčbě. Účinnost gliflozinů na snížení glykémie je proporcionální k úrovni glomerulární filtrace, s klesajícím farmakodynamickým účinkem u pacientů se středním stupněm renální dysfunkce (odhadovaná glomerulární filtrace [eGFR]  $\geq 30 < 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) a se ztrátou účinku při eGFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Z těchto důvodů nejsou inhibitory SGLT2 schváleny pro léčbu pacientů s eGFR  $< 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.<sup>1</sup>

Naproti tomu efekty gliflozinů vázané na natriurézu jsou zachovány ve všech stádiích renální insuficience. Zahrnují účinky na tradiční rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění – tj. na pokles krevního tlaku, tělesné hmotnosti a urikémie. U diabetiků 2. typu je jejich podávání spojováno s poklesem systolického krevního tlaku o 3–5 mm Hg a diastolického tlaku o 1–2 mm Hg, bez ovlivnění již užívanou přidruženou antihypertenzní medikací. Účinek na redukci tělesné hmotnosti začíná po třech dnech od zahájení léčby pravděpodobně v důsledku zvýšení diurézy a mírné redukce plazmatického objemu. Tato akutní natriuréza se vytrácí po třech až čtyřech dnech, nicméně tělesná hmotnost klesá kontinuálně z důvodu úbytku tukové tkáně. Po šesti měsících užívání je léčba ve většině studií spojena s průměrným poklesem tělesné hmotnosti o dva až tři kilogramy.<sup>2</sup>

## Kardioprotektivní účinky gliflozinů

Protektivní účinky na kardiovaskulární (KV) systém jsou přisuzovány ovlivnění tří cílových orgánů, tj. ledvin, pankreatu a vlastních kardiomyocytů (**obr. 1**).

Pozitivní ovlivnění KV systému může být vysvětleno několika účinky inhibitorů SGLT2 v ledvinách zahrnujícími snížení glomerulární hyperfiltrace, modulaci renin-angiotenzin-aldosteronového systému (RAAS) a zvýšení hodnoty erythropoetinu. U diabetiků s glomerulární



OBR. 1 Komplexní pohled na efekt inhibice SGLT2 na buněčné úrovni.<sup>3</sup>

EPO – erythropoetin; GFR – glomerulární filtrace; NHE1 – sodíko-vodíkový výměník 1; RBF – průtok krve ledvinami; SGLT2 – sodíko-glukózový kotransportér 2.

hyperfiltrací je přítomen zvýšený průtok krve ledvinami (renal blood flow, RBF), který může být až o 60 % vyšší než u normálních jedinců. Za normálních okolností RBF představuje 25 % srdečního výdeje, a tak pokles RBF působením gliflozinů může vést k promptnímu a příznivému vlivu na přetížení myokardu. Například snížení RBF o 30 % u hyperfiltrujících diabetiků 1. typu odpovídá poklesu srdečního výdeje o zhruba 8 %. Redukce RBF může být jedním z faktorů vedoucích ke zvýšení hodnoty erythropoetinu. K tomuto efektu nepochybně přispívá současný účinek v ledvinách s navozením zvýšené koncentrace hemoglobinu a hematokritu z důvodu sníženého plazmatického objemu, s žádoucím zlepšením oxygenace

tkání a srdečního návratu (preloadu). Popsaný účinek může být jedním z vysvětlení pro nepřítomnost aktivace sympatického nervového systému, jež je doložena stabilní tepovou frekvencí.

Hodnocení účinku inhibitorů SGLT2 na osu RAAS je modifikováno faktem, že většina pacientů užívá některý z blokátorů RAAS (inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu [ACEI] nebo blokátor receptoru AT<sub>1</sub> pro angiotenzin II). Z důvodu zvýšené nabídky sodíku v oblasti macula densa je rovněž diskutována možnost suprese sekrece reninu.

Z dalších popisovaných účinků inhibitorů SGLT2 je známé ovlivnění sekrece glukagonu v alfa buňkách pankreatu. Vliv glukagonu na srdeční funkci je široce diskutován,

TAB. 1 Doporučení pro léčbu inhibitory SGLT2 podle ADA a EASD<sup>14</sup>

- Pacienti s prokázanou/nebo neprokázanou aterosklerotickou kardiovaskulární příhodou, zejména se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí (EF < 45 %) nebo s chronickým onemocněním ledvin (eGFR 30–60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, UACR > 30 mg/g, a zejména při UACR > 300 mg/g)
- Pacienti s DM 2. typu a srdečním selháním, zejména se sníženou ejekční frakcí, ke snížení počtu hospitalizací pro srdeční selhání, snížení rizika kardiovaskulárních příhod a mortality z kardiovaskulárních příčin
- Pacienti s DM 2. typu a chronickým onemocněním ledvin (CKD), k prevenci progresu CKD, snížení počtu hospitalizací pro srdeční selhání, snížení rizika kardiovaskulárních příhod a mortality z kardiovaskulárních příčin
- Pacienti s ulceracemi na dolních končetinách nebo s vysokým rizikem amputace by měli být léčeni glifloziny pouze po pečlivém rozhodnutí a diskusi o rizicích a přínosech léčby, zároveň s komplexní edukací v oblasti péče o nohy a prevenci amputace

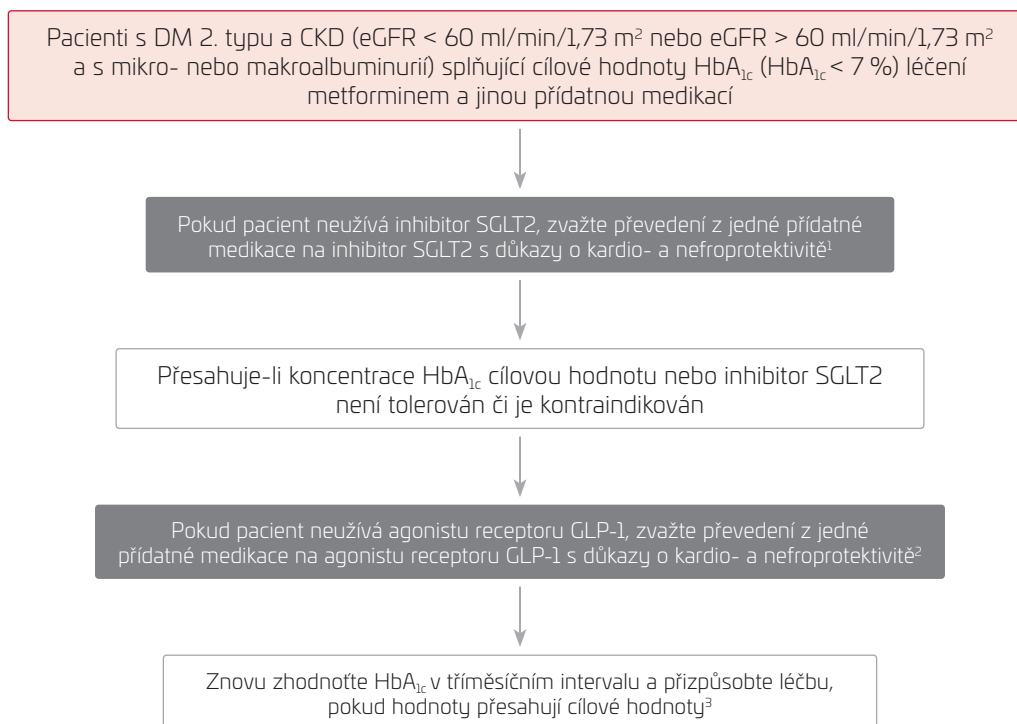
DM – diabetes mellitus; eGFR – odhadovaná glomerulární filtrace; UACR – poměr albumin/kreatinin v moči.

s pravděpodobným přispěním glukagonu ke zvýšení tvorby ketolátů v játrech s následným zvýšením koncentrace cirkulujících ketolátů a s možným potenciálním rizikem vzniku euglykemické ketoacidózy. Ketolátky představují efektivnější zdroj adenosintrifosfátu (ATP), a tedy substrát energie pro myokard, ve srovnání s oxidací mastných kyselin.

Kromě výše popsaných účinků je dále prostudován přímý vliv inhibitorů SGLT2 na kardiomyocyty, a to vedlejší cestou ovlivněním sodíko-vodíkového výměníku 1 (NHE1), snižujícího množství sodíku v cytosolu, a sou-

časným ovlivněním transportu intracelulárního vápníku do mitochondrií.<sup>3</sup>

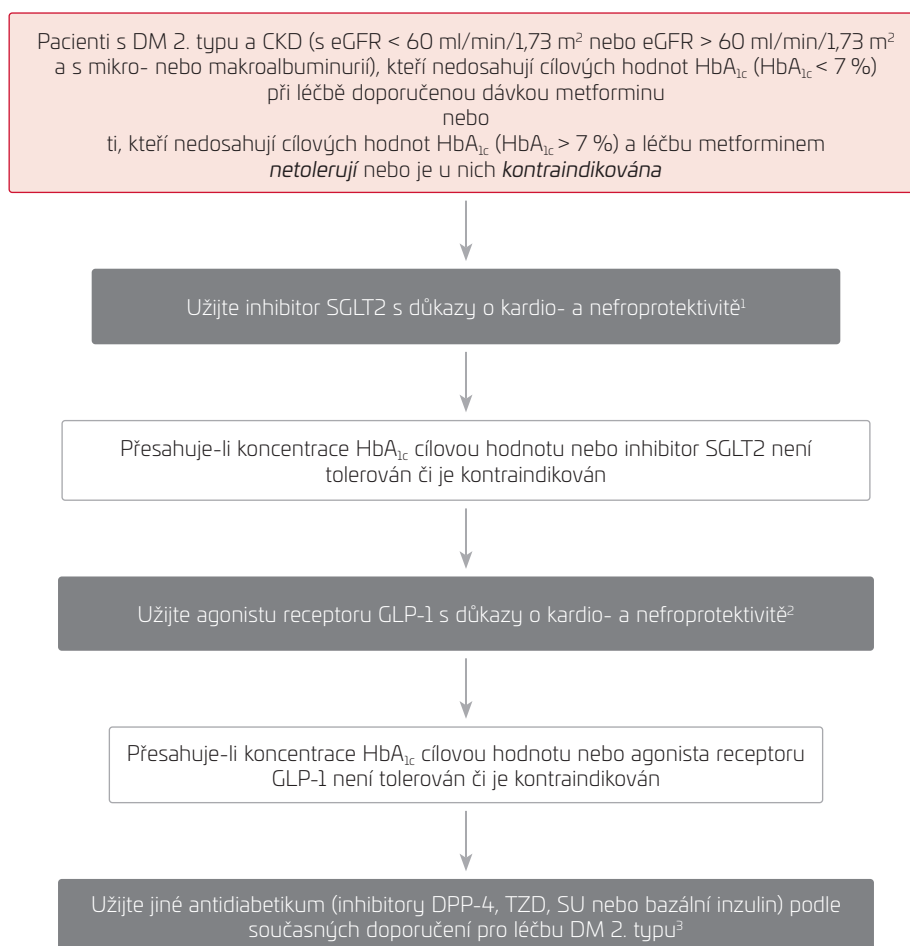
Vliv na celkovou kardiovaskulární morbiditu a mortalitu z KV příčin byl již bohatě dokumentován napříč studiemi s jednotlivými zástupci gliflozinů (EMPA-REG OUTCOME – empagliflozin, CANVAS – kanagliflozin, DECLARE-TIMI 58 – dapagliflozin). Na základě dat z provedených metaanalýz k hodnocení primární a sekundární prevence vzniku KV a renálních příhod byl prokázán statisticky významně nižší počet hospitalizací pro srdeční selhání (o 31 %) a omezení progresu renálního postižení



OBR. 2 Doporučení pro léčbu pacientů s uspokojivou kompenzací DM 2. typu a CKD při léčbě metforminem a jinou přídatnou medikací.<sup>3</sup>

ADA – American Diabetes Association; CKD – chronické onemocnění ledvin; DM – diabetes mellitus; EASD – European Association for the Study of Diabetes; eGFR – odhadovaná glomerulární filtrace; GLP-1 – glukagon podobný peptid 1; HbA<sub>1c</sub> – glykovaný hemoglobin; SGLT2 – sodíko-glukózový kotransportér 2.

1. Inhibitory SGLT2 byly užívány ve studiích EMPA-REG OUTCOME a CANVAS u pacientů s eGFR až 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, ale jejich současná indikace je > 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> pro empagliflozin a kanagliflozin a > 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> pro dapagliflozin (viz SPC).
2. Seznamte se s licenčními indikacemi agonistů receptoru GLP-1 vzhledem ke kombinaci léčby a užití podle renálních funkcí.
3. Dodržujte doporučení ADA/EASD a současná licenční data pro kombinování antidiabetik a užívání podle renálních funkcí.



OBR. 3 Doporučení pro léčbu pacientů s neuspokojivou kompenzací DM 2. typu a CKD při podávání metforminu nebo při jeho intoleranci.<sup>3</sup>

ADA – American Diabetes Association; CKD – chronické onemocnění ledvin; DM – diabetes mellitus; DPP-4 – dipeptidyl peptidáza 4; EASD – European Association for the Study of Diabetes; eGFR – odhadovaná glomerulární filtrace; GLP-1 – glukagonu podobný peptid 1; HbA<sub>1c</sub> – glykovaný hemoglobin; SGLT2 – sodíkglukózový kotransportér 2; SU – sulfonyleurea; TZD – thiazolidindiony.

1. Inhibitory SGLT2 byly užívány ve studiích EMPA-REG OUTCOME a CANVAS u pacientů s eGFR až 30 ml/min/1,73 m², ale jejich současná indikace je > 45 ml/min/1,73 m² pro empagliflozin a kanagliflozin a > 60 ml/min/1,73 m² pro dapagliflozin (viz SPC).

2. Seznamte se s licenčními indikacemi agonistů receptoru GLP-1 vzhledem ke kombinaci léčby a užití podle renálních funkcí.

3. Dodržujte doporučení ADA/EASD a současná licenční data pro kombinování antidiabetik a užívání podle renálních funkcí.

(o 45 %). Účinek gliflozinů se dále signifikantně projevil ve sdruženém ukazateli manifestace aterosklerózy (infarkt myokardu, cévní mozková příhoda, úmrtí z kardiovaskulárních příčin), a to snížením o 11 %.<sup>4</sup>

### Nefroprotektivní účinky gliflozinů

Hlavní renoprotektivní účinek gliflozinů je založen na obnově tubuloglomerulárního feedbacku – autoregulační zpětné vazby, při které je za fyziologických podmínek glomerulární filtrace (GFR) navzdory malým výkyvům krevního tlaku a plazmatického objemu udržována na relativně konstantní úrovni. Působením inhibitorů SGLT2 dochází ke zvýšení dostupnosti sodíku v distálním tubulu, oblast macula densa vnímá pak tuto zvýšenou nabídku a obnovuje tubuloglomerulární zpětnou vazbu navozením vazokonstrikce aferentní arterioly. Tímto mechanismem dochází k žádanému poklesu intraglomerulárního tla-

ku a glomerulární hypertenze. Během prvních dvou až tří týdnů je dokumentováno snížení eGFR průměrně o 6–7 ml/min/1,73 m². Tento iniciační funkční pokles eGFR je hemodynamickým fenoménem, jenž připomíná účinek blokátorů RAAS a je asociován s dlouhotrvající nefroprotekcí a je reverzibilní po přerušení podávání gliflozinů.<sup>5</sup>

Z důvodu běžného užívání standardních dávek blokátoru RAAS je dalším vysvětlením protektivního účinku inhibitorů SGLT2 přesun k aktivaci neklasické osy RAAS. Neklasická osa RAAS oponuje aktivitě angiotenzinu II – AT<sub>1</sub> receptorové ose, je vázána na vazbu ACE2 (angiotenzin konvertujícího enzymu 2) k produkci angiotenzinu-(1–7), s následnou aktivací receptoru Mas, jež vede k systémové arteriolární vazodilataci, natriuréze, diuréze, snížení oxidačního stresu a anti-proliferativní aktivity prostřednictvím oxidu dusnatého



a upregulace prostaglandinů.<sup>6,7</sup> Ovlivněním stejného receptoru může angiotenzin-(1–7) redukovat aktivitu signalizačních cest, jež zodpovídají za fibrogenézi a chronický zánět.<sup>8</sup>

Jiná hypotéza, kterou by se daly objasnit renální výsledné ukazatele, se spojuje s optimalizací kyslíkové spotřeby ledvinami, podobně jako u kardiomyocytů, změnou energetického substrátu z volných mastných kyselin na ketolátky.<sup>9</sup> Následkem účinku inhibitorů SGLT2 dochází k vzestupu reabsorpce sodíku prostřednictvím receptorů SGLT1 v segmentu S3 proximálního tubulu a zvýšením spotřeby kyslíku ve dřeni ledvin až o 26 %. Zvýšení spotřeby kyslíku v kortikomedulárním spojení může následně vést ke snížení tenze kyslíku v kůře ledvin a být tak stimulem pro produkci erythropoetinu.<sup>10</sup>

Další předpokládaná teorie k vysvětlení příznivých účinků v ledvinách je založena na interakci inhibitorů SGLT2 se sodíko-vodíkovým (NHE) výměníkem. Izoformy NHE1 a NHE3 jsou přítomny v ledvinách, konkrétně v intercalary buňkách sběrného kanálku a v epitelálních buňkách proximálního tubulu. Jejich exprese je zvýšena při hyperglykemii a hyperinzulinemii, obě izoformy přispívají k typickým známkám DKD, jako je hyperfiltrace, akcelerovaná reabsorpce sodíku a proliferace mezangiálních buněk. Jejich vystupňovaná aktivita je navíc vázána na vaskulární poškození asociované s hyperglykemií. Aktivita transportérů NHE v ledvinách je navíc akcentována u pacientů se srdečním selháním, pravděpodobně přispívajícím k rezistenci na diuretika. Inhibitory SGLT2 společně s inhibitory RAAS mohou snižovat expresi NHE a aktivitu v ledvinách, jež přispívají ke snížení hyperfiltrace a zabraňují účinkům vázaným na fibrózu a proliferaci.<sup>11</sup>

Klíčovou průlomovou studií k potvrzení renoprotektivních účinků gliflozinů, konkrétně kanagliflozinu, představuje CREDENCE (The Canagliflozin and Renal Endpoints in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation), jež měla primární renální cílový ukazatel (zdvojnásobení koncentrace kreatininu, riziko terminálního selhání ledvin, úmrtí z renálních nebo kardiovaskulárních příčin). Do studie byli zařazeni pacienti s vysokým renálním rizikem (téměř 60 % účastníků studie mělo eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, poměr albumin/kreatinin

v moči [UACR] > 300 mg/g). U pacientů léčených kanagliflozinem se prokázalo snížení rizika kombinovaného renálního ukazatele o 30 %.

### Bezpečnostní profil gliflozinů

Léčba inhibitory SGLT2 je asociována se zvýšenou frekvencí močení, s rizikem navození volumové deplece, dále pak s vyšším výskytem mykotických genitálních infekcí (balanitida, vulvovaginitida) a jen ve výjimečných případech s infekcí močových cest. Tyto nežádoucí účinky však obvykle nevyžadují přerušení léčby. Vzácně je častěji u diabetiků 1. typu, většinou léčených off-label glifloziny, popisován výskyt euglykemické diabetické ketoacidózy. K mechanismu rozvoje diabetické ketoacidózy patří interkurentní onemocnění, operační stres či nadměrná konzumace alkoholu s doprovodným omezením konzumace stravy či dávek inzulínu.<sup>12</sup>

### Současná doporučení pro praxi

Na základě aktuálních guidelines Americké diabetické společnosti (ADA) a Evropské společnosti pro studium diabetu (EASD) je hlavním doporučením zahájení terapie bez ohledu na hodnotu glykovaného hemoglobinu, neboť neglykemické pozitivní účinky nejsou závislé na míře hyperglykemie a hodnotě HbA<sub>1c</sub>. Podle posledních doporučení by se také indikace léčby inhibitory SGLT2 měla řídit individuálně podle cílové orgánové protekce a komorbidit pacienta (**tab. 1**). Většina guidelines doporučuje terapii inhibitory SGLT2 nebo agonisty receptoru pro glukagonu podobný peptid 1 (glukagon-like peptide 1, GLP-1) jako druhou linii léčby po nasazení metforminu u DM 2. typu a po prodělané aterosklerotické KV příhodě, tj. v sekundární prevenci. Nově se však doporučuje zahájení terapie inhibitory SGLT2 u pacientů s DM 2. typu trpících srdečním selháním nebo chronickým onemocněním ledvin (CKD), nezávisle na anamnéze aterosklerotického KV onemocnění (**obr. 2, 3**). Další významnou změnou je posun indikací kardioprotektivní medikace do méně rizikových skupin pacientů s diabetem 2. typu, tj. do oblasti primární prevence u pacientů s větším množstvím rizikových faktorů. Rozhodnutí o zahájení terapie by mělo být konsenzuální v rámci multioborové spolupráce.<sup>13,14</sup>

### LITERATURA

1. Kalra S, Singh V, Nagrale D. Sodium–Glucose Cotransporter-2 Inhibition and the Glomerulus. A review. *Adv Ther* 2016;33:1502–1518.
2. Cherney DZ, Kanbay M, Lovshin JA. Renal physiology of glucose handling and therapeutic implications. *Nephrol Dial Transplant* 2020;35:i3–i12.
3. Sarafidis P, Ferro CJ, Morales E, et al. SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists for nephroprotection and cardioprotection in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease. A consensus statement by the EURECA-m and the DIABESITY working groups of the ERA-EDTA. *Nephrol Dial Transplant* 2019;34:208–230.
4. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019;393:31–39.
5. Rocha NA, Neeland IJ, McCollough PA, et al. Effects of sodium glucose co-transporter 2 inhibitors on the kidney. *Diab Vasc Dis Res* 2018; 15: 375–386.
6. Chappell MC. Nonclassical renin–angiotensin system and renal function. *Compr Physiol* 2012;2:2733–2752.
7. Mizuiri S, Ohaski Y. ACE and ACE2 in kidney disease. *World J Nephrol* 2015;4:74–82.
8. Padda RS, Shi Y, Lo CS, et al. Angiotensin-(1–7): a novel peptide to treat hypertension and nephropathy in diabetes? *J Diabetes Metab* 2015;6:615.

9. Mudaliar S, Alloju S, Henry RR. Can a shift in fuel energetics explain the beneficial cardiorenal outcomes in the EMPA-REG OUTCOME study? A unifying hypothesis. *Diabetes Care* 2016;39:1115–1122.
10. Layton AT, Vallon V, Edwards A. Modeling oxygen consumption in the proximal tubule: effects of NHE and SGLT2 inhibition. *Am J Renal Physiol* 2015;308:F1343–F1357.
11. Packer M. Activation and inhibition of sodium-hydrogen exchanger in a mechanism that links the pathophysiology and treatment of diabetes mellitus with that of heart failure. *Circulation* 2017;136:1548–1559.
12. Peters AL, Buschur EO, Buse JB, et al. Euglycemic diabetic ketoacidosis: a potential complication of treatment with sodium–glucose cotransporter 2 inhibition. *Diabetes Care* 2015;38:1687–1693.
13. Neuen BL, Jardine MJ, Perkovic V. Sodium–glucose cotransporter 2 inhibition: which patient with chronic kidney should be treated in the future? *Nephrol Dial Transplant* 2020;35:i48–i55.
14. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the Europe – an Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2020;63:221–228.



# Globální praktická doporučení pro hypertenzi vydaná Mezinárodní společností pro hypertenzi, 2020

Unger T, Borghi C, Charchar F, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines.

*Hypertension* 2020;75:1334–1357.

## Sekce 1: Úvod

Po záplavě různých národních a mezinárodních doporučení pro diagnostiku a léčbu hypertenze se i Mezinárodní společnost pro hypertenzi rozhodla vydat svá doporučení. Důvodem pro vytvoření dalších doporučení bylo, aby mohla být užívána globálně, aby se dala používat v prostředí s nízkými i vysokými zdroji a aby byla stručná, zjednodušená a jednoduše použitelná.

Doporučení jsou rozdělena na **nezbytná** a **optimální**. Nezbytná opatření by měla být dodržena všude, optimální tam, kde jsou pro ně faktické a finanční podmínky. Tyto dva druhy doporučení se však často překrývají. Navíc pro rozlišení často nebyly dostatečné důkazy, takže bylo nutno spoléhat na názor expertů. Vznik doporučení nebyl podpořen ze žádných firemních nebo jiných zdrojů.

## Sekce 2: Definice hypertenze

Definice hypertenze je v souladu s evropskými doporučeními a nepřijala nižší americké hranice (**tab. 1**). Je však oproti evropské jednodušší a hypertenzi rozděluje jen do dvou stadií místo tří. Místo dalšího stupně přidává k diagnóze i stratifikaci rizika. Byla doplněna tabulkou pro jiné měření než měření v ordinaci (**tab. 2**). Ověření

hypertenze měřením mimo ordinaci je součástí i **nezbytných** doporučení, pokud je dostupné.

## Sekce 3: Měření tlaku a diagnóza hypertenze

Pokud jde o měření v ordinaci, doporučují se tři měření s odstupem jedné minuty, přičemž jako výsledný tlak se bere průměr ze druhého a třetího měření. Pokud je tlak při prvním měření nižší než 130/85 mm Hg, opakované měření není nutno provádět. Měření se doporučuje buď ověřeným automatickým měřičem, nebo manuálně auskultační metodou.

Hypertenzi bílého pláště se nedoporučuje léčit u osob s nízkým rizikem a bez orgánového poškození. Maskovanou hypertenzi se doporučuje léčit tak, aby pacient dosáhl normálního tlaku mimo ordinaci.

## Sekce 4: Diagnostická/klinická vyšetření

Pokud jde o další klinická a paraklinická vyšetření, mezi **nezbytná** byla zařazena následující: Anamnéza: kompletní anamnéza hypertenze a jejího dosavadního léčení.

Rizikové faktory: kardiovaskulární onemocnění, diabetes, dyslipidemie, chronické onemocnění ledvin, kouření, stravování, příjem alkoholu, fyzická aktivita, psychosociální aspekty, deprese, rodinná anamnéza.

TAB. 1 Klasifikace hypertenze na podkladě měření v ordinaci

Kategorie	Systola (mm Hg)		Diastola (mm Hg)
Normální TK	< 130	a	< 80
Vysoký-normální TK	130–139	a/nebo	85–89
Hypertenze stupně 1	140–159	a/nebo	90–99
Hypertenze stupně 2	≥ 160	a/nebo	≥ 100

TK – tlak krve.

TAB. 2 Kritéria pro hypertenzi založená na měření krevního tlaku v ordinaci, ambulantním měření (ABPM) a domácím měření (HBPM)

	Systola/diastola (mm Hg)
V ordinaci	≥ 140 a/nebo ≥ 90
ABPM	
24hodinový průměr	≥ 130 a/nebo ≥ 80
Denní průměr (nebo bdělý)	≥ 135 a/nebo ≥ 85
Noční průměr (nebo ve spánku)	≥ 120 a/nebo ≥ 70
HBPM	≥ 135 a/nebo ≥ 85

Určení kardiovaskulárního rizika pomocí skóre podle lokálních doporučení.

Zjištění symptomů nebo koexistujících nemocí, jako jsou bolesti na hrudi, palpitace, klaudikace, otoky, bolesti hlavy, poruchy vidění, nykturie, hematurie, závratě. Symptomy nasvědčující sekundární hypertenzi představují svalová slabost/křeče, arytmie (hypokalemie při primárním hyperaldosteronismu), náhlé plicní edémy (renovaskulární hypertenze), pocení, palpitace, bolesti hlavy (feochromocytom), chrápání, denní ospalost (obstrukční spánková apnoe), symptomy onemocnění štítné žlázy.

Fyzikální vyšetření by mělo být kompletní, a navíc by se mělo pečlivě zaměřit na kardiovaskulární systém a projevy onemocnění, jež způsobují sekundární hypertenzi.

Laboratorní a další pomocná vyšetření zahrnují koncentraci sodíku, draslíku, urey, kreatininu, odhadovanou glomerulární filtraci (eGFR), lipidový profil, hodnotu glukózy, vyšetření moči diagnostickým proužkem a 12svodové EKG.

**Optimální vyšetření** se provádějí, pokud jsou indikována k potvrzení hypertenzního poškození orgánů, komorbidit nebo sekundární hypertenze: echokardiografie, ultrazvuk karotid, zobrazení ledvin/renálních tepen/nadledvin, vyšetření očního pozadí a výpočetní tomografie

(CT) / magnetická rezonance (MR) mozku. Z funkčních testů se doporučuje index kotník/paže, testy na sekundární hypertenzi, stanovení poměru albumin/kreatinin v moči, hodnoty kyseliny močové v krvi a jaterní testy.

### Sekce 5: Kardiovaskulární rizikové faktory

**Nezbytné posouzení** kardiovaskulárního rizika má být provedeno u každého, doporučen je simplifikovaný přístup založený na hodnocení Evropské společnosti pro hypertenzi: Rizikovými faktory jsou věk nad 65 let, mužské pohlaví, srdeční frekvence vyšší než 80/min, nadváha, diabetes, vysoká koncentrace LDL cholesterolu nebo triglyceridů, rodinná anamnéza kardiovaskulárního onemocnění nebo hypertenze, předčasná menopauza, kouření, psychosociální a socioekonomické faktory.

Jako hypertenzní poškození orgánů se označuje hypertrofie levé komory, chronické onemocnění ledvin (CKD) (eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) nebo jakákoliv jiná známka poškození orgánů. Dalšími rizikovými faktory jsou ischemická choroba srdeční, srdeční selhání, mozková příhoda, postižení periferních tepen, fibrilace síní, CKD stadia 3+. Každé onemocnění v tomto odstavci znamená automaticky vysoké riziko.

TAB. 3 Režimová opatření v léčbě hypertenze

Omezení soli	Bez uvedené konkrétní hranice
Zdravá strava	Např. dieta DASH
Zdravé nápoje	Mírné pití kávy, čaje, ibiškového čaje, kakaa, šťávy z granátových jablek nebo červené řepy
Omezení alkoholu	Max. 20 g čistého alkoholu (2 drinky) u mužů a 15 g (1,5 drinku) u žen
Redukce hmotnosti	Limity se liší podle populace, napříč populacemi se doporučuje index pas/výška menší než 0,5
Ukončení kouření	
Cvičení	Aerobní cvičení (30 min 5–7 dní v týdnu) i silové cvičení (2–3× týdně)
Redukce stresu	Meditace, mindfulness
Doplňky stravy, alternativní léky, léky tradiční medicíny	Nedoporučuje se z důvodu nedostatečných informací o účinnosti a bezpečnosti
Omezení expozice znečištěnému ovzduší a chladnému prostředí	

Ostatní faktory: vysoké hodnoty kyseliny močové mají být léčeny dietou, léky ovlivňujícími koncentraci kyseliny močové (losartan, fibráty, atorvastatin) a léky snižujícími koncentraci kyseliny močové.

U pacientů s chronickými zánětlivými onemocněními, chronickou obstrukční bronchopulmonální chorobou, psychiatrickými onemocněními a psychosociálními stresory je potřeba počítat s vyšším rizikem.

## Sekce 6: Hypertenzní orgánové poškození

Testy ke zjištění hypertenzního orgánového postižení jsou uvedeny již v kapitole o vyšetření.

## Sekce 7: Substance, které zhoršují nebo vyvolávají hypertenzi

V nezbytné i optimální verzi péče je potřeba pátrat po lécích nebo látkách, které mohou zvyšovat krevní tlak nebo způsobit hypertenzi, mezi něž jsou řazeny např. nesteroidní protizánětlivé léky, kombinovaná perorální antikoncepce, antidepressiva, acetaminofen, steroidy, antiretrovirová terapie, sympatomimetika, antimigrenózní léky, rekombinantní erythropoetin, kalcineurinové inhibitory, antiangiogenní léky, inhibitory  $11\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenázy. Z dalších látek mohou zvyšovat tlak alkohol, vysoké dávky ženšenu, lékořice, třezalka, yohimbin a další.

## Sekce 8: Léčba

Jako základ se u každého pacienta doporučují režimová opatření (**tab. 3**). U hypertenze druhého stupně by měla být okamžitě zahájena i farmakologická léčba. Tento postup platí i pro pacienty s hypertenzí prvního stupně s vysokým rizikem (více než tři rizikové faktory nebo stavy zmíněné v sekci 5, které znamenají automaticky vysoké riziko). U ostatních se doporučuje zahájit farmakologickou léčbu po třech až šesti

měsících, pokud režimová opatření nestačí. Jestliže jsou léky omezeně dostupné, měli by se po této době léčit alespoň pacienti ve věkovém rozmezí 50–80 let. Ke zlepšení adherence by měly být léky podávány v jedné denní dávce a ideálně jako jedna kombinovaná tableta, pokud je dostupná.

Stupeň 1: Dvojkombinace inhibitoru angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) / blokátoru receptoru  $AT_1$  pro angiotenzin II (ARB) + dihydropyridinový blokátor kalciových kanálů v nízké dávce (u pacientů černošského původu je možno začít kombinací blokátoru kalciových kanálů a diuretika). Monoterapii je možno zvážit u pacientů s nízkým rizikem nebo u velmi starých (starších 80 let) nebo křehkých osob.

Stupeň 2: Dvojkombinace v plné dávce.

Stupeň 3: Dvojkombinace v plné dávce + thiazidům podobné diuretikum (kličková diuretika při  $eGFR < 0,5 \text{ ml/s/1,73 m}^2$  nebo otocích).

Stupeň 4: přidat spironolakton (opatrnost nutná při  $eGFR < 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  nebo při kalemii  $> 4,5 \text{ mmol/l}$ ) nebo jakýkoliv jiný dostupný lék, který pacient dosud ne užívá.

Cílové tlaky kontrolované v ordinaci by v **nezbytném režimu** měly být alespoň o 20/10 mm Hg nižší než vstupní tlak, ideálně  $< 140/90 \text{ mm Hg}$ . **Optimálně** by u osob mladších 65 let měl být cílový tlak nižší než 130/80 mm Hg, ale ne nižší než 120/70 mm Hg. U osob starších 65 let je cílová hodnota tlaku  $< 140/90 \text{ mm Hg}$ , pokud to pacient toleruje, ale individuálně je možno cílovou hodnotu zvážit podle křehkosti, stupně závislosti a tolerability léků. Cílového tlaku by se mělo dosáhnout do tří měsíců.

Sekce 9 se věnuje podrobně jednotlivým komorbiditám a sekce 10 specifickým okolnostem, jako je rezistentní hypertenze, hypertenze v těhotenství apod. Jejich rozbor by překročil rozumný rozsah tohoto článku.

## KOMENTÁŘ

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

Nejnovější doporučení pro diagnostiku a léčbu hypertenze si dávají za cíl posloužit k použití kdekoli ve světě a překlénout tak rozdíly mezi jednotlivými doporučeními, zejména mezi americkými a evropskými doporučeními, a vytvořit manuál použitelný i pro země nebo oblasti, kde nejsou dostatečné zdroje pro péči odpovídající vyspělému zdravotnictví.

Asi nejzásadnějším rozdílem oproti veškerým jiným doporučením je cílové snížení krevního tlaku alespoň o 20/10 mm Hg v nezbytném režimu, které by i tak mělo snížit kardiovaskulární riziko na polovinu. Ve srovnání s doporučeními z vyspělých zemí to vypadá jako velmi nedostatečné, ale je třeba vzít v úvahu, že ani za ideálních podmínek není hypertenze diagnostikována a léčena u všech pacientů, natož aby dosahovali cílových hodnot tlaku.

Doporučení Mezinárodní společnosti pro hypertenzi jsou opravdu relativně stručná, veškerý materiál včetně odkazů

na jiná citovaná doporučení (kromě referencí odkazujících na dílčí citované důkazy) se vejde na dvacet stran. Někdy je to ale na úkor přehlednosti – informace jsou v běžném textu, zvýrazněných rámečcích, tabulkách a obrázcích, někdy se navzájem překrývají, někdy ne, položky v seznamech jsou na některých místech s odrážkami, jinde s písmeny nebo číslováním, tabulky mají každá jiný formát. Trochu je to vylepšeno tím, že na konci jsou uvedena dvě schémata celého postupu od diagnózy po sledování účinku léčby podle nezbytného a optimálního doporučení. Tato schémata jsou zcela přehledná a jednoduchá. Zajímavé je, že součástí nezbytných režimových opatření zůstává pravidelné cvičení, ale je vynecháno snížení stresu a vyhýbání se znečištěnému ovzduší a chladu. Zatímco přestěhování nebo změna práce (pokud ji pacient vůbec má) může být mimo možnosti jedinců v chudých oblastech, meditace a různé další mentální techniky jsou zcela zdarma a nevyžadují

žádné pomůcky. Trénink však alespoň zpočátku vyžaduje školený personál, který je jistě obtížně dostupný. Pravděpodobně by však v situaci, kdy největším stresorem je zajistit základní přežití pro sebe a rodinu, mohla být podobná doporučení považována za hraběcí rady a mohly by být znevaženy i další snahy o zlepšení zdravotního stavu.

Pro naši populaci jsou vypracována doporučení České společnosti pro hypertenzi,<sup>3</sup> která jsou velmi podobná evropským. Hypertenze je zde rozdělena na tři stadia, což asi z hlediska

léčby není příliš přínosné, protože už od druhého stadia má většina pacientů vysoké riziko kardiovaskulárních komplikací a v léčbě se postupuje prakticky stejně. Tato doporučení mají tu výhodu, že jsou vypracována pro českou populaci a jsou v češtině. Odchytky mezi světovými, evropskými a českými doporučeními, v pasážích použitelných pro naši populaci, jsou jen malé a v klinické praxi nevýznamné. Nejdůležitějším cílem stále zůstává, aby hypertenze u každého pacienta byla diagnostikována a správně léčena.

### LITERATURA

1. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2018;71:e13–e115.
2. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC). *Blood Press* 2018;27:314–340.
3. Widimský Jr. J, Filipovský J, Ceral J, et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze ČSH 2017. Dostupné z: [www.hypertension.cz/sqlcache/widimsky-1-hypertenze-kv-prevence-2018.pdf](http://www.hypertension.cz/sqlcache/widimsky-1-hypertenze-kv-prevence-2018.pdf)

# Projekt GALA: praktická doporučení pro léčbu migalastatem u Fabryho choroby (italská studie)

Chimenti C, Nencini P, Pieruzzi F, et al. The GALA project: practical recommendations for the use of migalastat in clinical practice on the basis of a structured survey among Italian experts.

*Orphanet J Rare Dis* 2020;15:86. Published 2020 Apr 7. doi: 10.1186/s13023-020-1318-8

Fabryho choroba je X-vázané lysozomální strádavé onemocnění, jehož výskyt z novorozeneckého screeningu dosahuje 1 : 2 500 až 1 : 7 800. Novorozenecký screening není nyní doporučován, protože řada mutací/polymorfismů se klinicky během života neprojeví. Na druhou stranu řada nových případů je diagnostikována pozdě během života. Včasná zahájení léčby zlepšuje výrazně prognózu pacientů.

Od roku 2001 je dostupná enzymatická terapie v intravenózní infuzi podávané jednou za dva týdny. Tato léčba zhoršuje kvalitu života pacientů, mohou se vyskytovat alergické reakce, protilátky snižující účinnost enzymu. Dále není ideální penetrace do tkání, především nebyl prokázán vliv na cévní mozkové příhody a na léze v bílé hmotě mozkové. Minulý rok byl na základě výsledků dvou studií fáze III (FACETS, ATTRACT) schválen k léčbě perorální přípravek migalastat pro pacienty starší 16 let s ovlivnitelnou mutací genu *GLA*.

Projekt GALA v Itálii měl za cíl stanovit přesněji postavení migalastatu v léčbě pacientů s Fabryho chorobou. Sedm předních odborníků na Fabryho chorobu z oblasti kardiologie, nefrologie a neurologie sestavilo dotazník obsahující 32 otázek zabývajících se podáváním migalastatu u pacientů s Fabryho chorobou v různém stadiu, s různými mutacemi a různým orgánovým postižením. Dvacet otázek bylo popisných, následovalo 12 analytických otázek dle různých klinických nálezů. Na otázky odpovídalo 20 italských kliniků, kteří měli zkušenosti s léčbou Fabryho choroby, i přední odborníci. Ke shodnému názoru došli u 26 otázek. Nejvíce rozdílných odpovědí se týkalo compliance s léčbou migalastatem, kdy se řada kliniků bojí výrazného zhoršení compliance při podávání tabletové formy léčby, zvláště u hůře spolupracujících pacientů. Dále panovaly rozpory ohledně podávání migalastatu u žen s jednou klasickou mutací, a sice typu 1 (mutace u mužů hemizygotů je spojena s velmi nízkou aktivitou enzymu a s těžkou formou onemocnění), s ovlivnitelnou mutací, ale bez symptomů a známek orgánového postižení. Téměř polovina lékařů by tyto ženy neléčila.

Z odpovědí pak vzešla následující doporučení (na základě studií a dosavadních zkušeností) k podávání migalastatu:

- Migalastat je efektivním a dobře tolerovaným lékem u pacientů s Fabryho chorobou s ovlivnitelnou mutací.
- Používání migalastatu zlepšuje kvalitu života pacientů s Fabryho chorobou.
- U mužů ve věku od 16 let s klasickou formou Fabryho choroby (typ 1) s ovlivnitelnou mutací může být zvážena léčba migalastatem i u pacientů bez symptomů a orgánového postižení.
- U mužů ve věku od 16 let s mírnější formou Fabryho choroby (typ 2, je zachována určitá aktivita enzymu) s ovlivnitelnou mutací může být zvážena léčba migalastatem u pacientů se symptomy a orgánovým postižením.
- U žen ve věku od 16 let s klasickou i mírnější formou Fabryho choroby (typ 1 i typ 2) s ovlivnitelnou mutací může být zvážena léčba migalastatem jen u pacientek se symptomy a orgánovým postižením.
- Migalastat je doporučen u pacientů ve věku od 16 let s ovlivnitelnou mutací a hypertrofií levé komory, arytmiemi nebo z renálního pohledu minimálně s mikroalbuminurií a/nebo s odhadovanou glomerulární filtrací (eGFR) 30–60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nebo s tranzitorní ischemickou atakou (TIA) (cévní mozkovou příhodou, lézemi v bílé hmotě mozkové) nebo s akroparesteziemi, gastrointestinálními symptomy nebo ztrátou sluchu.
- U pacientů ve věku od 16 let s ovlivnitelnou mutací, pokud jsou při enzymatické substituční léčbě (ERT) nestabilní, mají nežádoucí reakce nebo špatně tolerují intravenózní podávání, je vhodné převedení na léčbu migalastatem.

Jedná se pouze o dotazníkovou studii italských lékařů, která byla založena na zkušenostech s Fabryho chorobou. Při dalším používání migalastatu bude určitě nutné stanovení jasnějších indikačních kritérií větším počtem mezinárodních odborníků.



## KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

Perorální migalastat byl nedávno schválen v Evropě pro léčbu pacientů s Fabryho chorobou starších 16 let s ovlivnitelnou mutací. Migalastat je analog terminální galaktózy v globotriazylceramidu (GL-3), jedná o farmakologický chaperon, který stabilizuje mutovaný enzym  $\alpha$ -galaktosidázu A (GLA) a usnadňuje tím jeho buněčný transport z endoplazmatického retikula do lysozomů, kde se od enzymu odpojí. Přípravek má velký distribuční objem, dobře proniká i do centrální nervové soustavy. Migalastat je možné podávat v dávce 150 mg obden. Aktivita enzymu je u některých mutací ovlivnitelná stabilizací a nasměrováním enzymu. Zda chaperon aktivitu enzymu zvýší, se zjišťuje na kultuře lidských embryonálních buněk ledvin (GLP HEK).<sup>1</sup> Mělo by dojít minimálně k 3% zvýšení aktivity enzymu mutované alely, aby mutace byla označena jako ovlivnitelná chaperonem.

Schválení předcházely dvě velké studie fáze III u pacientů s Fabryho chorobou. Studie FACETS zahrnula 77 pacientů (16–74 let), kteří zatím nebyli léčeni enzymatickou léčbou.<sup>2</sup> Migalastat užívalo 34 pacientů šest měsíců a následně po odkrytí jeden rok. U těchto pacientů byly prováděny renální biopsie a u pacientů léčených migalastatem byla významně vyšší redukce inkluzí v renálních buňkách. V rámci studie ATTRACT byli pacienti léčeni ERT, 34 pacientů přešlo na léčbu migalastatem a 19 pacientů zůstalo na ERT.<sup>3</sup> Pacienti byli léčeni 18 měsíců, následně po odkrytí další rok. Migalastat a ERT měly srovnatelný vliv na pokles eGFR u pacientů. Nežádoucí účinky migalastatu byly pouze mírné závažnosti, nejčastěji se jednalo o bolesti hlavy (35 %) a nazofaryngitidy (18 %).

Migalastat je určitě atraktivní pro možnost perorálního podávání, infuze ERT podávané jednou za dva týdny ovlivňují

negativně kvalitu života pacientů s Fabryho chorobou. Další výhodou je stabilní koncentrace funkčního enzymu, nedochází k tvorbě protilátek. Na základě výsledků dalších studií je možno usuzovat, že má i lepší vliv na kardiální prognózu i gastrointestinální symptomy (průjmy, nauzea, plynatost).

Přestože byl migalastat schválen u pacientů s Fabryho chorobou a ovlivnitelnou mutací, nebyla jasně definována kritéria, u kterých pacientů a v jaké fázi onemocnění léčbu zahájit. Jak se shodli italští experti, léčbu migalastatem je možné zahájit u klasické formy Fabryho choroby ještě předtím, než se objeví její příznaky. U žen a mužů s neklasickou, mírnější formou je lepší zahájit léčbu až po nástupu příznaků nebo orgánových změn.

Pacienti s mutací ovlivnitelnou migalastatem tvoří 35–50 % všech nemocných s Fabryho chorobou. Byly zjištěny i diskrepance u některých pacientů mezi in vitro ovlivněním aktivity enzymu u některých mutací a výrazně nižší účinností u pacientů. Migalastat proniká i hematoencefalickou bariérou. Pacienti s Fabryho chorobou častěji trpí i postižením centrální nervové soustavy, nejčastěji ischemickými cévními mozkovými příhodami danými akumulací GL-3 v endotelu malých mozkových cév. Až v 80 % případů jsou doloženy změny v bílé mozkové hmotě. Tyto změny nejsou ovlivnitelné ERT a u těchto pacientů by mohl migalastat významně ovlivnit neurologickou prognózu. Bohužel ve výše zmíněných studiích byl pouze jeden pacient s manifestní neurologickou symptomatologií.

Určitě je nutné vyhodnocení působení migalastatu u většího počtu pacientů a jsou potřeba názory dalších odborníků na jasnější indikační kritéria podávání migalastatu u Fabryho choroby.

### LITERATURA

1. Schiffmann R, Bichet DG, Benjamin E, et al. The migalastat GLP-HEK assay is the gold standard for determining amenability in patients with Fabry disease. *Mol Genet Metab Rep* 2019;20:100494.
2. Germain DP, Hughes DA, Nicholls K, et al. Treatment of Fabry's disease with the pharmacological chaperone migalastat. *N Engl J Med* 2016;375:545–555.
3. Hughes DA, Nicholls K, Shankar SP, et al. Oral pharmacological chaperone migalastat compared with enzyme replacement therapy in Fabry disease: 18-month results from the randomized phase III ATTRACT study. *J Med Genet* 2017;54:288–296.



# Kyselina močová ve vztahu ke kardio-renální problematice u diabetiků: snížení koncentrace kyseliny močové jako přínos léčby empagliflozinem

Verma S, Ji Q, Bhatt DL, et al. Association between uric acid levels and cardio-renal outcomes and death in patients with type 2 diabetes: A subanalysis of EMPA-REG OUTCOME.

*Diabetes Obes Metab* 2020 Feb 6. doi: 10.1111/dom.13991. Online ahead of print.

V uvedené publikaci je ve studii EMPA-REG OUTCOME hodnocen vliv koncentrace kyseliny močové na kardio-renální riziko u nemocných s diabetes mellitus 2. typu. Autoři vycházeli z toho, že kyselina močová je významným antioxidantem (polovina celkové antioxidační kapacity), ale v aterosklerotických placích se může změnit na oxidant a potencovat kardiovaskulární onemocnění. Řada epidemiologických studií uvádí vztah kyseliny močové a kardiovaskulárního rizika a také onemocnění ledvin, nicméně není známo, zda má prognostický význam i u nemocných s již přítomným kardiovaskulárním onemocněním. Autoři se zároveň chtěli zaměřit na vliv antihyperglykemické terapie – inhibitor sodíko-glukózového kotrasportéru 2, který mj. snižuje koncentraci kyseliny močové.

Studie EMPA-REG OUTCOME zahrnovala 7 020 nemocných s diabetes mellitus 2. typu, kardiovaskulárním onemocněním a odhadovanou glomerulární filtrací (eGFR)  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Nemocní byli léčeni empagliflozinem 10 mg/den nebo 25 mg/den nebo placebem. Ostatní antidiabetická medikace byla upravována až po 12 týdnech studie. Nemocní byli rozděleni dle koncentrací kyseliny močové na tercily (< 309,30  $\mu$ mol/l, 309,30 až < 387,21  $\mu$ mol/l a  $\geq 387,21$   $\mu$ mol/l) a byl hodnocen vztah

kyseliny močové k celkové a kardiovaskulární mortalitě, srdečnímu selhání a kardiovaskulárním příhodám a vznik či zhoršení nefropatie. Kyselina močová byla testována ve víceparametrickém Coxově regresním modelu jako spojitá i jako kategorická proměnná. Dále byla analyzována souvislost mezi kyselinou močovou a zmiňovanými příhodami samostatně ve skupině léčené placebem a empagliflozinem.

Koncentrace kyseliny močové u nemocných ve studii byla 344,98  $\mu$ mol/l (286,10–409,82  $\mu$ mol/l) (medián a mezikvartilové rozpětí) a empagliflozin její koncentrace v průběhu léčby snižoval. Základní charakteristiky nemocných byly ve všech třech skupinách dle koncentrací kyseliny močové podobné, pouze v nejvyšším tercilu bylo více mužů, nižší glomerulární filtrace, častější anamnéza srdečního selhání, častější užívání diuretik a léků pro léčbu dny. Vstupní koncentrace kyseliny močové byla spojena se zvýšeným rizikem sledovaných kardio-renálních příhod v obou skupinách nemocných, a to v obou typech analýzy – kyselina močová jako spojitá proměnná i při srovnání nejvyššího tercilu s nejnižším. Kardio-renální riziko bylo snižováno empagliflozinem nezávisle na vstupních koncentracích kyseliny močové.

## KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Marta Kalousová, Ph.D.

Kyselina močová (2,6,8-trioxypurin) je konečným produktem metabolismu purinových bází (adenin a guanin), které jsou součástí nukleových kyselin. U ptáků je navíc hlavním degradačním produktem proteinů (pozn.: u člověka je to močovina – urea). Metabolismus kyseliny močové probíhá primárně v játrech a též v enterocytech. Poslední reakci při

vzniku kyseliny močové je přeměna xantinu na kyselinu močovou xantinoxidoreduktázou. Ta za fyziologických okolností existuje v dehydrogenázové formě, která ovšem oxidací snadno přechází na oxidázovou. Xantinoxidáza je přítomna především v poškozených buňkách a je zdrojem superoxidového radikálu, tedy oxidačního stresu s jeho následky. Již při tvorbě

kyseliny močové tedy můžeme vidět souvislost s oxidačním stresem. V ledvinách je kyselina močová filtrována v glomerulech, následně z většiny resorbována, dále je též sekretována v tubulech a opět resorbována. Z profiltrovaného množství je do moči vyloučeno jen asi 10 %. Je špatně rozpustná ve vodě, proto může být snadno součástí močového sedimentu a konkrementů. Kyselina močová se vyskytuje především ve formě solí, které jsou lépe rozpustné ve vodě, nicméně i ty jsou v závislosti na pH součástí konkrementů.<sup>1,2</sup> U jiných savců je kyselina močová dále přeměněna urikázou na allantoin, který je dobře rozpustný ve vodě. Allantoin se může v malém množství vyskytovat i u člověka. Vzniká vlivem volných radikálů a je ukazatelem poškození oxidačním stresem.<sup>3</sup> Kyselina močová je za fyziologických podmínek významným antioxidantem, který chrání před radikálovým poškozením. Inhibuje především tvorbu hydroxylového radikálu ve Fentonově reakci tím, že váže ionty železa a mědi, které tuto reakci urychlují. Nicméně každý antioxidant se za určitých podmínek může stát oxidantem a podílet se na tkáňovém poškození vlivem oxidačního stresu, což platí i v případě kyseliny močové (urátový radikál).

Fyziologická koncentrace kyseliny močové v séru/plazmě je vyšší u mužů – 220–420  $\mu\text{mol/l}$  – než u žen – 140–340  $\mu\text{mol/l}$ , odpady do moči jsou 1,5–4,5  $\text{mmol}/24 \text{ h}$ .<sup>4</sup> I v komentované studii bylo patrné vyšší zastoupení mužů v nejvyšším tercilu kyseliny

močové. Příčinou hyperurikémie je zvýšená produkce nebo (či současně) snížené vylučování kyseliny močové. Zvýšená produkce kyseliny močové je dána jednak zvýšeným příjmem purinů v dietě, různými metabolickými defekty a též zvýšenou degradací nukleových kyselin při zániku velkého množství buněk, např. po cytostatické léčbě u hematologických malignit. Z hlediska sníženého vylučování je třeba na prvním místě zmínit sníženou glomerulární filtraci a též různé metabolity a léčiva, např. thiazidy či alkohol (opět ve studii v nejvyšším tercilu byla nižší glomerulární filtrace a častější užívání diuretik). Opačně působí látky používané k léčbě hyperurikémie, tedy inhibitory xantinoxidázy a urikosurika.<sup>3</sup> Vylučování kyseliny močové zvyšují též v článku testované glifloziny.

V souvislosti se zvýšenou koncentrací kyseliny močové se nejvíce hovoří o ukládání jejích krystalků v kloubech (dně), případně v ledvinách. Nicméně je známa také její spojitost s metabolickým syndromem, kardiovaskulárním rizikem a diabetickými komplikacemi studovaná v komentovaném článku. Za zmínku stojí i vyšší koncentrace kyseliny močové ve sklivci u diabetiků a jejich souvislost se stupněm diabetické retinopatie. Kromě vyšší koncentrace kyseliny močové ve sklivci je patrný také vyšší poměr koncentrací kyseliny močové ve sklivci a séru a její korelace s vaskulárním endoteliálním růstovým faktorem (VEGF), který je významným faktorem v patogenezi očního poškození u diabetiků.<sup>5,6</sup>

#### LITERATURA

1. Matouš B, et al. Základy lékařské chemie a biochemie. Praha: Galén, 2010:540.
2. Murray RK, Bender DA, Botham KM, et al. Harperova ilustrovaná biochemie. Praha: Galén, 2012:730.
3. Racek J, et al. Klinická biochemie. Druhé, přepracované vydání. Praha: Galén, 2006:329.
4. Zima T. Laboratorní diagnostika. Třetí, doplněné a přepracované vydání. Praha: Galén, 2013:1146.
5. Křížová L, Kalousová M, Kuběna A, et al. Increased uric acid and glucose concentrations in vitreous and serum of patients with diabetic macular oedema. *Ophthalmic Res* 2011;46:73–79.
6. Křížová L, Kalousová M, Kuběna A, et al. Correlation of vitreous vascular endothelial growth factor and uric acid concentration using optical coherence tomography in diabetic macular oedema. *J Ophthalmol* 2015;2015:478509.

# Intravenózní terapie železem a riziko infekce u hemodialyzovaných pacientů: studie PIVOTAL

Macdougall IC, Bhandari S, White C, et al.; PIVOTAL Investigators and Committees. Intravenous Iron Dosing and Infection Risk in Patients on Hemodialysis: A Prespecified Secondary Analysis of the PIVOTAL Trial.

*J Am Soc Nephrol* 2020;31:1118–1127.

Substituce železa patří u pacientů dialyzovaných a pacientů se srdečním selháním ke standardům péče. Pokud není možno perorálními přípravky dosáhnout dostatečné korekce deficitu železa nebo je užívání spojeno s nežádoucími účinky znemožňujícími dlouhodobou léčbu, je všeobecně využívána intravenózní aplikace (i.v.). Tento způsob podání vzbuzuje obavy týkající se možného zvýšení rizika infekce v souvislosti s iatrogenním předávkováním železem. Potlačení přirozených obranných mechanismů a potenciace bakteriální proliferace může i.v. železo přispívat k akutním exacerbacím infekcí zejména gramnegativních, mykobakteriálních a kvasinkových. Výsledky dosud publikovaných observačních studií zkoumajících vztah mezi i.v. podáním železa a infekcemi jsou rozporuplné.

Studie PIVOTAL (Proactive Intravenous Iron Therapy in Hemodialysis Patients) je dosud největší prospektivní randomizovanou kontrolovanou studií týkající se terapie železem. Účastnilo se jí 50 středisek ve Spojeném království. Byla zde porovnávána bezpečnost a účinnost i.v. aplikace železa ve vysokodávkovaném a nízkodávkovaném režimu u celkem 2 141 hemodialyzovaných pacientů se střední dobou sledování 2,1 roku (maximum 4,4 roku). Primárním sledovaným parametrem bylo porovnání příčin úmrtí a nefatálních kardiovaskulárních komplikací. Sekundárním sledovaným parametrem byla analýza rizik rozvoje infekce v obou ramenech.

Do studie byli zařazeni pacienti léčení v pravidelném dialyzačním programu maximálně jeden rok s hodnotou feritinu méně než 400 µg/l a saturací transferinu nižší než 30 %, kteří užívali terapii ESA (erythropoézu stimulující agens). Pacienti byli rovnoměrně randomizováni v poměru 1 : 1 do režimu s nízkou dávkou i.v. železa (low-dose, LD) a režimu s vysokou dávkou i.v. železa (high-dose, HD). Koncentrace feritinu a saturace transferinu byly vyšetřovány měsíčně, hodnoty určovaly podanou měsíční dávku železa. V HD skupině, pokud byla koncentrace feritinu nižší než 700 µg/l a saturace transferinu méně než 40 %,

bylo podáno 400 mg i.v. železa (vázaného na sacharózu) měsíčně. Při vyšších hodnotách feritinu nebo saturace transferinu byla aplikace přerušena a pokračovalo se až na základě výsledků týkajících se koncentrací následující měsíc. Pacientům v LD skupině byla podávána měsíční dávka 0–400 mg i.v. železa (komplex se sacharózou) k dosažení a udržení minimální koncentrace feritinu 200 µg/l a saturace transferinu 20 %. Terapie železem byla přerušena v obou skupinách při známkách akutní infekce a opětovně zahájena po zléčení stavu. Dávka ESA byla volena k dosažení cílové koncentrace hemoglobinu 100–120 g/l. Medián kumulativní dávky železa v jednom roce byl 3,8 g v HD skupině a 1,8 g v LD skupině (264 mg/měsíc vs. 145 mg/měsíc). Medián rozdílu v měsíční dávce mezi HD a LD skupinou činil 121 mg. Vstupní dávka ESA byla u pacientů obou skupin srovnatelná (8 000 IU/týden), během sledování poklesla střední měsíční dávka v HD skupině o 19,4 % vůči LD skupině. Vzestup hodnoty hemoglobinu byl v průběhu sledování patrný v obou skupinách, v HD skupině byl výraznější. Analyzovány byly epizody infekce, hospitalizace z důvodu infekce a smrt v důsledku infekce. Vzhledem k všeobecně vyšší četnosti infekčních komplikací u pacientů s dialyzačními katétry (centrálními žilními katétry, ČŽK) oproti pacientům s arteriovenózní fistulí (AVF) byla analyzována rovněž asociace mezi incidencí epizod infekce a typem cévního přístupu. Ve studii byli ponecháni pouze pacienti s jedním typem cévního přístupu, buď ČŽK, nebo AVF. Pokud bylo nutné přechodně pacienta dialyzovat přes druhý žilní přístup, byl nemocný vyloučen ze studie. Při zahájení studie mělo 877 pacientů ČŽK, 1 264 bylo dialyzováno přes AVF. Z celkového počtu pacientů bylo 260 dialyzováno přes ČŽK a 946 přes AVF po celou dobu sledování. U pacientů s ČŽK byla patrna vyšší incidence infekčních epizod (poměr rizik [HR] 1,57, 95% interval spolehlivosti [CI] 1,27–1,94;  $p < 0,001$ ) a hospitalizovanost pro infekční stav (HR 1,6, 95% CI 1,22–2,09;  $p < 0,001$ ). Riziko fatální infekční komplikace bylo rovněž

vyšší u pacientů dialyzovaných cestou CŽK (HR 2,3, 95% CI 1,28–4,25;  $p < 0,001$ ). Co se týče HD a LD skupiny, podíl pacientů s CŽK byl v obou skupinách srovnatelný (41,1 % vs. 40,8 %). V HD skupině bylo 45 % diabetiků, v LD skupině 43 %. Prevalence kardiovaskulárního onemocnění (anamnéza infarktu myokardu, cévní mozkové příhody, srdečního selhání, fibrilace síní, periferní cévní choroby) byla 29,6 % v HD skupině a 28,2 % v LD skupině. Kromě pacientů vyloučených ze studie z důvodu úmrtí a transplantace ledviny nedokončilo sledování 14,8 % pacientů v HD skupině a 16,7 % pacientů v LD.

Infekční epizoda se vyskytla u 46,5 % pacientů v HD skupině a u 45,5 % pacientů v LD skupině ( $p = 0,8$ ), tj. incidence 63,3/100 pacientoroků v HD a 69,4/100 pacientoroků v LD režimu. Hospitalizace z důvodu infekce byla nutná u 29,6 % HD a 29,3 % LD pacientů. Na komplikace spojené s infekcí zemřelo 4,21 % pacientů v HD a 3,91 % v LD skupině ( $p = 0,8$ ). Kumulativní výskyt infekcí se v průběhu sledování nelišil mezi oběma skupinami; u 20 % pacientů se vyskytla infekční komplikace během prvních šesti měsíců, 40 % pacientů vyvinulo infekční stav do 1,5 roku, ve 3,5 roku došlo k infekci u 60 % pacientů. Dvacet procent pacientů bylo hospitalizováno z důvodu infekce během prvního roku, ve 3,5 roku sledování bylo hospitalizováno pro infekce 40 % pacientů, incidence se mezi oběma skupinami nelišila. Pacienti umírali na infekční komplikace nejčastěji během prvního roku sledování srovnatelně v obou skupinách. U pacientů, kteří byli po celou dobu sledování dialyzováni prostřednictvím jednoho typu cévního přístupu (CŽK nebo AVF), nebyl patrný rozdíl v incidenci infekcí mezi HD a LD skupinou. Studie neukázala rozdíl v závislosti rizika infekce na koncentraci feritinu, saturaci transferinu mezi LD a HD skupinou. Infekce významně

zvyšovala riziko kardiovaskulární příhody v následujících 30 dnech (HR 2,8, 95% CI 2,04–3,92,  $p < 0,001$ ), stejně tak hospitalizace z důvodu infekce (HR 2,7, 95% CI 1,54–4,88,  $p < 0,001$ ). Celkově bylo za dobu sledování dokumentováno 1 837 infekčních epizod. Respirační infekce tvořily 40 %, infekce kůže a měkkých tkání 20 %, uroinfekce 12 %, u 19 % případů byl fokus nejasný. Ve 44 % byly původcem grampozitivní bakterie, ve 40 % gramnegativní a 15 % představovaly virové infekce. Důvodem k hospitalizaci byly ve 40 % respirační infekty, v 16 % sepse, v 9 % infekce kůže a měkkých tkání a u 12 % byl fokus nejasný. Poměr etiologických agens byl mezi HD a LD skupinou podobný.

Souhrnem lze říci, že studie PIVOTAL neprokázala vliv terapie železem ve vyšších dávkách na zvýšení rizika vývoje infekčních komplikací ve velké kohortě hemodialyzovaných pacientů. Ve skupině s více než dvojnásobnou měsíční dávkou železa nebyla patrna vyšší incidence infekčních epizod. Dávka železa neměla vliv na incidenci infekce ani v závislosti na typu cévního přístupu. Pacienti ambulantně léčení pro infekci měli v následujících 30 dnech 2,5krát vyšší riziko kardiovaskulární příhody než ostatní pacienti. Nebyl prokázán vztah mezi koncentrací feritinu, saturací transferinu a vývojem infekce. Zda jsou výsledky studie aplikovatelné i na jiné přípravky železa než na sacharózu železa, je otázkou. Rovněž studie nevylučuje, že vyšší dávka železa, než byla použita ve studijní medikaci, by vývoj infekce nepříznivě ovlivnila.

Nicméně dávka i.v. železa 400 mg/měsíc s udržením koncentrace feritinu 600–700 µg/l nezvyšuje riziko infekce v porovnání s méně intenzivní terapií, a výsledky studie tak podporují substituci železa u hemodialyzovaných pacientů v dávkách vyšších, než jsou všeobecně podávány s ohledem na kardiovaskulární benefit.

## KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Alena Paříková, Ph.D.

Negativní bilance železa způsobená sníženou absorpcí a zvýšenou krevní ztrátou je u hemodialyzovaných pacientů častá. Parenterální aplikace železa je u těchto pacientů standardní součástí léčby anémie. Kromě hematopoezy má železo zásadní vliv na funkci mitochondrií a řady enzymů, kde působí jako nezbytný kofaktor v rámci procesů aerobní fosforylace. Ve studiích in vitro byl ukázán přímý negativní vliv nedostatku železa na mitochondriální funkci a morfologii, mimo jiné i lidských kardiomyocytů a myoblastů.<sup>1</sup> Řada pacientů s chronickým onemocněním ledvin současně trpí kardiální dysfunkcí. Deficit železa, nezávisle na hloubce anémie, přispívá u pacientů s chronickým srdečním selháním k intoleranci zátěže, progresi srdečního selhání a zvyšuje mortalitu těchto pacientů.<sup>2</sup> Na druhou stranu v experimentálních studiích byl prokázán vliv železa na zvýšenou proliferaci bakterií a kvasinek, na potlačení antibakteriálních obranných mechanismů nebo na zvýšení oxidačního stresu zvýšením dostupnosti vol-

ného železa. Některé studie prokázaly zvýšené riziko infekce, vaskulárních kalcifikací a atherotrombózy u pacientů léčených parenterálními přípravky železa.<sup>3</sup>

Systémová homeostáza železa je regulována hormonem hepcidin.<sup>4</sup> Ten jako negativní regulátor snižuje uvolňování železa z enterocytů a recyklaci železa ze zásob v hepatocytech a makrofázích retikuloendotelu tím, že se naváže na transportér železa feroportin na buněčných površích s cílem vnitrobuněčné degradace železa. Cirkulující hepcidin je produkován v játrech, jeho exprese je regulována hypoxií, množstvím samotného železa a zánětem. Hepcidin je rovněž exprimován v kardiomyocytech, zvláště při zvýšení zátěže. Při parenterální aplikaci železa se obcházejí fyziologická, hepcidinem regulovaná absorpce železa ze střeva, což by potenciálně mohlo vést k iatrogennímu předávkování železem spojenému se zvýšením rizika infekce.

Pro přetrvávající obavy z rizik a limitovaná data je klinická praxe užití parenterálního železa značně odlišná nejen



celosvětově, ale i mezi jednotlivými lékaři v rámci států. Podle mezinárodních doporučení je léčba železem vhodná při saturaci transferinu méně než 30 % a při koncentraci feritinu nižší než 500 ng/ml. Maximální limit, kdy již léčba doporučena není, však doporučení neuvádí.<sup>5</sup>

V roce 2018 byla publikována metaanalýza sedmi randomizovaných kontrolovaných studií a 15 observačních studií, ve kterých bylo porovnáváno intravenózní podávání vysokých dávek železa s intravenózním podáváním nízkých dávek železa, perorálním podáním železa nebo se žádnou substitucí železa v populaci dospělých dialyzovaných pacientů.<sup>6</sup> Vysoká dávka železa převyšovala 200 a 400 mg/měsíc, ve skupině s nízkou dávkou železa byla nižší než 200 mg/měsíc. Ve studiích bylo zahrnuto více než 140 tisíc účastníků. Nebyla nalezena evidence zvýšeného rizika infekce (HR 1,13), kardiovaskulárních komplikací (HR 1,18), hospitalizovanosti (HR 1,08) nebo vyšší mortality (HR 1,09) u pacientů léčených vysokými dávkami železa oproti pacientům léčeným nízkými dávkami.

K odlišným výsledkům dospěli Li a spol.<sup>6</sup> analyzující odlišné strategie substituční léčby železem v kohortě prevalentních hemodialyzovaných pacientů. V této studii byl analyzován efekt pěti různých strategií intravenózního podávání železa na mortalitu a výskyt infekčních komplikací. Zjednodušeně řečeno, pacienti byli rozděleni do pěti skupin odlišených podle míry

substituce železa od nejméně do nejvíce intenzivní a na základě saturace transferinu (< 20 %, 20–50 %, > 50 %) a koncentrace feritinu (< 200 ng/ml, 200–1 200 ng/ml, > 1 200 ng/ml) jim byly určovány měsíční dávky železa. V principu při saturaci transferinu > 50 % a koncentraci feritinu > 1 200 ng/ml byla ve všech skupinách substituční terapie železem přerušena. Po adjustaci na vstupní proměnné a odchylky ve strategii léčby během sledování byli pacienti ve dvou skupinách s nejintenzivnějším režimem substituce ohroženi vyšším rizikem úmrtí a infekčních komplikací oproti pacientům s méně intenzivní substitucí. Hlavní rozdíl této studie oproti komentované studii PIVOTAL byl v koncentraci feritinu, při které byla léčba železem přerušena. U pacientů s vyšším rizikem úmrtí byla léčba železem vynechána až při koncentraci feritinu > 1 200 ng/ml. Je tedy pravděpodobné, že koncentrace feritinu hraje roli a měla by dávkování substituce determinovat.

Z výše uvedeného lze shrnout, že současná data naznačují, že podávání železa v dávkách 400 mg/měsíc při koncentraci feritinu do 700 µg/l je bezpečné s ohledem na riziko infekčních komplikací. Přínosem je snížení výskytu kardiovaskulárních komplikací, nutnost nižších dávek erytropoezu stimulujících agens a redukce potřeby krevních transfuzí. Současná data podporují substituci vyššími dávkami železa, než je všeobecně běžné.

#### LITERATURA

1. Meer P, Wal HH, Melenovsky V. Mitochondrial function, skeletal muscle metabolism, and iron deficiency in heart failure. *Circulation* 2019;139:2399–2402.
2. Melenovsky V, Hlavata K, Sedivy P, et al. Skeletal Muscle Abnormalities and Iron Deficiency in Chronic Heart Failure. *Circ Heart Fail* 2018;11:e004800.
3. Del Vecchio L, Longhi S, Locatelli F. Safety concerns about intravenous iron therapy in patients with chronic kidney disease. *Clin Kidney J* 2016;9:260–267.
4. Girelli D, Ugolini S, Busti F, et al. Modern iron replacement therapy: clinical and pathophysiological insights. *Int J Hematol* 2018;107:16–30.
5. Kligler AS, Foley RN, Goldfarb DS, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in CKD. *Am J Kidney Dis* 2013;62:849–859.
6. Hougen I, Collister D, Bourrier M, et al. Safety of Intravenous Iron in Dialysis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018;13:457–467.
7. Li X, Cole SR, Kshirsagar AV, et al. Safety of Dynamic Intravenous Iron Administration Strategies in Hemodialysis Patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019;14:728–737.

# KDIGO navrhuje novou terminologii pro onemocnění ledvin

Levey A, Eckardt KU, Dorman NM, et al. Nomenclature for kidney function and disease: report of a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference.

*Kidney Int 2020;97:1117–1129.*

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

## Počátky, vývoj a cíle jednotné terminologie onemocnění ledvin

Ještě relativně nedávno neexistovala žádná jednotná terminologie pro hodnocení funkce ledvin a klasifikaci onemocnění ledvin a např. termíny lehká nebo středně těžká renální insuficience byly v různých publikacích a knihách definovány různým způsobem, což způsobovalo chronický zmatek.<sup>1</sup>

Teprve v roce 2002 byla Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) navržena pro klasifikaci chronického onemocnění ledvin<sup>2</sup> standardní terminologie založená zejména na hodnocení glomerulární filtrace; tato terminologie byla v roce 2013 rozšířena Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) o hodnocení albuminurie.<sup>3</sup> Paralelně byla vytvářena a upravována terminologie týkající se akutního poškození ledvin.<sup>4</sup>

Nicméně termíny kritizované v těchto publikacích, např. prediálýza nebo terminální selhání ledvin, se stále používají a současná terminologie používá slova (např. renální), která jsou nesrozumitelná laické veřejnosti. V rámci KDIGO tedy panovala shoda, že je potřeba vytvořit novou, přesnou, srozumitelnou, dlouhodobě se neměnicí a patientsky orientovanou terminologii, která by usnadnila komunikaci nefrologů s pacienty, jejich rodinami, ale také s institucemi, které se podílejí na organizaci a financování péče o pacienty s onemocněním ledvin. Špatně srozumitelná slova (např. renální) měla být odstraněna a špatně definované termíny (např. selhání ledvin) měly být jasné definovány. Cílem bylo také sjednotit terminologii akutního a chronického onemocnění ledvin a dát přednost kvantitativnímu (hodnota albuminurie a odhadované glomerulární filtrace) před kvalitativním hodnocením poruchy funkce ledvin.

Důležitou roli v přípravě nové terminologie hrála diskuze s pacienty se snahou vyhnout se strachu z neznámého, termínům naznačujícím nevratnost, bezvýchodnost a neléčitelnost daného stavu (např. terminální selhání ledvin),

nejednoznačným termínům bez vztahu ke stavu a potíží pacientů a bez možnosti využití v obhajobě zájmů pacientů v diskusi s organizátory a plátcí péče. Terminologie je pochopitelně anglická, tento text představuje první pokus o překlad, je úkolem odborné společnosti pokusit se o překlad závazný.

## Aktuální stav přípravy nové jednotné terminologie onemocnění ledvin

Byl vytvořen speciální slovník pojmů, zkratk, popisů a termínů, kterým je vhodné se vyhnout; příručku tvoří pět hlavních částí:

- I Onemocnění ledvin a funkce ledvin** – pro pacienty a veřejnost srozumitelné slovo ledviny důsledně nahrazuje slova latinského (renální) nebo řeckého (nefro-) původu. Autoři zdůrazňují, že ačkoliv klasifikace onemocnění ledvin primárně nezahrnuje příčinu, má být příčina onemocnění ledvin uvedena všude, kde je známa, a diskutována tam, kde není známa. Příčina nemá být přitom automaticky přisouzena známé existující komorbiditě (tedy ne každé onemocnění ledvin u diabetika musí být nutně diabetickým onemocněním ledvin).
- I Selhání ledvin** – autoři doporučují opustit pojem terminální selhání ledvin (end-stage renal disease). Tento termín nepopisuje primárně stav funkce ledvin, ale nutnost léčby náhradou funkce ledvin. Často tedy (nesprávně) nezahrnuje pacienty, kteří náhradou funkce ledvin léčeni nejsou, např. proto, že u nich selhání ledvin nebylo správně diagnostikováno, protože léčbu náhradou funkce ledvin odmítli (nebo u nich nebyla indikována), nebo proto, že pro ně není léčba náhradou funkce ledvin dostupná. Pojem terminální selhání ledvin navíc naznačuje blížící se konec života, což pro značnou část pacientů dlouhodobě (a s dobrou kvalitou života) přežívajících díky dialyzační léčbě nebo po transplantaci ledvin zjevně neplatí a pacienty ten-



to termín zbytečně traumatizuje. Zatímco u pacientů s chronickým selháním ledvin je pojem selhání ledvin definován jako glomerulární filtrace  $< 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  ( $< 0,25 \text{ ml/s/1,73 m}^2$ ) s tím, že by měl být dále specifikován s přihlédnutím k délce trvání, symptomům a léčbě, u akutního poškození ledvin nedospěli autoři k jednoznačnému stanovisku a doporučili, aby bylo pracováno v rámci připravované modifikace doporučení KDIGO pro akutní poškození ledvin. Zůstává otevřené, zda se má v akutní situaci vyžadující léčbu náhradou funkce ledvin mluvit (jako dosud) o třetím stadiu akutního poškození ledvin, nebo o (akutním) selhání ledvin. Autoři také konstatovali, že je nutno věnovat pozornost standardizaci pojmu uremie (nebo uremický syndrom) tak, aby bylo možno v diskusi s pacientem co nejpřesněji popsat a kvantifikovat jeho symptomy, mj. ve vztahu k paliativní péči a jejím účinkům.

- I Akutní onemocnění ledvin a akutní poškození ledvin** – autoři panelu jednoznačně podpořili klasifikaci *akutního poškození ledvin* použitou v předchozích doporučeních KDIGO,<sup>4</sup> která harmonizovala předchozí klasifikace RIFLE a AKIN. Závažnost akutního poškození ledvin je i nadále hodnocena dle diurézy (zejména v prostředí jednotek intenzivní péče) a/nebo podle koncentrace kreatininu v séru (v běžné péči o pacienta). Pojem *akutní onemocnění ledvin* zahrnuje všechny stavy spojené s poklesem glomerulární filtrace  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  ( $< 1 \text{ ml/s/1,73 m}^2$ ) trvající méně než tři měsíce, pro které je i nadále používán pojem akutní poškození ledvin, ale dále zahrnuje také stavy charakterizované jinými známkami časově (méně než tři měsíce) limitovaného onemocnění ledvin, např. hematurií, pyurií nebo obstrukcí močových cest. Takovéto akutní onemocnění ledvin bez akutního poškození ledvin v užším slova smyslu je častější než akutní poškození ledvin. I zde je ponechán prostor pro další dopracování definic v připravované nové verzi doporučení KDIGO pro akutní poškození ledvin.

- I Chronické onemocnění ledvin** – klasifikace chronického onemocnění ledvin navržená posledními doporu-

čeními KDIGO<sup>3</sup> by měla být zachována, klasifikace se i nadále opírá o hodnocení glomerulární filtrace, albuminurie a příčiny chronického onemocnění ledvin se snahou vázat stupeň snížení glomerulární filtrace a albuminurie s vyšší kardiovaskulárního a renálního rizika. Autoři varují před nedefinovaným používáním pojmů „progrese“ a „remise“, jejichž použití (pokud k němu dochází) by mělo být jednotně definováno pro jednotlivá onemocnění ledvin, eventuálně musí být jasně vymezeno v rámci každé jednotlivé terapeutické studie.

- I Parametry funkce ledvin** – autoři navrhuje, aby byly parametry funkce ledvin (glomerulární filtrace a albuminurie) kvantifikovány a abychom se raději vyhnuli hodnocení typu abnormální nebo snížená funkce ledvin. Při interpretaci těchto parametrů by také vždy měl být uveden způsob jejich měření či odhadu a diskutovány jeho přednosti a slabiny. Albuminurie by měla být preferována před proteinurií, protože měření albuminurie může být standardizováno a u nižších hodnot je stanovení albuminurie přesnější. U albuminurie a proteinurie je vždy třeba uvést, zda jde o hodnotu získanou pomocí sběru moči, nebo o poměr albumin/kreatinin (protein/kreatinin) získaný ze vzorku moči. Podobně je třeba u glomerulární filtrace uvést, zda jde o hodnotu měřenou, nebo odhadnutou.

## Závěry

Navrhované úpravy terminologie by měly znamenat další důležitý krok k lepšímu dorozumění mezi odborníky, ale také mezi odborníky a laiky. Některé oblasti (zejména akutní onemocnění ledvin) vyžadují ještě další dopracování. Omezením je také, že navržená terminologie vyžaduje adekvátní převezení z angličtiny do dalších jazyků, které by mělo být standardizováno a garantováno např. odbornými společnostmi. Je také pravděpodobné, že s přesnějším porozuměním patogenezi onemocnění ledvin, se zaváděním nových léčebných postupů a prohlubujících se diskusi mezi odborníky, pacienty a laickou veřejností bude nutno terminologii upravovat, eventuálně doplňovat o další pojmy.

inzerce

## Bone and Mineral

# Široké spektrum parametrů pro diagnostiku chronického selhání ledvin (CKD)

LIAISON® XL 1,25 Dihydroxyvitamin D • LIAISON® 25-OH Vitamin D TOTAL  
LIAISON® N-TACT® PTH Gen II • LIAISON® 1-84 PTH • LIAISON® FGF 23

### LITERATURA

1. Hsu CY, Chertow GM. Chronic renal confusion: insufficiency, failure, dysfunction, or disease. *Am J Kidney Dis* 2000;36:415–418.
2. National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39(Suppl. 1):S1–S266.
3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group: KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3:1–150.
4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl* 2012;2:1–138.

# COVID-19 a dostupnost transplantačních programů

Loupy A, Aubert O, Reese PP, et al. Organ Procurement and Transplantation During the COVID-19 Pandemic.

*Lancet* 2020;395:e95–e96.

Odhaduje se, že terminální selhání orgánů postihuje více než šest milionů lidí na celém světě. V roce 2018 umožnily transplantační programy na celém světě přibližně 150 000 pacientům podstoupit transplantaci ledvin, srdce, plic, jater nebo jiných solidních orgánů, přitom je tento počet podstatně nižší než aktuální potřeba. Podle údajů Světové zdravotnické organizace (WHO) žije s transplantovaným orgánem po celém světě více než 1 500 000 lidí. Ve Spojených státech amerických podstoupí transplantaci orgánů každý rok přibližně 40 000 pacientů, ale 120 000 pacientů zůstává na čekací listině k transplantaci, přičemž 7 600 pacientů umírá ročně na čekací listině. V Evropě a mnoha dalších zemích jsou pacienti zařazení na čekací listině k transplantaci postiženi podobným nedostatkem orgánů a vysokou úmrtností.

Mnoho poskytovatelů zdravotní péče, institucí i pacientů se obává případného dopadu onemocnění COVID-19 na dárcovství orgánů a transplantace. Jednou z obav je, že příjemci transplantátů mohou mít větší náchylnost k infekci. Druhým problémem je nejistota, zdali budou mít nemocnice prostorové a personální vybavení pro péči o nemocné po transplantaci, kteří většinou potřebují intenzivní péči mezioborového týmu.

Vzhledem k vysoké zátěži systému zdravotní péče pandemií COVID-19 se očekává výrazný negativní vliv na celosvětové dárcovství a transplantaci orgánů. Cílem komentované studie bylo kvantifikovat dopad pandemie COVID-19 na dárcovství a transplantaci orgánů ve Francii a v USA.

Autoři provedli analýzy údajů o získávání a transplantačních orgánů od Národní agentury pro odběr orgánů ve Francii a United Network for Organ Sharing v USA a rovněž národních informací o onemocnění COVID-19 v březnu a dubnu 2020. Zaznamenali silnou závislost mezi nárůstem infekcí COVID-19 a výrazným snížením transplantací solidních orgánů. Asociace byla pozorována ve Francii a potvrzena v USA. Celkové snížení počtu transplantací orgánů od zemřelých dárců od vypuknutí pandemie COVID-19 bylo ve Francii o 90,6 % a v USA o 51,1 %. Ve Francii i v USA bylo toto snížení způsobeno většinou transplantacemi ledvin, ale významný pokles byl pozorován také u transplantací srdce, plic a jater. K významnému snížení počtů odběrů orgánů i transplantací došlo ve Francii hned v prvním březnovém týdnu, kdežto nárůst počtu případů COVID-19 byl zaznamenán až v polovině března. Ve Francii byla navíc prokázána geografická souvislost mezi oblastmi s klasterem onemocnění COVID-19 a celkovým poklesem odběrů orgánů. Došlo dokonce k významnému snížení počtů odběrů orgánů a transplantací i v těch regionech, kde je jinak počet případů COVID-19 nízký. Dopady onemocnění COVID-19 na transplantační programy jsou tak globální. Tato studie má větší přesah, protože na příkladu transplantací orgánů, které jsou vysoce regulovaným a kontrolovaným oborem, lze rychle dokumentovat, jak pandemie COVID-19 ovlivňuje péči o vulnerabilní skupiny pacientů. Navíc detailní geografické mapování trendů v dárcovství orgánů a transplantacích může umožnit změny chování transplantačních center v situacích, kdy epidemie ustupuje.

## KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

*Tato práce je prvním národním hodnocením dopadů onemocnění COVID-19 na dárcovství orgánů a transplantace ve Francii a USA. Protože se COVID-19 rychle šíří po celé Evropě, Severní i Jižní Americe a do dalších kontinentů, poskytovatelé zdravotní*

*péče musejí činit obtížná rozhodnutí, jak nejlépe využít omezené lékařské zdroje. Tato rozhodnutí ale mohou být devastující pro tisíce pacientů, kteří potřebují transplantaci orgánů. Zatímco v případě transplantací ledvin od žijících dárců je téměř vždy*

možné operaci naplánovat na pozdější termín, v případě kadaverózních transplantací musejí být orgány odebrány prakticky okamžitě, a pokud se tak nestane, jsou orgány ztraceny. Ve Francii, ale i v dalších západoevropských zemích bylo přijato rozhodnutí prakticky zastavit transplantační programy, a to nejen z pochopitelných kapacitních důvodů, ale také z obav před závažným průběhem onemocnění COVID-19 u nemocných užívajících po transplantacích vyšší dávky imunosuprese. Tyto obavy se nedávno potvrdily,<sup>1</sup> protože bylo prokázáno, že v případě symptomatického průběhu je mortalita po transplantaci ledviny vysoká (20–30 %), a to jak v USA, tak i v Evropě.

Situace v České republice je zcela odlišná. Při dosud dobře zvládnutých preventivních opatřeních jsme se zatím setkali pouze s raritními asymptomatickými nebo oligosymptomatickými projevy onemocnění COVID-19 u nemocných po transplantacích orgánů. Určitě zafungovala doporučená izolační strategie, ale především fakt, že nedošlo k lavinovitému šíření onemocnění v populaci.

Nicméně přesto došlo v některých regionech ČR k poklesu dárcovské a transplantační aktivity v měsících březnu a dubnu, a to nehledě na minimální výskyt onemocnění v tamní populaci. Důvody mohou být především organizační jako ve Francii,

kdy pokles aktivity nastal 14 dní předtím, než se onemocnění COVID-19 začalo šířit. V květnu pak všechna česká transplantací centra obnovila svůj obvyklý provoz. Jak se přechodný pokles dárcovské aktivity projevil v čekacích listinách? Recentní data z Koordinačního střediska transplantací<sup>2</sup> hovoří o stabilních a prakticky nezměněných počtech v porovnání s lednem 2020. Celkové počty provedených transplantací orgánů v ČR se v prvních pěti měsících rovněž významně nesnížily. Za prvních pět měsíců 2020 bylo v ČR provedeno 175 transplantací ledvin (ve stejném období roku 2019 to bylo 172 transplantací), 25 transplantací srdcí (30 v roce 2019), 66 transplantací jater (67 v roce 2019), 16 transplantací plic (16 v roce 2019).<sup>3</sup> Toto překvapivé porovnání ukazuje na stabilní transplantační prostředí v České republice, kdy sice dlouhodobě existují významné regionální rozdíly v dárcovské a transplantací aktivitě mezi transplantacími centry, ale přechodné výpadky trvající krátkou dobu nemohou ovlivnit celkový systém. Velký dík za to patří především dárcovským nemocnicím a rovněž všem transplantacím i laboratorním týmům, které musely někdy velmi improvizovat a rychle se přizpůsobovat novým bezpečnostním opatřením. Věřme, že tyto pozitivní trendy budou pokračovat v celém roce 2020.

#### LITERATURA

1. Akalin E, Azzi Y, Bartash R, et al. COVID-19 and Kidney Transplantation. *N Engl J Med* 2020 Apr 24;NEJMc2011117. doi: 10.1056/NEJMc2011117. Online ahead of print.
2. [https://kst.cz/wp-content/uploads/2020/06/Aktuáln%C3%AD-stav-na-WL-06\\_2020.pdf](https://kst.cz/wp-content/uploads/2020/06/Aktuáln%C3%AD-stav-na-WL-06_2020.pdf)
3. [https://kst.cz/wp-content/uploads/2020/06/Transplanta%C4%8Dn%C3%AD-aktivita-v-%C4%8CR-05\\_2020.pdf](https://kst.cz/wp-content/uploads/2020/06/Transplanta%C4%8Dn%C3%AD-aktivita-v-%C4%8CR-05_2020.pdf)



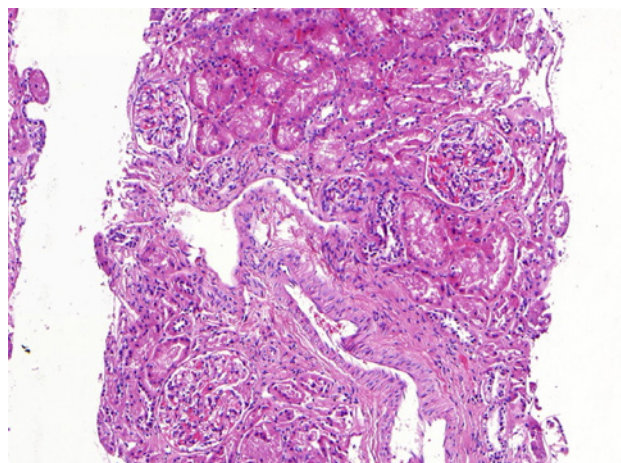
# Neobvyklé průběhy pulmorenálního syndromu

MUDr. David Maule

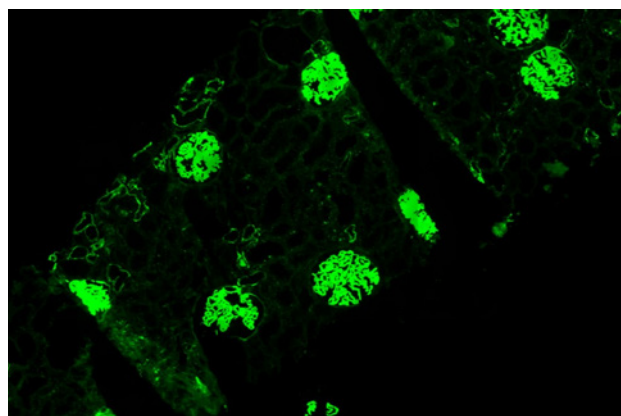
I. interní klinika LF UK Praha a FN Plzeň

**KLÍČOVÁ SLOVA:** akutní poškození ledvin – anti-GBM – pulmorenální syndrom

**Pacient L. H.:** Osmnáctiletý, dosud nestonající muž byl v lednu 2019 vyšetřen u svého PLDD pro několik dní trvající bolest v bedrech, která se objevila po běžné sportovní zátěži. Po orientačním vyšetření moči byla indikována antibiotická léčba amoxicilin klavulanátem. S přetrvávajícím nálezem hematurie a proteinurie i s časovým odstupem byl pacient odeslán do nefrologické ambulance I. interní kliniky FN v Plzni. Zde jsme objektivizovali glomerulární selektivní proteinurii s poměrem celkové bílkoviny a kreatininu v moči (CB/krea) 240 mg/mmol a mikroskopickou hematurií. Funkce ledvin byla v normě (glomerulární filtrace [GFR] dle CKD-EPI > 1,5 ml/s/1,73 m<sup>2</sup>). Hodnoty TK se pohybovaly v pásmu normotenze, přesto jsme s ohledem na proteinurii zahájili léčbu malou dávkou ramiprilu. Při vstupním vyšetření byla zachycena hraniční pozitivita anti-GBM protilátek (protilátek proti bazální membráně glomerulů). Velmi slabá pozitivita anti-GBM protilátek na hranici měřitelnosti byla potvrzena i z kontrolního odběru včetně vyšetření jinou metodou a na jiném pracovišti (enzymová imunoanalýza [ELISA], imunofluorescence [IF], FN v Motole). U pacienta jsme indikovali biopsii ledviny. V reprezentativním vzorku (zachyceno 24 glomerulů) byly ve světelné mikroskopii nalezeny pouze diskrétní patologické změny – zvýšená mezangiální celularita, ojediněle zachycený neutrofilní granulocyt v lumen klíčky, naznačené lobulární uspořádání glomerulu (**obr. 1**). Nebyly patrné nekrózy kapilárních klíčků či přítomné srpky. Imunofluorescenčně byla difúzně přítomná silná (3+) lineární pozitivita glomerulární bazální membrány v IgG (**obr. 2**). Zejména imunofluorescenční nález společně s nálezem v moči a hraniční pozitivitou anti-GBM protilátek svědčil pro anti-GBM glomerulopatii, zachycenou velmi pravděpodobně v časně fázi onemocnění. Nemocný byl bez jakékoli respirační symptomatologie, bez hemoptýzy, bez dušnosti, doplněné nativní CT vyšetření neprokázalo jakékoliv morfologické plicní postižení.



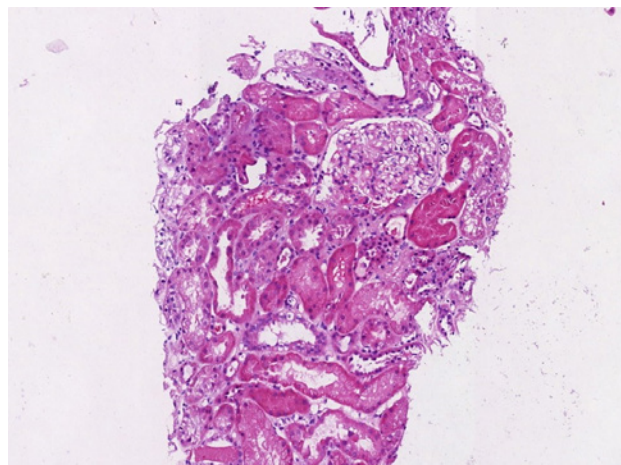
**OBŘ. 1** Barvení hematoxylinem a eosinem – zvýšená mezangiální celularita a naznačené lobulární uspořádání glomerulů, ojediněle zachycený neutrofilní granulocyt v lumen klíčky



**OBŘ. 2** Imunofluorescence – silná (3+) lineární pozitivita glomerulární bazální membrány v IgG

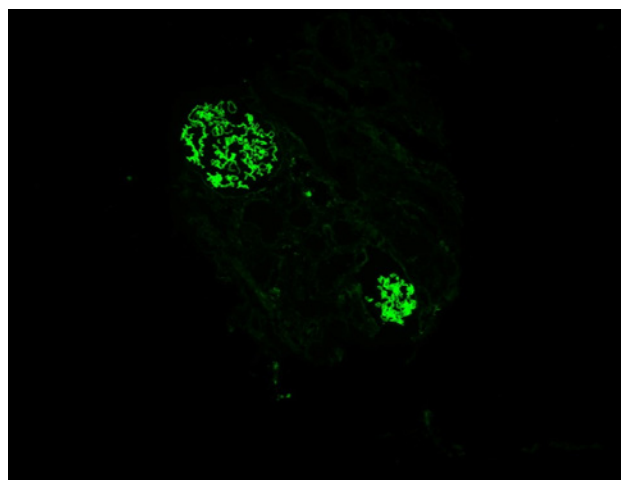
Po kryoprezervaci spermatu jsme zahájili kombinovanou imunosupresivní terapii celkem šesti pulsy cyklofosfamidu (1 200 mg à dva a následně à tři týdny) a kortikosteroidy (čtyřikrát pulsy methylprednisolonu 500 mg à 24 hodin, dále 1 mg/kg prednisonu). Vzhledem k minimálnímu titru protilátek a absenci jednoznačných dokladů o pozitivním efektu této metody jsme do léčebného schématu nezařadili plazmaferézu. Začátek léčby byl komplikován rozvojem steroidního diabetu vyžadujícího přechodně léčbu metforminem, při snižující se dávce kortikosteroidu došlo postupně k normalizaci glykemií i glykovaného hemoglobinu. Do šesti měsíců od zahájení léčby byl kortikosteroid postupně zcela vysazen. První kontrolní hodnota anti-GBM protilátek po dvou měsících léčby byla negativní, stejně tak všechny následující kontroly. Postupně ustupovala proteinurie, od čtvrtého měsíce léčby s CB/krea pod hodnotou 100 mg/mmol, ve 12. měsíci byla proteinurie prakticky v normě (CB/krea 15,4 mg/mmol). Nyní je pacient šest měsíců po ukončení imunosupresivní léčby v dobrém klinickém stavu a beze známek recidivy onemocnění. Trvá zcela normální funkce ledvin a perzistuje pouze malá mikroskopická hematurie. V medikaci je trvale zaveden blokátor receptoru AT<sub>1</sub>.

**Pacient I. S.:** Dvaadvacetiletý muž cizí národnosti (Moldávie), kuřák bez známých komorbidit či anamnestických událostí předcházejících hospitalizaci, byl přivezen do Nemocnice Cheb po kolapsovém stavu s febriliemi a hemoptýzou. V úvodu dominovala pacientovu stavu těžká respirační insuficience, pro kterou musel být intubován, laboratorně byla přítomna hluboká mikrocytární hypochromní anémie (Hb 38 g/l). Pro závažnost stavu byl nemocný po krátkém pobytu v chebské nemocnici přeložen na jednotku intenzivní péče I. interní kliniky FN Plzeň. V době přijetí měl pacient normální renální funkci (GFR dle CKD-EPI 2,07 ml/s/1,73 m<sup>2</sup>), v močovém sedimentu malou mikroskopickou hematurii a relativně nízké parametry zánětu (C-reaktivní protein [CRP] 35 mg/l, PCT 0,19 µg/l). CT obraz byl popsán jako těžký syndrom akutní dechové tísně (ARDS) s difúzní alveolární hemoragií a masivním krvácením do dýchacích cest. Kultivační, sérologická i molekulárně genetická vyšetření zaměřená na infekční etiologii byla negativní, stejně tak panel autoimunit (včetně anti-GBM protilátek). Vzhledem k trvající hemoptýze a těžké poruše oxigenační funkce plic s podezřením na autoimunitní etiologii jsme empiricky zahájili pulsní léčbu kortikosteroidy (1 g methylprednisolonu à 24 hodin po dobu tří dnů parenterálně, dále v dávce 1 mg/1 kg hmotnosti a den) s velmi dobrým efektem na klinický stav pacienta a se zlepšením ventilačních parametrů. Po 11 dnech byla možná extubace. Již od sedmého dne hospitalizace ale docházelo k rozvoji neoligurického renálního selhání. S ohledem na výše uvedené okolnosti a suspekci na možný pulmorenální syndrom byla indikována renální biopsie (devátý den hospitalizace). V biopsickém vzorku byl překvapivě nález téměř normální morfologie



OBR. 3 Barvení hematoxylinem a eosinem – prakticky normální nález

ve světelné mikroskopii. Všechny glomeruly byly vitální, s jemnou stavbou kapilárních klíčků a přiměřenou buněčností. U žádného z glomerulů nebyla prokázána přítomnost nekróz kapilárních klíčků, srpků či rozštěpů GBM, nebyla nalezena ani větší patologie v intersticiu (obr. 3). Imunofluorescenčně byla zjištěna silná (3+) lineární pozitivita glomerulární bazální membrány v IgG a lehkých řetězcích kappa i lambda (obr. 4). Tento nález neumožňoval stanovit jasnou histopatologickou diagnózu ani při komparaci s klinickým a laboratorním nálezem. Výsledky IF vyšetření byly nakonec hodnoceny jako pravděpodobně falešně pozitivní. V dalším průběhu se stav zkomplikoval při nozokomiálním respiračním infektu další epizodou alveolární hemoragie s nutností reintubace. Akutní poškození funkce ledvin si vynutilo zahájení náhrady funkce nejprve kontinuální, následně intermitentní metodou. Při tomto postupu a změně antibiotik se v dalších dnech upravily plicní funkce, došlo k regresi hemoptýzy a nemocného bylo možné opět extubovat



OBR. 4 Imunofluorescence – silná (3+) lineární pozitivita glomerulární bazální membrány v IgG



a postupně i ukončit náhradu funkce ledvin (po celkem 16 dnech – čtyři dny kontinuální venovenózní hemodialýza [CVVHD], pětkrát intermitentní hemodialýza [IHD]). Po stabilizaci stavu byl nemocný k další léčbě repatriován do země svého původu a i s ohledem na tyto okolnosti a obnovu jak renálních funkcí, tak plicního nálezu

bylo pokračováno pouze v monoterapii kortikosteroidy. O dalším průběhu léčby nemáme bohužel podrobnější informace, nicméně nemocný je zřejmě bez potřeby specifické léčby, v dobrém klinickém stavu a bez větší alterace renálních funkcí či omezení v běžném aktivním denním životě.

## KOMENTÁŘ

MUDr. Pavlína Richtrová, Ph.D.

*Goodpastureova choroba je autoimunitní onemocnění charakterizované přítomností protilátek proti komponentám bazální membrány glomerulů a plicních alveolů a řadí se do skupiny vaskulitid malých cév. Autoprotilátky jsou namířeny proti nekologenní doméně (NC1) řetězce alfa3-kolagenu IV (složka cévních bazálních membrán). Klinicky nejčastěji dominuje obraz rychle progredující glomerulonefritidy, postižení plic má charakter plicních hemoragií. Oba tyto klinické projevy se vyskytují současně (60–80 %) nebo může být přítomno pouze izolované postižení renální – anti-GBM glomerulonefritida (20–40 %), vzácně izolované postižení plicní (do 10 %). Širší název Goodpastureův syndrom označuje obecně pulmorenální postižení se selháním ledvin a krvácením do plic. Morfologicky jde o nekrotizující glomerulonefritidu s tvorbou srpků, v imunofluorescenčním vyšetření je typická lineární difúzní globální pozitivita imunoglobulinu G (IgG).*

*Jedná se o vzácné onemocnění s incidencí kolem jednoho až dvou případů na milion/rok. Typická je distribuce do dvou věkových skupin – první je třetí dekáda s predominancí mužů, druhá je šestá dekáda života a zde převažuje postižení žen. U mladých mužů je častější pulmorenální projev, u starších žen je častější izolované postižení ledvin. Uvádí se, že až 15 % bioptických nálezů krescentní glomerulonefritidy je spojeno s anti-GBM protilátkami.<sup>1,2</sup>*

*Jak již bylo zmíněno, nejobvyklejším obrazem onemocnění je přítomnost progredujícího selhání ledvin, případně s krvácením do plic, průkaz cirkulujících anti-GBM protilátek a bioptický nález nekrotizující glomerulonefritidy se srpkami a lineární pozitivita IgG v imunofluorescenci. Ani jedna z našich popsaných kazuistik ale tyto běžné charakteristiky nenaplnuje. Hlavně proto jsme se rozhodli je zde prezentovat.*

*V prvním případě jsme zachytili Goodpastureovu chorobu ve velice časně fázi. Ukázalo se, že důslednost PLDD, který včas odeslal mladého nemocného k odbornému vyšetření, byla důležitým předpokladem následné úspěšné léčby. Také standardní odběr základních autoprotilátek při primovýšetření v nefrologické ambulanci (přestože klinický obraz v tom okamžiku podezření právě na tuto diagnózu rozhodně nevyvolával) hrál rovněž důležitou roli. Po zjištění byl hraniční pozitivita anti-GBM protilátek byl již sled biopsie, interpretace nálezu a rozhodnutí o indikaci k léčbě rychlý. Přes poměrně diskrétní změny ve světelné mikroskopii dovozovala zejména imunofluorescence v kontextu s laboratorním a klinickým nálezem stanovení diagnózy. Rozhodli jsme se indikovat*

*kombinovanou imunosupresivní léčbu kortikosteroidy a cyklofosfamidem, ale bez provádění plazmaferéz. Efekt léčby byl dostatečný a kontrolní anti-GBM protilátky byly po několika týdnech negativní. Renální funkce byly po celou dobu léčby v normě, postupně klesala proteinurie a zatím nadále přetrvává mikroskopická hematurie (aktuálně po dobu 14 měsíců od diagnózy a 7 měsíců od ukončení léčby). Lze předpokládat, že bez včasné léčby by se mladý muž dostal do naší péče s delším časovým odstupem od prvních patologických nálezů v moči, ovšem pravděpodobně pod obrazem rychle progredující glomerulonefritidy, v horším případě i s pulmorenálním syndromem. V takovém případě by další prognóza, zejména renální, byla mnohem nepříznivější.*

*Naopak druhý případ je pro nás dodnes vlastně „nerozlousknutým oříškem“. Klinický obraz těžké plicní apoplexie u kuřáka s navazujícím selháním ledvin se přímo nabízí jako obraz Goodpastureova syndromu. Ani negativita anti-GBM protilátek by této diagnóze nebránila. Existuje totiž skupina tzv. atypických anti-GBM glomerulonefritid, u kterých nejsou anti-GBM protilátky prokázány. Vysvětlení je většinou dvojí. Většina komerčních testů k průkazu anti-GBM protilátek detekuje protilátky v třídě IgG<sub>1</sub> a IgG<sub>3</sub>, méně IgG<sub>2</sub> a IgG<sub>4</sub>. Druhá dvojice IgG protilátek méně aktivuje komplement. To vysvětluje často méně prudký klinický průběh i mírnější histologický nález (často s absencí srpků) a současně absenci průkazu protilátek jako takových. Komerční kity navíc detekují protilátky specifické proti nejběžněji postiženému epitopu, jejich nepřítomnost však nevylučuje možnost, že konkrétní pacient má protilátky namířené proti epitopu jinému. Druhým vysvětlením možné negativity protilátek je to, že volně cirkulující anti-GBM protilátky mají kratší biologický poločas ve srovnání s protilátkami již navázanými na bazální membránu. To je argument pro možnou absenci průkazu protilátek v krvi při jinak jasném bioptickém nález. Nicméně v našem případě nehraje ani tak zásadní roli samotná nepřítomnost anti-GBM protilátek jako absence jakékoliv větší patologie v bioptickém nález. Přestože v okamžiku biopsie ledvin bylo již vyjádřené akutní poškození ledvin (AKI) (s-urea 24,8 mmol/l, s-kreatinin 177 μmol/l), byl obraz v optické mikroskopii prakticky normální a nijak neobjasňoval podstatu selhání ledvin. Pouhá přítomnost silné lineární positivity IgG v imunofluorescenčním vyšetření při absenci jakékoliv významnější patologie jak v oblasti glomerulů, tak v intersticiu nám žádné vodítko k diagnóze selhání ledvin nedala. Můžeme spekulovat o tom, že biopsie byla provedena*

velice záhy, totiž již třetí den stoupající koncentrace kreatininu v séru. Bylo to zejména s ohledem na zvažovanou Goodpastureovu chorobu, na kterou jsme pojali podezření na základě klinického obrazu a při absenci anti-GBM protilátek jsme spoléhali právě na bioptický nález. Ani ten nám ale jistotu diagnózy nakonec bohužel nepřinesl. Mezitím se klinický stav při monoterapii kortikosteroidy uspokojivě zlepšil, upravovaly se plicní i renální funkce, nemocný se zbavil závislosti na přístrojové náhradě a směřoval k repatriaci do nemocnice v Moldávii. Za těchto okolností jsme přístup k agresivnější léčbě ani rebiopsii ledviny neindikovali a nemocného jsme po 31 dnech hospitalizace přeložili. I zpětně viděno bylo v našem příběhu více nejasností a nezodpovězených otázek než jasných odpovědí. Možné příčiny absence anti-GBM protilátek byly již zmíněny výše, ty naší teorii Goodpastureovy choroby příliš nepodlamovaly. Větší nejasností byla absence významnějších morfologických změn v bioptickém nálezu. Snad nám ale může nahrávat fakt, že povědomí o histopatologických změnách v prvních dnech AKI prakticky jakékoliv etiologie je minimální. Těžko pak odhadovat, jaký morfologický nález považovat za úměrný 3. dni akutního poškození ledvin.<sup>3</sup> Ovšem zásadní okolnost,

kteřá nám naši teorii Goodpastureovy choroby nabourává nejvíce, je reakce na léčbu. Obnova nejen plicních, ale zejména renálních funkcí při pouhé monoterapii kortikosteroidem by byla natolik výjimečná, že až hraničí s nepravděpodobností a vyvolává pochybnost o správné diagnóze. Na druhou stranu měl nemocný prakticky normální bioptický nález a prognóza se běžně vztahuje k množství srpků, které nebyly vůbec zachyceny. Takže snad i toto by mohlo být částečným vysvětlením. Anebo se prostě musíme smířit s tím, že ne vždy a vše jsme v naší klinické praxi schopni objasnit a pojmenovat. Že určitá část diagnóz stále zůstává na úrovni teorií, dohadů a spekulací. Že někdy se musíme spokojit s faktem, že jsme empirickým postupem dosáhli dostatečného léčebného efektu, aniž bychom byli schopni nemocnému jeho nemoc konkrétně pojmenovat a vysvětlit její podstatu. Tak jako v tomto případě, kdy jsme schopni konstatovat pouze fakt, že se jednalo o pulmorenální syndrom. Další podrobnější informace o průběhu onemocnění pacienta v Moldávii bohužel nemáme. Podařilo se nám nemocného kontaktovat, cítí se zdravý, je bez větší limitace v běžném životě a zřejmě bez trvalé medikace či dispenzarizace, konkrétnější informace ale nemáme.

#### LITERATURA

1. Pusey CD. Anti-glomerular basement membrane disease. *Kidney Int* 2003;64:1535–1550.
2. Johnson JP, Moore J Jr, Austin HA III, et al. Therapy of anti-glomerular basement membrane antibody disease: analysis of prognostic significance of clinical, pathologic and treatment factors. *Medicine* 1985;64:219–227.
3. Waikar SS, McMahon GM. Expanding the role for kidney biopsies in acute kidney injury. *Semin Nephrol* 2018;38:12–20.



# CLEXANE® CLEXANE® FORTE

## PREVENCE A LÉČBA TROMBOEMBOLICKÉ NEMOCI TAKÉ:

- u pacientek ve druhém a třetím trimestru těhotenství\*
- u pacientek v době kojení
- u pacientů s poruchou ledvin\*\*
- s bezpečnostním zařízením, které chrání použitou jehlu<sup>1,2</sup>
- může předepsat praktický lékař i specialista<sup>3\*\*\*</sup>



### Zkrácený souhrn údajů o přípravcích

CLEXANE 2 000 IU (20 mg)/0,2 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce; CLEXANE 4 000 IU (40 mg)/0,4 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce; CLEXANE 6 000 IU (60 mg)/0,6 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce; CLEXANE 8 000 IU (80 mg)/0,8 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce; CLEXANE 10 000 IU (100 mg)/1 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce; CLEXANE FORTE 12 000 IU (120 mg)/0,8 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce; CLEXANE

**Složení:** Clexane: enoxaparinum natrium 10 000 IU anti-Xa aktivity/1 ml (100 mg/ml) Clexane forte: enoxaparinum natrium 15 000 IU anti-Xa aktivity/1 ml (150 mg/ml). **Indikace, dávkování a způsob podání:** indikován u dospělých. **Profylaxe venózní tromboembolické nemoci v chirurgii** u pacientů se středním nebo vysokým rizikem, zejména v ortopedické nebo všeobecné chirurgii, včetně chirurgie nádorových onemocnění. **Střední riziko:** 2 000 IU (20 mg) 1× denně s.c., první dávka 2 hodiny před výkonem, pokračovat v léčbě minimálně 7–10 dní. **Vysoké riziko:** 4 000 IU (40 mg) 1× denně s.c. Po velké ortopedické operaci se doporučuje prodloužit tromboprofylaxi až na 5 týdnů, po břišní nebo pánevní operaci kvůli nádorovému onemocnění až na 4 týdny. **Profylaxe venózní tromboembolické nemoci u interních pacientů s akutním onemocněním** (jako je akutní srdeční nedostatečnost, respirační selhání, těžké infekce nebo revmatické onemocnění) a sníženou pohyblivostí a zvýšeným rizikem vzniku venózní tromboembolické příhody: 4 000 IU (40 mg) 1× denně s.c. nejméně 6–14 dní. **Léčba hluboké žilní trombózy (DVT) a pulmonální embolie (PE), mimo PE, která by mohla vyžadovat trombolytickou léčbu nebo operaci:** buď 1× denně 150 IU/kg (1,5 mg/kg) nebo 2× denně 100 IU/kg (1 mg/kg) s.c. **Prevence tvorby trombů v mimotělním oběhu během dialýzy:** 100 IU/kg (1 mg/kg) do arteriální linky na začátku dialýzy. **Pacienti s vysokým rizikem krvácení:** 50 IU/kg (0,5 mg/kg) při dvojitěm nebo 75 IU/kg (0,75 mg/kg) při jednoduchém cévním přístupu. **Léčba nestabilní anginy pectoris a infarktu myokardu bez elevace ST segmentu (NSTEMI) v kombinaci s kyselinou acetylsalicylovou:** 100 IU /kg (1 mg/kg) s.c. každých 12 hodin, do klinické stabilizace, min. 2 dny, obvykle 2–8 dní. **Léčba akutního infarktu myokardu s elevací ST segmentu (STEMI) včetně pacientů, u kterých se plánuje konzervativní (farmakologická) léčba nebo pacientů s následnou intervenční léčbou – perkutánní koronární intervencí (PCI):** bolus 3 000 IU (30 mg) i.v. + 100 IU (1 mg/kg) s.c., následně 100 IU/kg (1 mg/kg) s.c. každých 12 hodin [první dvě s.c. dávky maximálně 1 000 IU (100 mg)] po dobu 8 dní nebo do propuštění z nemocnice spolu s ASA 75–325 mg/den. **Při trombolýze:** první dávka 15 minut před a 30 minut po začátku fibrinolytické léčby. **Při PCI:** pokud je doba od podání enoxaparinu >8 hodin, přidat i. v. bolus 0,3 mg/kg. **Starší pacienti:** pro všechny indikace kromě STEMI není potřebná úprava dávky, s výjimkou případů s poruchou funkce ledvin. **Při STEMI u pac. ve věku ≥75 let se nepodává i. v. bolus a dávka je 75 IU/kg (0,75 mg/kg s.c.)** každých 12 hodin [první 2 dávky maximálně po 7 500 IU (75 mg)]. **Porucha funkce ledvin:** těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu [15–30] ml/min): nutná úprava dávkování; nedoporučuje se v terminálním stadiu onemocnění ledvin (clearance kreatininu <15 ml/min) pro nedostatek údajů v této populaci, kromě prevence tvorby trombů v mimotělním oběhu během hemodialýzy. **Porucha funkce jater:** postupovat s opatrností. **Nesmí se podávat intramuskulárně.** **Kontraindikace:** hypersenzitivita na sodnou sůl enoxaparinu nebo jeho deriváty včetně ostatních nízkomolekulárních heparinů (LMWH) nebo na kteroukoli pomocnou látku, anamnéza heparinem indukované trombocytenie (HIT) zprostředkované imunitou za posledních 100 dní nebo s přítomností cirkulujících protilátek; aktivní klinicky signifikantní krvácení a stavy s vysokým rizikem krvácení, včetně nedávné cévní mozkové příhody s krvácením, se žaludečními vředy, s přítomností maligního novotvaru s vysokým rizikem krvácení, nedávnou operací mozku, páteře nebo očí, se známým výskytem varixů jícnu nebo podezřením na varxy jícnu, s arteriovenózními malformacemi, s vaskulárními aneurysmaty nebo s velkými intraspinálními a intracerebrálními vaskulárními abnormalitami; spinální nebo epidurální anestezie nebo lokální-regionální anestezie, pokud se sodná sůl enoxaparinu používá na léčbu v předcházejících 24 hodinách. **Zvláštní upozornění:** LMWH nelze volně zaměňovat jednotku za jednotku. U pacientů s anamnézou (>100 dní) HIT bez přítomnosti cirkulujících protilátek se má enoxaparin používat s mimořádnou opatrností. Doporučuje se změřit počet trombocytů na začátku léčby, potom měřit pravidelně v průběhu léčby. Při klinických příznacích připomínajících HIT je potřeba změřit počet trombocytů, při signifikantním poklesu počtu trombocytů (30 až 50 % z výchozí hodnoty) se léčba musí okamžitě ukončit. Používat s opatrností při stavech se zvýšeným potenciálem krvácení (porucha hemostázy, peptický vřed v anamnéze, nedávná prodělaná ischemická CMP, těžká arteriální hypertenze, nedávná diabetická retinopatie, neurologický nebo oftalmologický chirurgický výkon, souběžně podávané léky ovlivňující hemostázu). Spinální/epidurální anestezie: riziko neuroaxiálních hematomů. Pravidla a rizika viz SPC. Při LMWH byla hlášena nekroza kůže a kožní vaskulitida, v takových případech je třeba okamžitě léčbu ukončit. Perkutánní koronární revaskularizace: nutno dodržovat přesně doporučené intervaly dávkování. Postup odstranění sheatu viz SPC. Akutní infekční endokarditida: používání heparinu se obvykle nedoporučuje. Pokud se jeho použití považuje za absolutně nevyhnutelné, rozhodnutí je třeba udělat jen po pečlivém individuálním posouzení poměru přínosu a rizika. U pacientů s umělou mechanickou srdeční chlopní (včetně těhotných žen), kterým byl podáván enoxaparin za účelem tromboprofylaxe, se zaznamenaly ojedinělé případy trombózy umělé srdeční chlopně. Doporučuje se pečlivé sledování pacientů s nízkou hmotností a obézních. Hepariny mohou potlačit sekreci aldosteronu v nadledvinách, což způsobuje hyperkalemii. LMWHs jsou biologická léčiva. Zdravotnickým pracovníkem se doporučuje zaznamenat obchodní název, číslo šarže podaného léku do zdravotního záznamu pacienta s cílem zlepšit sledovatelnost LMWH. **Těhotenství:** U lidí nejsou důkazy o průchodu enoxaparinu placentární bariérou v druhém a třetím trimestru těhotenství, je možné jej používat během těhotenství, jen pokud lékař potvrdí jednoznačnou nezbytnost jejího použití. **Kojení:** CLEXANE se může používat během kojení. **Interakce:** Před začátkem terapie enoxaparinem se doporučuje přerušit léčbu některými léky ovlivňujícími hemostázu, pokud nejsou striktně indikované (systémové salicyláty, ASA a NSAID, jiná trombolytika a antikoagulační). S opatrností je možné souběžně podávat: inhibitory agregace trombocytů, dextran 40, systémové glukokortikoidy, léky zvyšující hladinu draslíku. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Sodná sůl enoxaparinu nemá žádný nebo jen zanedbatelný vliv na schopnost řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: zvýšení jaterních enzymů, časté: krvácení, hemoragická anémie, trombocytenie, trombocytóza, alergická reakce, bolest hlavy, kopřivka, pruritus, erytém, hematom v místě vpichu injekce, bolest v místě vpichu injekce, jiné reakce v místě vpichu injekce. **Uchovávání:** při teplotě do 25 °C, chránit před mrazem. **Dostupné velikosti balení:** Clexane: 10 a 50 stříkaček, Clexane Forte: 10 stříkaček. **Držitel rozhodnutí o registraci:** sanofi-aventis, s.r.o., Evropská 846/176a, 160 00 Praha 6, Česká republika. **Datum poslední revize textu:** 8. 4. 2018, reg. č.: CLEXANE 2 000 IU (20 mg)/0,2 ml: 16/250/93-A/C, CLEXANE 4 000 IU (40 mg)/0,4 ml: 16/250/93-B/C, CLEXANE 6 000 IU (60 mg)/0,6 ml: 16/250/93-C/C, CLEXANE 8 000 IU (80 mg)/0,8 ml: 16/250/93-D/C, CLEXANE 10 000 IU (100 mg)/1 ml injekční roztok 16/250/93-E/C, CLEXANE FORTE 12 000 IU (120 mg)/0,8 ml: 16/338/01-A/C, CLEXANE FORTE 15 000 IU (150 mg)/1 ml: 16/338/01-B/C. **Před použitím přípravku se seznáme s úplnou informací o přípravku. Jen na lékařský předpis. Částečně hrazeno z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Souhrn údajů o přípravku obdržíte na adrese:** sanofi-aventis, s.r.o., Evropská 846/176a, 160 00 Praha 6, tel. 233 086 111, fax 233 086 222, www.sanofi-aventis.cz.

\* Jen pokud lékař potvrdí jednoznačnou nezbytnost použití léčivého přípravku.<sup>1,2</sup>

\*\* Pacientům se středně závažnou (clearance kreatininu 30–50 ml/min) a mírnou (clearance kreatininu 50–80 ml/min) poruchou funkce ledvin není nutné upravovat dávky.

Pacientům se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 15–30 ml/min) se doporučuje úprava terapeutických a profylaktických dávkovacích režimů. U pacientů v terminálním stadiu onemocnění ledvin (clearance kreatininu <15 ml/min) se podávání nedoporučuje.<sup>1,2</sup>

\*\*\* Dle rozhodnutí Státního ústavu pro kontrolu léčiv bylo léčivým přípravkem CLEXANE®, CLEXANE FORTE® stanoveno indikační omezení. Pro léčivé přípravky CLEXANE a CLEXANE FORTE byly stanoveny podmínky a výše úhrady z prostředků veřejného zdravotního pojištění v rozsahu uvedených indikací, jejich předepisování není omezeno na specializaci.<sup>3</sup>

### Reference:

1. SPC Clexane, datum revize textu 8. 4. 2018

2. SPC Clexane FORTE, datum revize textu 8. 4. 2018

3. Informace o úhradách, cenách a výši případného doplatku léčivých přípravků hrazených z veřejného zdravotního pojištění [online] [cit. 12-02-2018]: [http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?data%5Bsearch\\_for%5D=dexane&data%5Bcode%5D=&data%5Bdate\\_group%5D=&data%5Bmaterial%5D=&data%5Bpath%5D=&data%5Breg%5D=&data%5Bradio%5D=&data%5Bbrado%5D=none&data%5Brc%5D=&data%5Bcheckbox%5D%5B%5D=brail-yes&data%5Bcheckbox%5D%5B%5D=brail-no&data%5Bcheckbox%5D%5B%5D=brail-def&data%5Bwith\\_ad%5D=0&search=Vyhledat&data%5Blisting%5D=20](http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?data%5Bsearch_for%5D=dexane&data%5Bcode%5D=&data%5Bdate_group%5D=&data%5Bmaterial%5D=&data%5Bpath%5D=&data%5Breg%5D=&data%5Bradio%5D=&data%5Bbrado%5D=none&data%5Brc%5D=&data%5Bcheckbox%5D%5B%5D=brail-yes&data%5Bcheckbox%5D%5B%5D=brail-no&data%5Bcheckbox%5D%5B%5D=brail-def&data%5Bwith_ad%5D=0&search=Vyhledat&data%5Blisting%5D=20)

Určeno pro odbornou veřejnost.



# Představujeme první a jediné i.v. kalcimimetikum<sup>1</sup>

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

BEZ NAVÝŠENÍ  
POČTU TABLET

100% COMPLIANCE

BEZPEČNOSTNÍ  
PROFIL PODOBNÝ  
CINAKALCETU<sup>2</sup>

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 hydrochloridum 2,5 mg v 0,5 ml roztoku nebo 5 mg v 1 ml roztoku nebo 10 mg ve 2 ml roztoku. Jeden ml obsahuje 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, seznamte 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](http://www.amgen.cz)