

postgraduální nefrologie

číslo 1

nezávislý informační bulletin | ročník XIX | březen 2021

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.
Interní klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

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

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

Prof. MUDr. Tomáš Reischig, Ph.D.
I. interní klinika LF UK Praha a FN Plzeň

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

Prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, FERA
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

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

Doc. MUDr. Jakub Zieg, Ph.D.
Oddělení dětské nefrologie, Pediatrická klinika 2. LF UK a FN
v Motole, Praha

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

3 Kalciumfosfátový metabolismus u chronického onemocnění ledvin

MUDr. Mgr. Jitka Štěpánková

NÁZOR HOSTA

8 Nízká porodní hmotnost, prematurita a chronické onemocnění ledvin

MUDr. Patrik Konopásek; doc. MUDr. Jakub Zieg, Ph.D.; prof. MUDr. Jan Janda, CSc.

ČLÁNKY S KOMENTÁŘEM

15 Sérová koncentrace bikarbonátu ovlivňuje prognózu autozomálně dominantní polycystické choroby ledvin

Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

17 KDIGO 2020: Léčba diabetu u chronického onemocnění ledvin – doporučení pro klinickou praxi

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

20 Jaký je efekt kanagliflozinu u pacientů se závažně sníženou renální funkcí (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) – post hoc analýza studie CREDENCE

Doc. MUDr. Mariana Wohlfahrtová, Ph.D., FEBTM

23 Mortalita u nefrologicky nemocných s COVID-19: data nejen z Turecka

Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

26 Srdeční arytmie u pacientů s chronickým onemocněním ledvin

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

29 Kombinace takrolimu s nízkodávkovanými kortikosteroidy pro léčbu nefrotického syndromu na podkladě minimálních změn u dospělých

Doc. MUDr. Alena Pařáková, Ph.D.

KAZUISTIKY

32 Dialyzovaná nemocná s vícečetným těhotenstvím (gemini) zakončeným úspěšným porodem

MUDr. Jana Lachmanová; MUDr. Tomáš Indra, Ph.D.; MUDr. Zdenka Hrušková, Ph.D.; prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., FASN, FERA; prof. MUDr. Antonín Pařízek, CSc.; prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

PACIENT S ONEMOCNĚNÍM LEDVIN V ORDINACI AMBULANTNÍHO SPECIALISTY

37 Hemodialýza a sociální podpora pacienta

Bc. Adéla Čabanová

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

CKF Česká nadace
pro nemoci ledvin™
Czech Kidney Foundation



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



MEDICAL TRIBUNE CZ

člen skupiny



Süddeutscher Verlag

Redakce: Mgr. Klára Procházková, Mgr. Dagmar Fousková

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

ISSN: 1214-178X

Evidenční číslo MK ČR: E 14238

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

Copyright © 2021 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.

Kalciumfosfátový metabolismus u chronického onemocnění ledvin

MUDr. Mgr. Jitka Štěpánková
Klinika nefrologie TC IKEM, Praha

SOUHRN

Porucha kalciumfosfátového metabolismu doprovází onemocnění ledvin již od středně snížené renální funkce. Adaptivní mechanismy sloužící k udržení normofosfatemie a normokalcemie mohou být v pozdějších stadiích dysfunkční a samy o sobě zhoršovat zdravotní stav pacientů. K rozhodnutí o zahájení léčby a volbě vhodné strategie je nutná monitorace řady biochemických parametrů a jejich hodnocení ve vzájemném kontextu a časové dynamice.

KLÍČOVÁ SLOVA: CKD-MBD – fosfatemie – chronické onemocnění ledvin – kalcemie

Abnormální koncentrace kalcia a fosfátů v séru se objevují obvykle až u pacientů s pokročilým chronickým onemocněním ledvin (CKD), ve stadiu G4–G5. Jedná se ovšem o pozdní příznak, k poruše kalciumfosfátového metabolismu dochází mnohem dříve, již ve stadiích G2–G3.

Ještě před vzestupem fosfatemie a poklesem kalcemie můžeme u pacientů s CKD pozorovat zvýšení koncentrace fibroblastového růstového faktoru 23 (FGF-23), parathormonu, frakční exkrece fosfátů a snížení koncentrace kalcitriolu a frakční exkrece kalcia. Zpočátku se jedná o adaptivní mechanismy, které slouží k udržení normokalcemie a normofosfatemie při klesající renální funkci. Udržení normokalcemie je regulováno parathormonem přes změny v kostní resorpci, renální tubulární reabsorpci a nepřímo přes ovlivnění tvorby kalcitriolu i vstřebáváním kalcia z gastrointestinálního traktu. Na udržení vyrovnané bilance fosfátů u CKD se pravděpodobně největší měrou podílí FGF-23, produkovaný osteocyty, který zvyšuje fosfaturii downregulací exprese kotransportéru Na-Pi v proximálním tubulu a snižuje tvorbu kalcitriolu inhibicí renální 25-hydroxyvitamin D 1- α hydroxylázy. Parathormon v bilanci fosfátů působí negativně sníženou reabsorpci v proximálním tubulu ledvin a pozitivně zvýšeným uvolňováním z kosti a prostřednictvím kalcitriolu i zvýšenou resorpci ze stěva.¹ Situace, při které se tyto změny stávají již maladaptivními, je v podstatě okamžikem, kdy vzniká systémové onemocnění CKD-MBD (minerálová a kostní porucha při CKD). Vedle přímé toxicity fosfátů a vztahu pozitivní kalciové bilance k vaskulárním kalcifikacím je i nekorigovaná sekundární hyperparatyreóza nebo progresivní nárůst kon-

centrace FGF-23 nezávislým rizikovým faktorem morbidity a mortality z kardiovaskulárních příčin.^{2,3}

Abychom onemocnění CKD-MBD odhalili již v jeho časných stadiích, jsou nutná pravidelná screeningová vyšetření. Dle doporučení Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) mají být od stadia CKD G3 pravidelně sledovány hodnoty kalcemie, fosfatemie a parathormonu, od stadia G4 i koncentrace alkalické fosfatázy. Zároveň je doporučeno screeningové vyšetření deficitu vitaminu D vyšetřením koncentrace kalcidiolu. Frekvence těchto kontrol závisí na stadiu CKD a na úrovni poruchy. Výsledky mají být hodnoceny vždy společně a kromě absolutních hodnot je doporučeno sledovat i trendy změn. Hodnocení na základě matematického konstruktu kalciumfosfátového součinu (kalcemie \times fosfatemie) je víceméně opuštěno.⁴ Rutinní vyšetřování koncentrace FGF-23 zatím nebylo v doporučeních KDIGO z roku 2017 zahrnuto, řada autorů se však domnívá, že jeho sledování jako biomarkeru kardiovaskulárního rizika u CKD by bylo účelné.^{2,5}

Fosfatemie

Fosfáty v séru představují méně než 1 % celkového množství fosfátů v organismu, více než 80 % je obsaženo v kostní tkáni. Normofosfatemie je udržována vyrovnanou bilancí mezi dietním příjmem fosfátů a renální eliminací a zároveň vyrovnanou bilancí při kostním metabolismu. Příčinou hyperfosfatemie tedy může být jak nerovnováha mezi příjmem fosfátů v dietě a jejich exkrecí při nedostatečné renální eliminaci (respektive eliminaci dialýzou), tak nerovnováha v kostním metabolismu.

Hyperfosfatemie u CKD je asociována s horší morbiditou a mortalitou z kardiovaskulárních příčin, má vztah k vyššímu výskytu vaskulárních kalcifikací. Hyperfosfatemie vede ke zhoršení sekundární hyperparatyreózy a ke vzestupu koncentrace FGF-23. Toxicitu fosfátů zvyšují další faktory spojené s CKD, jako jsou acidóza, deficit proteinu klotho či inflamace.^{3,6}

Fosfatemie u pacientů s CKD, kteří doposud nejsou dialyzováni, by měla dosahovat fyziologického rozmezí. U dialyzovaných pacientů je vhodné vyvinout terapeutické úsilí k dosažení hodnot fosfatemie, jež se blíží normě.⁴ V observační studii COSMOS dosahovali nejlepšího přežití hemodialyzovaní pacienti s fosfatemii blížíící se 1,42 mmol/l, patrný byl přínos snížení koncentrace fosfátů v průměru o 0,32 mmol/l u pacientů s hyperfosfatemii nad 1,68 mmol/l.⁷ V současné době probíhá prospektivní randomizovaná studie HiLo, jejímž cílem je zjistit, zda terapeutické intervence, které povedou ke snížení koncentrace fosfátů pod 1,78 mmol/l, povedou ke snížení mortality oproti kohortě pacientů, u kterých bude fosfatemie > 2,1 mmol/l.⁸

U pacientů v prediálýze je vhodná dieta s omezením fosfátů, léčba vazači fosfátů spíše není doporučována. Měla by být vyhrazena jen pro případy progresivního růstu hyperfosfatemie.⁴

V léčbě hyperfosfatemie u dialyzovaných pacientů se zaměřujeme na tři základní strategie: omezení příjmu fosfátů ve stravě, zvýšení eliminace fosfátů úpravou preskripce dialýzy a specifickou farmakoterapií (3D: diet – dialysis – drugs).⁹

Dieta

Denní příjem fosforu by měl být u pacientů s pokročilým CKD snížen na 800–1 000 mg/den. Biologická dostupnost fosforu je nižší u proteinů rostlinného než živočišného původu. K prevenci proteinové malnutrice je tedy vhodné opřít dietu o rostlinné bílkoviny. V maximální možné míře je proto nutné vyhýbat se potravinám s fosfátovými aditivami (E 338 – kyselina fosforečná, E 339 – fosforečnany sodné, E 340 – fosforečnany draselné, E 341 – fosforečnany vápenaté, E 342 – fosforečnany amonné, E 342 – fosforečnany hořečnaté, E 450 – difosforečnany, E 451 – trifosforečnany, E 452 – polyfosforečnany), kde je biologická dostupnost 80–100 %.^{6,9}

Dialýza

Clearance fosfátů v průběhu hemodialýzy je ovlivněna průtokem krve a dialyzačního roztoku, plochou membrány a objemem ultrafiltrace, vyšší eliminace je dosahováno hemodiafiltrací. Obsah fosforu v plazmě je však jen zlomkem celkového množství. Během 60 minut po ukončení hemodialýzy dochází až k 40% vzestupu koncentrace fosfátů proti hodnotám při ukončení procedury. Tento vzestup je dán rychlými přesuny mezi kompartmenty. Efektivního zvýšení eliminace fosfátů lze tedy dosáhnout především delším časem dialýzy – denními dialýzami nebo prodlouženými dialýzami.^{9,10}

Při peritoneální dialýze je eliminace fosfátů dána především difuzí, ne konvekci; lépe koreluje s peritoneální clearancí kreatininu než urey. Dialyzační strategie by se měla odvíjet od transportní charakteristiky pro kreatinin. U pomalých transportérů jsou výhodnější režimy s delšími prodlevami.^{9,11}

Farmakoterapie

K resorpci fosfátů ve střevě dochází jak aktivně intracelulárně pomocí specifických transportérů, tak pasivně paracelulárně. Snížením příjmu fosfátů ve stravě a užíváním vazačů fosfátů lze snížit pasivní transport, s poklesem koncentračního gradientu však dochází k maladaptivnímu vzestupu koncentrace transportérů NaPi2b, a tím k posílení aktivního transportu. Expres transportérů NaPi2b je rovněž stimulována kalcitriolem. Optimální by tedy byly strategie, které by cílily jak na pasivní, tak na aktivní transport.

Vazače fosfátů

Vazače fosfátů jsou užívány společně s potravou a působí buď na principu tvorby nevstřebatelných sloučenin fosfátů s kationty kalcia, lanthanu, magnezia či železa, nebo tvorby komplexů s pryskyřicí (sevelamer). Tyto neabsorbovatelné sloučeniny jsou pak vyloučeny se stolicí a snižují tak pasivní transport fosfátů. Kalciové vazače (kalcium karbonát nebo kombinovaný přípravek kalcium acetát + magnezium karbonát) jsou nejméně ekonomicky nákladné, ale zvyšují kalciovou bilanci, a tím i riziko vzniku extraoseálních kalcifikací, vhodnější je tedy podávání nekalciových vazačů. V současné době je dostupný lanthanum karbonát, železitý vazač (komplex polynukleárního oxid-hydroxidu železitého se sacharózou a škroby – „sucroferic oxyhydroxid“) a sevelamer karbonát. Kalcium karbonát lze podávat i v prediálýze, ale dostupná data o použití kalciových vazačů fosfátů u pacientů s CKD ve stadiu G3a–G4 neukazují na výhody v udržení fosfátové bilance, naopak je při jejich užívání patrná progresie vaskulárních kalcifikací. V doporučeních KDIGO z roku 2017 není léčba kalciovými vazači fosfátů v prediálýze doporučována.^{4,6,9}

Nové možnosti léčby

V současné době je ve vývoji řada přípravků, které cílí na ovlivnění aktivního transportu fosfátů v tenkém střevě.

Tenapanor – inhibitor Na⁺/H⁺ výměníku (NHE3) – snižuje paracelulární transport fosfátů ve střevě modulací „tight junctions“, zároveň mírně snižuje expresi NaPi2b. Při podávání tenapanoru hemodialyzovaným pacientům došlo jak k poklesu koncentrace fosfátů v séru, tak k poklesu koncentrace FGF-23.¹²

Inhibitory NaPi2b – výsledky dosavadních výzkumů zatím spolehlivě neprokázaly efekt na snížení hyperfosfatemie.⁶

Pantransporterový inhibitor EOS789 (inhibitor fosfátových transportérů NaPi2b, PiT-1 a PiT-2) snižuje

intestinální absorpci fosfátů. Lék je ve fázi klinického výzkumu.¹³

Nikotinamid – modulátor intestinální exprese transportéru NaPi2b. Ve studii COMBINE u pacientů v predialýze nebyl prokázán významný efekt na snížení fosfatémie, u pacientů léčených hemodialýzou (např. studie NICO-REN) vedlo podávání nikotinamidu k signifikantnímu snížení fosfatémie. Limitem léčby nikotinamidem byly časté nežádoucí účinky. Prospěšná by mohla být kombinace nikotinamidu v nízkých dávkách společně s vazací fosfátů. Méně nežádoucích účinků má přípravek NoPhos (nikotinamid s modifikovaným uvolňováním), u kterého je nyní očekávána publikace výsledků studie fáze III.^{14,15}

Léčba sekundární hyperparatyreózy

Příčinou hyperfosfatémie může být vedle nerovnováhy mezi příjmem a vylučováním fosfátů i zvýšené uvolňování z kosti, ke kterému dochází nejčastěji vlivem nekompenzované sekundární hyperparatyreózy. V přítomnosti hyperfosfatémie u dialyzovaných pacientů jsou lékem volby kalcimimetika, která vedou ke snížení koncentrace fosfátů a FGF-23. V predialýze je k léčbě hyperparatyreózy využíván kalcitriol a parikalcitol, kde ve vztahu k metabolismu fosfátů má příznivější profil parikalcitol, který stimuluje intestinální absorpci méně než kalcitriol.^{16,17}

Kalcemie

Kalciová bilance je dána úrovní intestinální resorpce, renální eliminace a kostní remodelace (99 % tělesného kalcia je vázáno v kostní tkáni). Za hormonální regulaci kalciové homeostázy je zodpovědný parathormon a kalcitriol. Hypokalcemie vede přes stimulaci receptorů senzitivních na kalcium (CaSR) ke zvýšení tvorby parathormonu a k vyšší proliferaci buněk příštítných tělísek, parathormon pak stimuluje tvorbu kalcitriolu. Hypo- nebo hyperkalcemie je známkou závažné poruchy kalciové homeostázy, ale není obrazem kalciové bilance. I pacient s hypokalcemií může být ve výrazně pozitivní bilanci (např. syndrom hladové kosti).¹⁸

Denní příjem kalcia stravou by měl být 1 000–1 500 mg a ani u pacientů s CKD by neměl být omezován. Hyperkalcemie z nadměrné intestinální absorpce nastává zejména v případech vysokých hodnot kalcitriolu. Pokles tvorby kalcitriolu v ledvinách u CKD lze do určité míry řešit krytím nutričního deficitu vitamínu D (deficit kalcidiolu), protože i u CKD je tvorba kalcitriolu substrát-dependentní. Podávání kalcitriolu by mělo být vyhrazeno až pro léčbu sekundární hyperparatyreózy. Vhodnou alternativou, pokud se potřebujeme vyhnout hyperkalcemizujícímu efektu léčby, je od CKD stadia G3 parikalcitol. U pacientů s CKD je dle doporučení KDIGO 2017 optimální dosažení normokalcemie. V prevenci vzniku vaskulárních kalcifikací je vhodné vyhnout se hyperkalcemizující medikaci, zejména kalciovým vazáčům fosfátů. Lze tolerovat mírné hypokalcemie, zejména pokud doprovázejí léčbu kalcimimetiky. Doporučená koncentrace kalcia v dialyzačních roztocích je 1,25–1,5 mmol/l.⁴

Závěr

Kalcium a fosfor jsou důležitými prvky v řadě metabolických procesů. Vzájemné propojení regulačních mechanismů v orgánech, jež jsou zapojeny do řízení kalcium-fosfátové homeostázy (střevo, ledviny, kost, příštítná tělíska), dokáže udržet normální plazmatické koncentrace fosfátů a kalcia až do pokročilých stadií CKD. Tyto zpočátku adaptivní mechanismy se posléze stávají maladaptivními a vedou ke zhoršení zdravotního stavu pacientů s CKD. Přispívají ke vzniku extraoseálních kalcifikací, hypertrofie myokardu, renální osteodystrofie. Základem úspěšné léčby je pochopení patofyziologie poruchy kalcium-fosfátového metabolismu a vědomí, že ke správnému rozhodnutí nestačí stanovení kalcemie a fosfatémie. Často terapeutický neúspěch přičítáme non-adherenci k léčbě. Mnohdy máme pravdu, ale někdy jsou v tom pacienti nevině a léčba pouze není cílena správným směrem. Důležité je určit, zda je porucha dána nerovnováhou mezi příjmem a eliminací kalcia a fosfátů, či nerovnováhou v kostní remodelaci, a dle toho zaměřit terapeutickou intervenci.

LITERATURA

- Quarles LD. The bone and beyond: 'Dem bones' are made for more than walking. *Nat Med* 2011;17:428–430.
- Isakova T, Cai X, Lee J, et al. Longitudinal FGF23 Trajectories and Mortality In Patients with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2018;29:579–590.
- Dusilová Sulková S. Dvacet let cesty nefrologa do hlubin toxicity fosforu. *Vnitr Lek* 2020;66:e19–e25.
- KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2017;7:1–59.
- Bouma-de Krijger A, Vervloet MG. Fibroblast growth factor 23: are we ready to use it in clinical practice? *J Nephrol* 2020;33:509–527.
- Cozzolino M, Ketteler M, Wagner C. An expert update on novel therapeutic targets for hyperphosphatemia in chronic kidney disease: preclinical and clinical innovations. *Expert Opin Ther Targets* 2020;24:477–488.
- Fernández-Martín JL, Martínez-Cambor P, Dionisi MP, et al. Improvement of mineral and bone metabolism markers is associated with better survival in haemodialysis patients: the COSMOS study. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:1542–1551.
- Edmonston DL, Isakova T, Dember LM, et al. Design and Rationale of HiLo: A Pragmatic, Randomized Trial of Phosphate Management for Patients Receiving Maintenance Hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2020 Dec 3;S0272-6386(20)31131-8. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.10.008. Epub ahead of print.
- Rastogi A, Bhatt N, Rossetti S, Beto J. Management of Hyperphosphatemia in End-Stage Renal Disease: A New Paradigm. *J Ren Nutr* 2021;31:21–34.
- Kuhlman MK. Phosphate elimination in modalities of hemodialysis and peritoneal dialysis. *Blood Purif* 2010;29:137–144.
- Bernardo AP, Contesse SA, Bajo MA, et al. Peritoneal membrane phosphate transport status: a cornerstone in phosphate handling in peritoneal dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:591–597.
- Block G. Efficacy and Safety of Tenapanor in Patients with Hyperphosphatemia Receiving Maintenance Hemodialysis: A Randomized Phase 3 Trial. *J Am Soc Nephrol* 2019;30:641–652.

13. Tsuboi Y, Ohtomo S, Ichida Y, et al. EOS789, a novel pan-phosphate transporter inhibitor, is effective for the treatment of chronic kidney disease-mineral bone disorder. *Kidney Int* 2020;30:S0085-2538(20)31246-1.
14. Ix JH, Isakova T, Larive B, et al. Effects of Nicotinamide and Lanthanum Carbonate on Serum Phosphate and Fibroblast Growth Factor-23 in CKD: The COMBINE Trial. *J Am Soc Nephrol* 2019;30:1096-1108.
15. Lenglet A, Liabeuf S, El Esper N, et al. Efficacy and safety of nicotinamide in haemodialysis patients: the NICOREN study. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32:870-879.
16. Moe SM, Chertow GM, Parfrey PS, et al. Cinacalcet, Fibroblast Growth Factor-23, and Cardiovascular Disease in Hemodialysis: The Evaluation of Cinacalcet HCl Therapy to Lower Cardiovascular Events (EVOLVE) Trial. *Circulation* 2015;132:27-39.
17. Coyne DW, Andress DL, Amdahl MJ, et al. Effects of paricalcitol on calcium and phosphate metabolism and markers of bone health in patients with diabetic nephropathy: results of the VITAL study. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:2260-2268.
18. Peacock M. Calcium Balance in Health and Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:S23-S30.

Selektivní aktivátor receptoru **vitamínu D (VDR)** ¹⁻³

- Menší intestinální absorpce kalcia ⁴
- Bezpečnost a účinnost při supresi PTH ^{1-3*}
- Signifikantně nezvyšuje hladinu kalcia a fosforu v séru ^{1-3*}



ZEMPLAR®

léčba pacientů s SHPT

*Monitoring pacientů a individuální titrace dávek jsou nezbytné k udržení fyziologických hodnot a optimálního snížení hladiny PTH.

Zemplar® v injekčním roztoku je indikován v případě prevence a léčby sekundárního hyperparathyroidismu (SHPT) spojenovaného s chronickou renální nedostatečností (chronické onemocnění ledvin [CKD] 5. stádia). Tobolky Zemplar® jsou indikovány v případě prevence a léčby sekundárního hyperparathyroidismu spojeného s chronickou renální nedostatečností (CKD 3. a 4. stádia) a pacientům s chronickým renálním selháním (CKD 5. stádia) na hemodialýze (HD) nebo peritoneální dialýze (PD). Zemplar® je kontraindikován u pacientů s příznaky otravy / předávkování vitamínem D, hyperkalcémie nebo citlivosti na terokouloviz látek obsažených v přípravku.

Zkrácená informace o léčivém přípravku: Zemplar 1 mikrogram měkké tobolky • Zemplar 2 mikrogramy měkké tobolky • Složení: Paricalcitolum 1 nebo 2 µg v 1 měkké tobolce. **Indikace:** Přípravek Zemplar je indikován u dospělých a pediatrických pacientů ve věku 10 až 16 let k prevenci a léčbě sekundárního hyperparathyroidismu spojeného s chronickým onemocněním ledvin stadia 3 a 4. Přípravek Zemplar je indikován u dospělých pacientů k prevenci a léčbě sekundárního hyperparathyroidismu spojeného s chronickým onemocněním ledvin stadia 5 u pacientů, kteří podstupují hemodialýzu nebo peritoneální dialýzu. **Dávkování: Chronická renální insuficience:** Přípravek se užívá třikrát týdně každý druhý den, nebo třikrát týdně, kdy se užívá každý druhý den. **Úvodní dávka:** odvoď se podle výchozích hladin iPTH. Při hladině iPTH ≤ 500 pg/ml: 1 µg denně nebo 2 µg třikrát týdně. Při iPTH > 500 pg/ml: 2 µg denně nebo 4 µg třikrát týdně. **Titrační dávky:** vždy dle vztahu k výchozím hodnotám iPTH. 1) stejná a zvýšená hladina nebo snížení o <30%; přidat 1 µg denně nebo 2 µg třikrát týdně. 2) snížení o ≥30% až ≤60%; bez úprav dávek. 3) snížení iPTH o >60% či iPTH <60 pg/ml: snížit o 1 µg denně nebo 2 µg třikrát týdně. **Chronické renální selhání:** Přípravek se užívá třikrát týdně každý druhý den. **Úvodní dávka:** vypočte se podle výchozích hladin iPTH (v pg/ml) / 60 až do maximální úvodní dávky 32 µg. **Titrační dávky:** dle hladin iPTH a sérových hladin kalcia a fosforu. Užívá se vzorec: titrační dávka (µg) = aktuální hladina iPTH (pg/ml) / 60. Po zahájení léčby je třeba sledovat sérové hladiny kalcia a fosforu. Při hladině kalcia >11 mg/dl (2,8 mmol/l) a součin Ca x P >70 mg²/dl² (5,6 mmol²/l²) nebo iPTH ≤150 pg/ml je třeba snížit dávku o 2-4 µg oproti dávce vypočtené dle nejaktuálnějšího iPTH/60. **Pacienti po transplantaci ledviny** s chronickým onemocněním ledvin stadia 3 a 4 a sekundárním hyperparathyroidismem nebyli v klinických studiích fáze 3 studováni. počáteční dávka a algoritmus titrace dávky je stejný, jako u pacientů bez transplantace ledviny. Je třeba monitorovat sérové hladiny vápníku a fosforu. **Pediatrická populace:** Bezpečnost a účinnost přípravku Zemplar tobolky u dětí ve věku do 10 let nebyla dosud stanovena. **Chronické onemocnění ledvin, stadium 3 a 4 (pacienti ve věku od 10 do 16 let):** Úvodní dávka: Doporučená počáteční dávka tobolek paricalcitolu je 1 µg, podávaná třikrát týdně, ne častěji než jednou za dva dny. **Titrační dávky:** Následné dávkování má být individuální a založené na iPTH, sérových hladinách vápníku a fosforu tak, aby byla udržována hladina iPTH mezi 35 a 69 pg/ml (stadium 3) nebo 70 a 110 pg/ml (stadium 4). Dávka paricalcitolu může být postupně zvyšována o 1 µg každé 4 týdny, s dodržením režimu dávkování třikrát týdně. Dávka může být kdykoli snížena o 1 µg nebo může být udržována, pokud pacient dostává dávku 1 µmikrogram. Podávání paricalcitolu může být zastaveno, vyžaduje-li pacient snížení dávky při dávkování 1 mikrogram třikrát týdně, a opět zahájen, když je potřeba. Maximální dávka podávaná v klinické studii byla 7 µg v jednotlivé dávce. **Chronické onemocnění ledvin, stadium 5:** Účinnost přípravku Zemplar u dětí s CKD stadia 5 nebyla dosud stanovena. **Kontraindikace:** projevy intoxikace vitamínem D, hyperkalcémie nebo přecitlivělost na paricalcitol či jakoukoliv složku přípravku. **Zvláštní upozornění:** Nadměrná suprese PTH může vést k zvýšení hladin Ca v séru a k nízkobrotovému metabolickému kostnímu onemocnění. Během léčby je nutné pravidelně kontrolovat hladiny kalcia, fosfátů a iPTH v séru. Pokud se rozvine výrazná hyperkalcémie a pacient užívá kalciové vazbače fosfátů, je vhodné snížení jejich dávek. Chronická hyperkalcémie může být spojena s generalizovanými kalcifikacemi. U predialyzovaných pacientů může paricalcitol zvyšovat hladinu kreatininu v séru, avšak bez změny hodnot glomerulární filtrace. **Interakce:** Hyperkalcémie potencuje toxicitu digitalisu. S paricalcitolem se nesmí podávat fosfát nebo sloučeniny příbuzné vitamínu D. Pro riziko hliníkové kostní toxicity se nesmí dlouhodobě podávat s přípravky s obsahem hliníku. Vysoké dávky kalcia nebo thiazidových diuretik mohou zvyšovat riziko hyperkalcémie. Pro riziko hypermagnezémie se nesmí podávat s přípravky s obsahem hořčíku. Při současném podávání s ketokonazolem je zapotřebí opatrnosti (inhibice cytochromu P450). **Těhotenství a kojení:** Potenciální riziko u lidí není známo, proto nesmí být užíván, pokud to není nezbytně nutné. Není známo, zda je paricalcitol vylučován do lidského mateřského mléka, při podávání kojícím ženám je nutno vzít v úvahu přínos kojícímu dítěti a přínos laktujícímu ženě. **Nežádoucí účinky:** hyperkalcémie, hyperfosfatémie, zvýšení kalcio-fosfátového produktu, **méně časté:** pneumonie, hypersenzitivita, angioedém, laryngeální edém, hypoparathyroidismus, hyperkalcémie, snížení chuti k jídlu, hypokalcémie, závrať, dysgeuzie, bolest hlavy, palpitace, brnění, diskomfort, zácpa, průjem, sucho v ústech, gastrostafagální refluxní choroba, nauzea, zvracení, akné, pruritus, vyrážka, kopřivka, svalové křeče, myalgie, citlivost prsu, astenie, malátnost, periferní edém, bolest, zvýšení kreatininu v krvi, abnormální hodnoty jaterních enzymů. **Pediatrická populace:** U dětí starších 10 let je povaha bezpečnostního profilu podobná tomu, který lze pozorovat u dospělých. **Nežádoucí účinky** u pacientů léčených paricalcitolem zahrnovaly hyperkalcémie (4/47, 9 %), hyperfosfatémie (2/47, 4 %), bolest hlavy (1/47, 2 %) a nauzeu (1/47, 2 %). **Předávkování:** Předávkování může vést k hyperkalcémii, hyperkalciurii, hyperfosfatémii a nadměrné supresi PTH. Léčba spočívá ve snížení dávky přípravku až přerušení léčby, snížení příjmu kalcia a vyzesání kalciových suplementů. Paricalcitol nelze významně odstranit dialýzou. **Podmínky uchovávání:** žádné zvláštní podmínky. **Balení:** blister, 7 nebo 28 tobolek v balení. **Držitel registračního rozhodnutí:** AbbVie s.r.o., Praha, Česká republika. **Registrační čísla:** Zemplar 1 µg: 56/002/08-C, Zemplar 2 µg: 56/003/08-C. **Datum poslední revize textu:** 20.11.2019. *Všimněte si prosím změn v informacích o léčivém přípravku. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků zdravotního pojištění. **Dříve, než přípravek předepíšete, seznáme se, prosím, s úplnou informací o přípravku.** AbbVie s.r.o., Metronom Business Center, Bucharova 2817/13, 158 00 Praha 5 - Stodůlky, Tel: 233 098 111, fax: 233 098 100, www.abbvie.cz

Zkrácená informace o léčivém přípravku: Zemplar 2 mikrogramy/ml injekční roztok • Zemplar 5 mikrogramů/ml injekční roztok • Složení: Paricalcitolum 2 µg nebo 5 µg v 1 ml přípravku. **Indikace:** Prevence a léčba sekundárního hyperparathyroidismu u hemodialyzovaných pacientů s chronickým onemocněním ledvin stadia 5*. **Dávkování:** Zemplar injekční roztok je podáván centrálním žilním katetrem během hemodialýzy. **Úvodní dávka** se vypočte podle výchozích hladin iPTH: Úvodní dávka (µg) = výchozí hladina iPTH [v pg/ml] / 80 a podá se i.v. bolusem, ne častěji než obden. **Titrační dávka:** hladina iPTH stejná nebo zvýšená: zvýšení dávky o 2-4 µg, pokles iPTH o <30 %: zvýšení dávky o 2-4 µg, pokles iPTH o ≥30 %: ≤60 µg: dávka beze změn; pokles iPTH o >60 %: snížení o 2-4 µg; hladina iPTH <15,9 pmol/l (150 pg/ml): snížení o 2-4 µg. U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater není třeba úprava dávkování. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater nejsou žádné zkušenosti s podáváním. Bezpečnost a účinnost přípravku Zemplar u dětí nebyla dosud stanovena. **Kontraindikace:** Projevy intoxikace vitamínem D, hyperkalcémie nebo přecitlivělost na jakoukoli složku přípravku. **Zvláštní upozornění:** Nadměrná suprese parathormonu může mít za následek zvýšení hladin kalcia v séru a může vést k metabolickému kostnímu onemocnění. Pro dosažení potřebných fyziologických výsledků je nutné monitorování pacienta a individuální titrace dávky. Pokud dojde k rozvoji klinicky významné hyperkalcémie u pacientů užívajících vazbače fosfátů na bázi vápníku, je vhodné dávku kalciového vazbače fosfátů snížit nebo jeho podávání přerušit. Chronická hyperkalcémie může být spojena s generalizovanou cévní kalcifikací a kalcifikací jiných měkkých tkání. Fosfát nebo léčivé přípravky příbuzné vitamínu D se nesmí podávat společně s paricalcitolem vzhledem ke zvýšenému riziku hyperkalcémie a zvýšení součinu Ca x P. Toxicita digitalisu je potencována hyperkalcémií z jakékoliv příčiny, proto je při podávání digitalisu souběžně s paricalcitolem nutná opatrnost. **Interakce:** Žádné studie interakcí nebyly s paricalcitolem v injekční formě provedeny. Interakční studie zaměřená na současnou léčbu ketokonazolem a paricalcitolem byla provedena u lékové formy tobolek. Vysoké dávky přípravku s obsahem kalcia nebo thiazidových diuretik mohou zvyšovat riziko hyperkalcémie. Přípravky s obsahem hliníku (např. antacida, léky vázající fosfáty) se nesmí dlouhodobě podávat s léčivými přípravky s obsahem vitamínu D, protože se mohou vyskytnout hypermagnezémie. Při současném podávání s ketokonazolem a digitalisem je zapotřebí opatrnosti. **Těhotenství a kojení:** Údaje o podávání paricalcitolu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu. Podávání přípravku Zemplar se v těhotenství a u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje. Není známo, zda se paricalcitol/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvířat prokázaly vylučování paricalcitolu/metabolitů do mléka. Riziko pro kojence novorozence/děti nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojící pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení, nebo ukončit/přerušit podávání přípravku Zemplar. Studie na zvířatech neukázaly žádný vliv paricalcitolu na fertilitu. **Nežádoucí účinky:** **Časté:** bolest hlavy, dysgeuzie, pruritus, hypoparathyroidismus, hyperkalcémie, hyperfosfatémie. **Předávkování:** Předávkování může vést k hyperkalcémii, hyperkalciurii, hyperfosfatémii a nadměrné supresi PTH. Léčba spočívá ve snížení dávky přípravku až přerušení léčby, snížení příjmu kalcia a vyzesání kalciových suplementů. Paricalcitol nelze významně odstranit dialýzou. **Podmínky uchovávání:** žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Balení:** Zemplar 2 µg/ml: 5 injekčních lahviček po 1 ml. Zemplar 5 µg/ml: 5 injekčních lahviček po 1 ml nebo po 2 ml. **Držitel registračního rozhodnutí:** AbbVie s.r.o., Praha, Česká republika. **Registrační čísla:** 56/391/10-C a 56/198/04-C. **Datum poslední revize textu:** 29. 6. 2020. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků zdravotního pojištění. **Dříve, než přípravek předepíšete, seznáme se, prosím, s úplnou informací o přípravku.** *Všimněte si, prosím, změn v informacích o léčivém přípravku. AbbVie s.r.o., Metronom Business Center, Bucharova 2817/13, 158 00 Praha 5. Tel: 233 098 111, fax: 233 098 100, www.abbvie.cz

REFERENCE: 1. Al-Baag F, Yadav P, Al-Rifai A. Paricalcitol in secondary hyperparathyroidism and the survival benefit in patients with chronic kidney disease. 2011 Journal of Renal Care 37(2), 75-79. 2. SPC ZEMPLAR® (paricalcitol) tobolky, datum poslední revize textu 20. 11. 2019. 3. SPC ZEMPLAR® (paricalcitol) injekční roztok, datum poslední revize textu 29. 6. 2020. 4. Lund R, Andress D, Arndahl M, Williams L, Heaney R. Differential Effects of Paricalcitol and Calcitriol on Intestinal Calcium Absorption in Hemodialysis Patients. Am J Nephrol 2010;31:165-170.

AbbVie s.r.o., Metronom Business Center
Bucharova 2817/13, 158 00 Praha 5
tel.: 233 098 111, fax: 233 098 100
www.abbvie.cz

abbvie

Nízká porodní hmotnost, prematurita a chronické onemocnění ledvin

MUDr. Patrik Konopásek; doc. MUDr. Jakub Zieg, Ph.D.; prof. MUDr. Jan Janda, CSc.

Pediatrická klinika 2. LF UK a FN v Motole

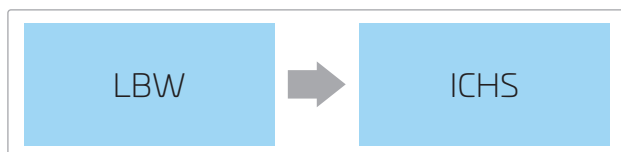
SOUHRN

Pokroky v péči o novorozence v posledních desetiletích vedly k významnému poklesu novorozenecké mortality. Zároveň se však rodí více dětí se zkrácenou dobou gestace a nízkou porodní hmotností. Prematurita je ale spojena s časnými komplikacemi po porodu (nekrotizující enterokolitida, retinopatie nedonošených a další). Již před několika desítkami let byla popsána asociace mezi nízkou porodní hmotností a vznikem metabolického syndromu, hypertenze, chronického onemocnění ledvin, osteoporózou a kardiovaskulárními komplikacemi v pozdějším věku. Tato onemocnění se objevují u dospělých s nízkou porodní hmotností významně častěji než u jedinců s normální porodní hmotností. Některé práce se věnují studiu toho, jaký vliv má prematurita na kardiovaskulární systém již v dětském věku. Cílem tohoto sdělení je seznámit čtenáře s pozdními riziky nízké porodní hmotnosti, a především upozornit na nutnost časného sledování pacientů s rizikovou perinatální anamnézou.

KLÍČOVÁ SLOVA: hypertenze – chronické onemocnění ledvin – nízká porodní hmotnost

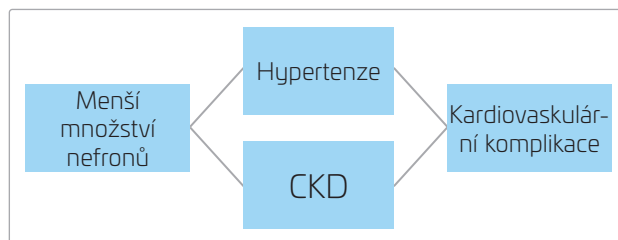
Úvod

Na konci minulého století Barker a spol. upozornili na možnou souvislost mezi nízkou porodní hmotností (low birth weight, LBW) vzniklou v důsledku působení vnějších vlivů a zvýšeným rizikem vzniku ischemické choroby srdeční v dospělosti (**obr. 1**). Tímto dali základ teorii časného původu zdraví a nemoci, dle které mohou mít četná onemocnění v dospělosti původ v období časného dětství a intrauterinního vývoje (Developmental Origins of Health and Disease, DOHaD).^{1,2} Ve stejné době Brenner a spol. vyslovili hypotézu, podle níž je snížené množství nefronů u novorozenců rizikovým faktorem pro pozdější manifestaci hypertenze (HT) (pro nedostatečnou exkreci sodíku při snížené filtrační ploše) a rozvoj chronického onemocnění ledvin (CKD), jehož etiologii vysvětlili kompenzatorní hyperfiltrací nižšího počtu nefronů s jejich



OBR. 1 Teorie Barkera a spol.

ICHS – ischemická choroba srdeční; LBW (low birth weight) – nízká porodní hmotnost.

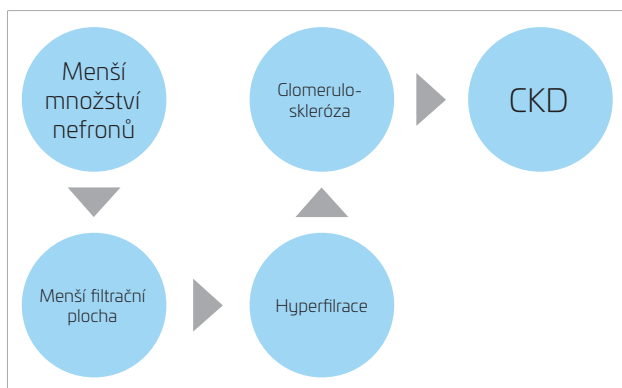


OBR. 2 Teorie Brennera a spol.

CKD – chronické onemocnění ledvin.

postupným poškozením a následným poklesem funkce ledvin (**obr. 2 a 3**).^{3,4} Právě u pacientů s LBW se později prokázala nepřímá úměra mezi porodní hmotností a celkovým množstvím nefronů (**obr. 4**).^{5,6}

Následovala celá řada studií zabývajících se touto problematikou a dnes již lze považovat LBW a prematuritu za významné rizikové faktory rozvoje HT, CKD, diabetu 2. typu a kardiovaskulárních onemocnění.^{7–10} Tento přehledový článek přináší shrnutí současného poznání o dlouhodobých komplikacích prematurity se zaměřením na onemocnění ledvin. Cílem našeho sdělení je také vysvětlit patofyziologie rozvoje CKD a hypertenze na základě současných vědeckých poznatků.



OBR. 3 Mechanismus rozvoje CKD v důsledku nízkého počtu nefronů.

CKD – chronické onemocnění ledvin.

Nízká porodní hmotnost, prematurita a celkový počet nefronů

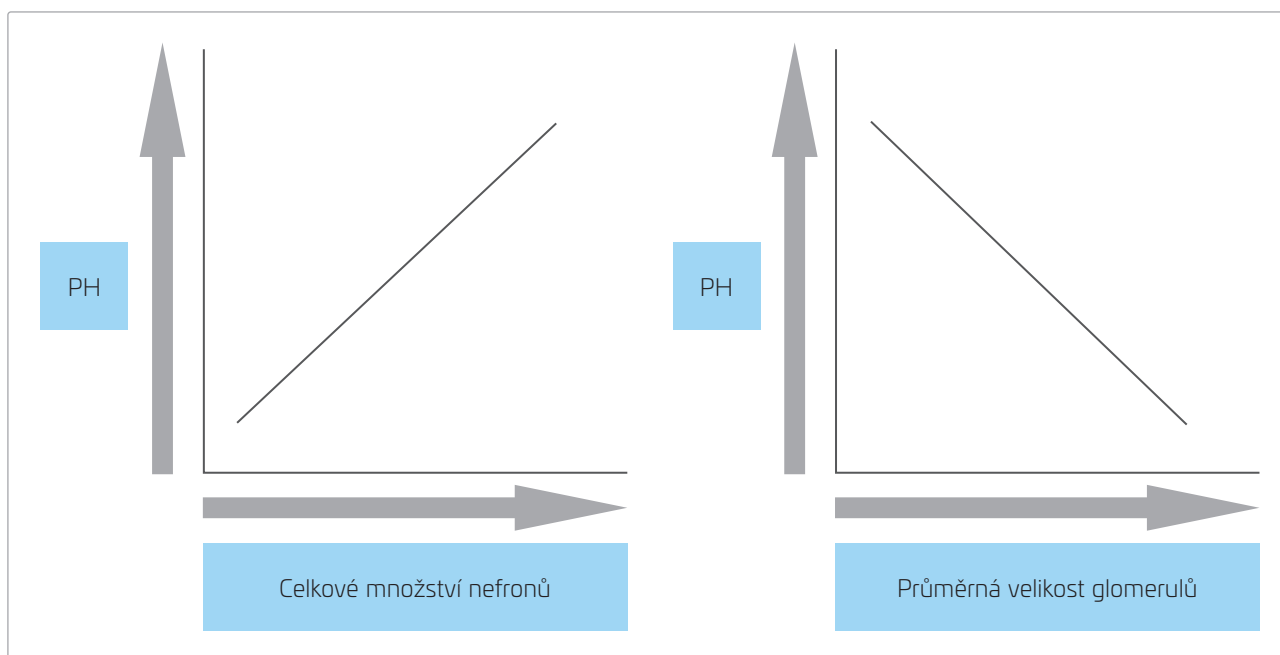
Celkový počet nefronů každého jedince je značně variabilní a pohybuje se od 210 000 do 2 700 000.^{9,11,12} To je nejspíše dáno kombinací vrozeného množství nefronů a následnou postnatální ztrátou v průběhu života.^{7,11} Až 60 % nefronů vzniká intrauterinně ve třetím trimestru, přičemž vývoj ledvin je ukončen ve 36. týdnu těhotenství. Nefrogenese je tedy ukončena již prenatálně,^{9,13,14} u předčasně narozených dětí může pokračovat až 40 dní po porodu.¹⁵ Postnatální tvorba nefronů je ale u těchto dětí nedokonalá se vznikem abnormálních glomerulů a může být dále alterována akutním poškozením ledvin (acute kidney injury, AKI) v novorozeneckém věku.^{15,16} Několik studií pak prokázalo u dětí s LBW přímou úměru mezi celkovým počtem nefronů

a porodní hmotností a nepřímou úměru mezi porodní hmotností a průměrnou velikostí glomerulů (obr. 4).^{5,6}

Nyní tedy víme, že u novorozenců předčasně narozených, s LBW i hypotrofií (small for gestational age, SGA) je množství nefronů nižší ve srovnání s normotrofickými novorozenci narozenými v termínu.⁷ Je však třeba zdůraznit, že existují i další faktory, které mohou vést k redukci počtu nefronů (např. genetické faktory, zdraví matky a nutrice).¹⁷

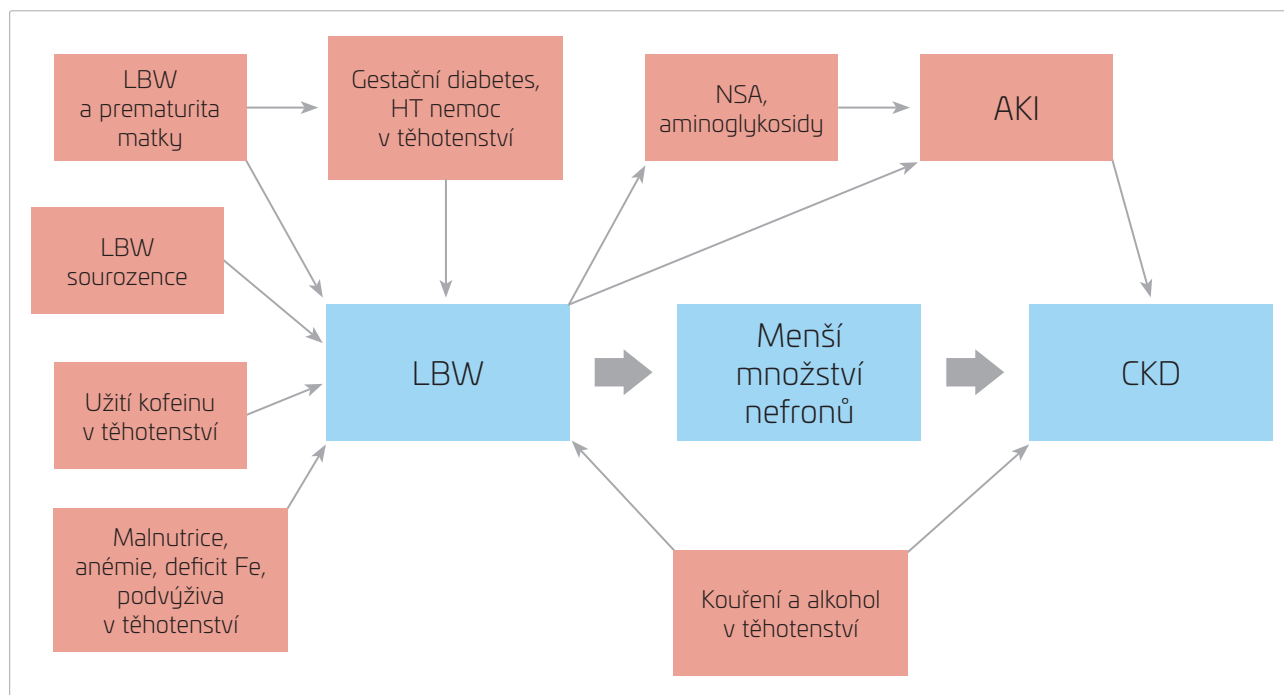
Nízká porodní hmotnost, prematurita a perinatální vlivy

Děti narozené s LBW jsou častěji vystaveny po porodu hypoxii, hyperoxii, AKI, nedostatečné intrauterinní/extrauterinní výživě, případně účinkům nefrotoxických léků či medikaci asociované se vznikem nefrokalcinózy.^{18,19} Nízká porodní hmotnost, prematurita, nízký počet nefronů, závažný klinický stav a nefrotoxická léčba (např. aminoglykosidy, nesteroidní antiflogistika) jsou důležitými rizikovými faktory pro rozvoj AKI.^{8,9,20–23} U 12–40 % dětí předčasně narozených se manifestuje AKI a riziko stoupá s mírou prematurity.^{24,25} Tito pacienti mají vysokou mortalitu a zvýšené riziko pozdního rozvoje CKD.^{26–29} Přesný mechanismus rozvoje CKD u pacientů po prodělaném AKI není zcela jasný. Nejspíše vzniká trvalé poškození části nefronů s následnou redukcí funkční renální masy. Další diskutovanou variantou je rozvoj AKI u již rizikových pacientů s nízkým počtem nefronů, kteří byli predisponováni k rozvoji CKD.⁹ Velká část pacientů, kteří prodělali AKI v novorozeneckém věku, nemá detailní informace o prenatální a perinatální anamnéze ve své lékařské dokumentaci, a nejsou proto dále sledováni stran možného rozvoje CKD.²⁵



OBR. 4 Vztah mezi PH a množstvím nefronů a velikostí glomerulů.

PH – porodní hmotnost.



OBR. 5 LBW, perinatální vlivy a zdraví matky.

AKI – akutní poškození ledvin; CKD – chronické onemocnění ledvin; Fe – železo; HT – hypertenze; LBW (low birth weight) – nízká porodní hmotnost; NSA – nesteroidní antiflogistika.

Vliv nutriční a zdraví matky na fetální programování

Adekvátní výživa v graviditě je důležitá pro nekomplikovaný průběh těhotenství a normální vývoj ledvin plodu.³⁰ Podváha těhotné ženy, malnutrice, deficit železa a anémie během gravidity představují rizikové faktory pro LBW.^{31,32} Dostatečný energetický příjem, suplementace železa, vápníku, jodu, zinku a mikronutrientů u těhotných žen redukuje riziko prematurity a LBW, má tedy i významný vliv na prevenci rozvoje CKD.^{31,33} Ve studiích se zvířecími modely vedl deficit vitamínu A u matek k redukci množství nefronů jejich dětí, naopak jeho suplementace byla spojena se zvýšením množství nefronů.³⁴

Ženy, kterým se narodilo dítě předčasně, mají vyšší pravděpodobnost dalšího porodu před termínem i přes snížení identifikovatelných rizik.⁸ Zajímavé také je, že osobní anamnéza prematurity či LBW u matek je rizikovým faktorem pro LBW a prematuritu jejich dětí, míra rizika je nepřímě úměrná matčině gestačnímu věku a jedná se o faktor nezávislý na socioekonomické situaci.^{35–38} Přesná příčina tohoto jevu není jasná, pravděpodobně se nebude jednat primárně o vliv genetický, protože podobná spojitost nebyla zjištěna mezi otci narozenými s LBW a jejich dětmi.³⁵ Prematurita matek predisponuje také k rozvoji gestačního diabetu a hypertenzní nemoci v těhotenství (včetně preeklampsie a eklampsie), které jsou dále spojeny s LBW a prematuritou.^{37–39}

Dalším rizikovým faktorem LBW je nadměrný příjem kofeinu v průběhu těhotenství, přičemž riziko je přímo úměrné dávce.^{40,41} Obdobně i užívání alkoholu a tabáku vede k dřívějšímu porodu a LBW i k abnormálnímu vývoji

ledvin. U alkoholu byl tento efekt nejvýznamnější při jeho konzumaci v prvním trimestru těhotenství. U dětí, jejichž matky kouřily v době těhotenství, bylo zjištěno zvýšené riziko rozvoje CKD a HT (obr. 5).^{42–47}

Celkový počet nefronů a riziko rozvoje chronického onemocnění ledvin a hypertenze

Brennerova hypotéza vysvětluje vyšší výskyt CKD a HT u pacientů s vrozeným sníženým počtem nefronů, např. solitární, hypo-/dysplastická ledvina, oligomeganefronie.^{7,48–51} Obdobně je i zvýšené riziko CKD a HT popsáno u dětí se získanou solitární ledvinou po ztrátě kontralaterální ledviny.⁵² V rozporu s touto teorií je však situace dárců ledvin, kteří tvoří velmi specifickou skupinu populace se získanou 50% redukcí nefronů. U těchto pacientů bylo prokázáno pouze minimálně zvýšené riziko rozvoje CKD v souvislosti s dárčovstvím. Dle současných poznatků není dárčovství ledviny považováno za rizikový faktor rozvoje hypertenze, nicméně některé studie poukazují na možné riziko u vybraných skupin dárců (hispánský a afroamerický původ, obezita, vyšší věk).^{53,54} U zvířecích modelů byla ztráta jedné ledviny v průběhu intrauterinního vývoje nebo časné po porodu spojena s pozdějším výskytem HT a postižením ledvin, které se ale neprokázalo u zvířat nefrektomovaných v dospělosti.^{55–57} Myši s redukovaným množstvím nefronů jsou navíc méně odolné vůči postnatálním inzultům, jako je unilaterální obstrukce.⁵⁸ Zdá se tedy, že pro rozvoj HT a CKD u pacientů s nižším množstvím nefronů je důležitý moment v průběhu jejich života, kdy k této redukci dojde, a její příčina.

Nízká porodní hmotnost, prematurita a chronické onemocnění ledvin

Od konce devadesátých let proběhlo velké množství studií zabývajících se vlivem prematurity, LBW a SGA na vznik CKD. Většina těchto studií byla zaměřena především na LBW.^{7–10,17,58,59}

Dle metaanalýzy 31 studií z roku 2009 mají jedinci s LBW o 70 % vyšší riziko rozvoje CKD.¹⁰ Rozsáhlá norská studie z roku 2008 zahrnující více než dva miliony účastníků prokázala o 70 % vyšší riziko rozvoje terminálního selhání ledvin (end stage renal disease, ESRD) u jedinců narozených s LBW, přitom SGA představuje dle této studie další a méně významný rizikový faktor.⁶⁰ Další studie norských vědců z roku 2016 taktéž popsala LBW i SGA jako rizikové faktory rozvoje ESRD. Ty jsou nezávislé na familiárních, genetických faktorech či na vlivech vnějšího prostředí, a navíc anamnéza SGA byla identifikována jako více riziková než LBW u jedinců ve věku 18–42 let.⁶¹ Výraznou spojitost mezi gestačním věkem a rozvojem CKD prokázala studie provedená ve Švédsku v roce 2019 u dětí a dospělých ve věku do 43 let. Dle závěrů této studie byla prematurita spojena s dvojnásobným rizikem rozvoje CKD, v případě extrémní prematurity bylo toto riziko dokonce trojnásobné. Závislost na genetických faktorech a působení vnějšího prostředí se zdály být minimální.⁶² K obdobným závěrům dospěli i finští výzkumníci v rámci studie provedené v roce 2017.⁶³

Důležitou otázkou zůstává, zdali se může LBW projevit na funkci ledvin již v dětském věku. Vyšší výskyt CKD a HT v souvislosti s LBW byl popsán v adolescentním věku a u mladých dospělých.^{64–67} Dle studie na dvojčatech je LBW spojena s poklesem glomerulární filtrace u mladých dospělých, přičemž mateřské a genetické faktory se jeví jako málo

významné.⁶⁸ Další práce prokázaly silnou asociaci mezi LBW, prematuritou a CKD v pediatrické populaci.^{69,70} U dětí narozených s extrémně nízkou porodní hmotností (extremely low birth weight, ELBW) byla zjištěna nižší glomerulární filtrace a vyšší riziko rozvoje HT již ve věku 11 let.^{18,71–73} Nižší glomerulární filtrace byla popsána i u devítiletých dětí narozených s LBW a u sedmiletých dětí narozených s ELBW.^{74,75} Pozoruhodné je, že dle provedených studií lze již ve třech letech života potvrdit nižší glomerulární filtraci a četnější výskyt proteinurie u dětí s LBW.^{76,77} V jedné studii byla prokázána hyperfiltrace již v prvním roce života u dětí narozených s velmi nízkou porodní hmotností (very low birth weight, VLBW), stejná kohorta pak měla ve třech letech nižší glomerulární filtraci ve srovnání s kontrolní skupinou.⁷⁷

Několik studií nepotvrdilo spojitost mezi LBW a možným rozvojem CKD, byly však limitovány nízkým počtem pacientů.^{78–80}

Nízká porodní hmotnost a velikost ledvin

Počet nefronů zřejmě koreluje s celkovým objemem ledvin v raném dětství.⁷ Dle metaanalýzy šesti studií toto však neplatí v dospělé populaci.⁸¹ Vysvětlením může být větší množství vlivů podílejících se na velikosti ledvin, jako jsou hypertrofie a ztráta nefronů s rostoucím věkem a index tělesné hmotnosti (BMI).⁷

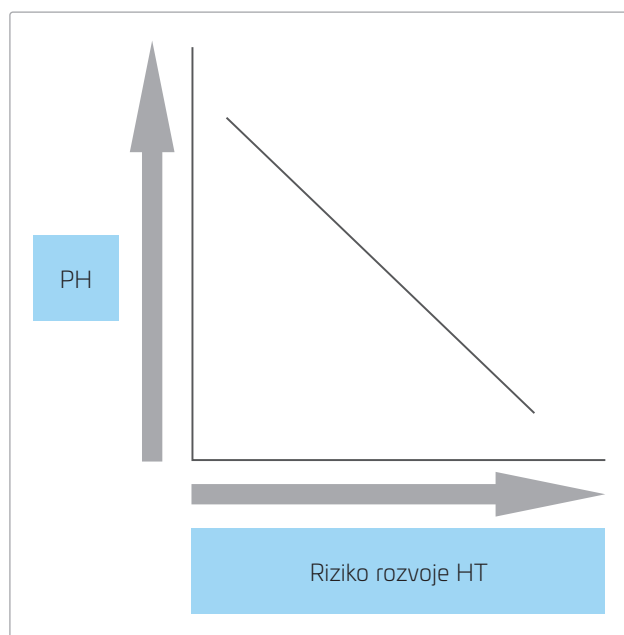
Předčasně narozené děti mají postnatálně v 38. gestačním týdnu (tzn. o. den života korigovaného věku) menší objem ledviny oproti dětem narozeným v termínu.⁸² Menší ledviny korigované vzhledem k tělesnému povrchu (body surface area, BSA) prokázalo více studií, a to jak v dětském věku, tak i u mladých dospělých s anamnézou LBW a prematurity.^{18,67,73,74,83–86} Také u jedinců s SGA byla popsána významná redukce velikosti ledvin s následným porušeným růstem ledviny postnatálně.⁸⁷

Nízká porodní hmotnost, prematurita a hypertenze

Prematurita, LBW a urychlení růstu v prvním roce života jsou rizikovými faktory rozvoje HT v dospělém věku, což bylo potvrzeno dvěma metaanalýzami. Mezi LBW a rizikem HT je pak nepřímá úměra (**obr. 6**).^{88–90} S tímto závěrem je ve shodě taktéž metaanalýza studií jedinců s anamnézou VLBW a prematurity i studie u mladých dospělých.^{91,92} Zdá se, že toto riziko je nezávislé na prenatálních a perinatálních vlivech kromě mateřské eklampsie.⁹³

Riziko HT je prokázáno v adolescenci a dětském věku u jedinců s anamnézou prematurity, LBW a postnatálního urychlení růstu.^{64,71,73,94–100} Vyšší krevní tlak oproti kontrolní skupině lze pozorovat u dětí z prematurity již v raném dětství.¹⁰¹ Obdobně ve věku od jednoho roku do tří let byl u dětí s anamnézou VLBW v porovnání s dětmi narozenými s normální hmotností zjištěn vyšší krevní tlak, který byl ale ještě v rámci referenčních mezí.^{77,102}

Jedinci s primární HT, kteří zemřeli při autonehodě, měli signifikantně nižší množství nefronů a větší glomeruly oproti normotenzním kontrolám.¹⁰³ Zdá se tedy, že na rozvoji hyper-



OBR. 6 Vztah mezi LBW a rizikem rozvoje hypertenze.

LBW (low birth weight) – nízká porodní hmotnost; PH – porodní hmotnost; HT – hypertenze.

TAB. 1 Kritéria CKD (aspoň jedno z kritérií přítomno déle než tři měsíce)

Markery ledvinového poškození (jeden nebo více) bez ohledu na GFR	Albuminurie Abnormality v močovém sedimentu Elektrolytové nebo jiné abnormality v důsledku tubulární léze Abnormality v histologii ledviny Strukturální abnormality ledvin detekované zobrazovací metodou Transplantovaná ledvina
Snížená glomerulární filtrace (GFR)	GFR < 60 ml/min/1,73 m ² (CKD 3.–5. stupně)

CKD – chronické onemocnění ledvin.

Převzato z KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease, Jan 2013

TAB. 2 Klasifikace novorozence dle hmotnosti

Pojem	Zkratka	Definovaná hmotnost v g
Normální porodní hmotnost	NBW	2 500–4 000
Nízká porodní hmotnost	LBW	1 500–2 499
Velmi nízká porodní hmotnost	VLBW	1 000–1 499
Extrémně nízká porodní hmotnost	ELBW	< 1 000

Převzato z Lebl J, et al., Klinická pediatrie, 2012.

tenze u lidí narozených s LBW se podílí právě redukce masы nefronů. Vzhledem k možnému efektu intrauterinní restrikce růstu se lze domnívat, že faktorů podílejících se na rozvoji HT v souvislosti s LBW a prematuritou bude zřejmě více.¹⁰⁴

Závěr

Od prvních publikací Barkera a Brennera uplynulo 30 let a dnes již existují přesvědčivá data o nepříznivém vlivu zkrácené gestace a LBW na zdraví. LBW má relativně vysokou incidenci, nižší množství nefronů spojené s LBW tak predisponuje dnes již významnou část populace k rozvoji HT a CKD, které pak vedou ke kardiovaskulárním komplikacím nezávisle na vlivech vnějšího prostředí, genetických a familiárních faktorech. Kardiovaskulární komplikace jsou hlavní příčinou mortality ve vyspělých zemích. Nevěnování dostatečné pozornosti problematice následků LBW tak může mít zásadní negativní vliv na veřejné zdraví. Je potřeba, aby tuto skutečnost vzali na vědomí jak praktičtí lékaři pro děti a dorost, tak praktičtí lékaři pro dospělé a nefrologové, a mohli tak časně zahájit prevenci, edukaci a eventuální terapii s cílem snížit rizika vzniku kardiovaskulárních komplikací. Preventivní vyšetření moči a krevního tlaku u jedinců rizikové skupiny je technicky

TAB. 3 Klasifikace novorozence dle gestačního věku

Pojem	Definice
Donošený novorozenec	Narozený mezi 37. a 42. týdnem těhotenství
Nedonošený novorozenec = prematurita	Narozený před ukončeným 37. týdnem těhotenství

Převzato z Lebl J, et al., Klinická pediatrie, 2012.

i finančně nenáročné a může pozitivně ovlivnit prognózu významné části populace.

Definice pojmů

Chronické onemocnění ledvin představuje dle KDIGO funkční nebo strukturální abnormalitu ledvin, jež je přítomna alespoň tři měsíce a ovlivňuje zdraví jedince. Kritéria CKD popisuje **tabulka 1**.

Klasifikace novorozence dle porodní hmotnosti shrnuje **tabulka 2**, dle gestačního věku **tabulka 3**.

Nejednotná je v literatuře definice hypotrofického novorozence (SGA). Z názvu je jasné, že se jedná o novorozence, který je malý vzhledem ke gestačnímu věku. Slovo „malý“ je však často různě definováno, buď hmotností, délkou, či obvodem hlavičky, nebo těmito parametry dohromady s hodnotami pod 3., 5. nebo 10. percentilem. Světová zdravotnická organizace doporučila v roce 1995 definovat děti s hmotností pod 10. percentilem jako SGA. Dle mezinárodního konsenzu z roku 2007 reprezentovaného sedmi pediatrickými endokrinologickými společnostmi je SGA definován jako novorozenec s hmotností a/nebo výškou pod dvěma směrodatnými odchylkami pro daný gestační věk a pohlaví. Nejednotnost definice může vést k různým interpretacím výsledků jednotlivých studií.¹⁰⁵

LITERATURA

1. Barker DJ, Osmond C, Winter PD, et al. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet* 1989;334:577–580.
2. Barker DJ. The fetal and infant origins of adult disease. *BMJ* 1990;301:1111.
3. Brenner BM, Garcia DL, Anderson S. Glomeruli and Blood Pressure: Less of One, More the Other? *Am J Hypertens* 1988;1(4 Pt 1):335–347.
4. Brenner BM, Barry M, Anderson S. The Interrelationships Among Filtration Surface Area, Blood Pressure, and Chronic Renal Disease. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992;19:1–7.
5. Hughson M, Farris AB, Douglas-Denton RN, et al. Glomerular number and size in autopsy kidneys: The relationship to birth weight. *Kidney Int* 2003;63:2113–2122.
6. Mañalich R, Reyes L, Herrera M, et al. Relationship between weight at birth and the number and size of renal glomeruli in humans: A histomorphometric study. *Kidney Int* 2000;58:770–773.
7. Luyckx VA, Brenner BM. Clinical consequences of developmental programming of low nephron number. *The Anatomical Record* 2019.

- DOI: 10.1002/ar.24270. ISSN 1932-8486. Dostupné z: <https://online-library.wiley.com/doi/abs/10.1002/ar.24270>
8. Luyckx VA. Preterm Birth and its Impact on Renal Health. *Semin Nephrol* 2017;37:311–319.
 9. Low Birth Weight and Nephron Number Working Group. The Impact of Kidney Development on the Life Course: A Consensus Document for Action. *Nephron* 2017;136:3–49.
 10. White SL, Perkovic V, Cass A, et al. Is Low Birth Weight an Antecedent of CKD in Later Life? A Systematic Review of Observational Studies. *Am J Kidney Dis* 2009;54:248–261.
 11. Bertrám JF, Douglas-Denton RN, Diouf B, et al. Human nephron number: implications for health and disease. *Pediatr Nephrol* 2011;26:1529–1533.
 12. Puellas VG, Hoy WE, Hughson MD, et al. Glomerular number and size variability and risk for kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2011;20:7–15.
 13. Hoy WE, Hughson M, Bertrám JF, et al. Nephron Number, Hypertension, Renal Disease, and Renal Failure. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2557–2564.
 14. Faa G, Gerosa C, Fanni D, et al. Morphogenesis and molecular mechanisms involved in human kidney development. *J Cel Physiol* 2012;227:1257–1268.
 15. Rodríguez MM, Gómez AH, Abitbol CL, et al. Histomorphometric Analysis of Postnatal Glomerulogenesis in Extremely Preterm Infants. *Pediatr Dev Pathol* 2004;7:17–25.
 16. Sutherland MR, Gubhaju L, Moore L, et al. Accelerated Maturation and Abnormal Morphology in the Preterm Neonatal Kidney. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:1365–1374.
 17. Luzckx VA, Bertrám JF, Brenner BM, et al. Effect of fetal and child health on kidney development and long-term risk of hypertension and kidney disease. *Lancet* 2013;382:273–283.
 18. Starzec K, Klimek M, Grudziński A, et al. Longitudinal assessment of renal size and function in extremely low birth weight children at 7 and 11 years of age. *Pediatr Nephrol* 2016;31:2119–2126.
 19. Iacobelli SS, Loprieno S, Bonsante F, et al. Renal Function in Early Childhood in Very Low Birthweight Infants. *Am J Perinatol* 2007;24:587–592.
 20. Rhone ET, Carmody BJ, Swanson JR, Charlton JR. Nephrotoxic medication exposure in very low birth weight infants. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014;27:1485–1490.
 21. Pannu N, Nadim MK. An overview of drug-induced acute kidney injury. *Crit Care Med* 2008;36:216–223.
 22. Misurac JM, Knoderer CA, Leiser JD, et al. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Are an Important Cause of Acute Kidney Injury in Children. *J Pediatr* 2013;162:1153–1159.
 23. Hui-Stickle S, Brewer ED, Goldstein SL. Pediatric ARF epidemiology at a tertiary care center from 1999 to 2001. *Am J Kidney Dis* 2005;45:96–101.
 24. Selewski DT, Charlton JR, Jetton JG, et al. Neonatal Acute Kidney Injury. *Pediatrics* 2015;136:463–473.
 25. Carmody BJ, Swanson JR, Rhone ET, Charlton JR. Recognition and Reporting of AKI in Very Low Birth Weight Infants. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:2036–2043.
 26. Mamme C, Al Abbas A, Skippen P, et al. Long-term Risk of CKD in Children Surviving Episodes of Acute Kidney Injury in the Intensive Care Unit: A Prospective Cohort Study. *Am J Kidney Dis* 2012;59:523–530.
 27. Viaud M, Llanos B, Harambat J. Renal outcome in long-term survivors from severe acute kidney injury in childhood. *Pediatr Nephrol* 2012;27:151–152.
 28. Bruel A, Rozé JC, Quere MP, et al. Renal outcome in children born preterm with neonatal acute renal failure: IRENEO – a prospective controlled study. *Pediatr Nephrol* 2016;31:2365–2373.
 29. Askenazi DJ, Feig DI, Graham NM, et al. 3–5 year longitudinal follow-up of pediatric patients after acute renal failure. *Kidney Int* 2006;69:184–189.
 30. Luyckx VA, Brenner BM. Birth weight, malnutrition and kidney-associated outcomes – a global concern. *Nat Rev Nephrol* 2015;11:135–149.
 31. Black RE, Victora CG, Walker SP, et al. Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries. *Lancet* 2013;382:427–451.
 32. Bryce J, Coitinho D, Darnton-Hill I, et al. Maternal and child undernutrition: effective action at national level. *Lancet* 2008;371:510–526.
 33. Bhutta ZA, Das JK, Bahl R, et al. Can available interventions end preventable deaths in mothers, newborn babies, and stillbirths, and at what cost? *Lancet* 2014;384:347–370.
 34. Merlet-Bénichou C, Vilar J, Lelièvre-Pégorier M, Gilbert T. Role of retinoids in renal development: pathophysiological implication. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1999;8:39–43.
 35. Wilcox AJ, Skjaerven R, Lie RT. Familial Patterns of Preterm Delivery: Maternal and Fetal Contributions. *Am J Epidemiol* 2008;167:474–479.
 36. Collins JW, Rankin KM, David RJ. Low Birth Weight Across Generations: The Effect of Economic Environment. *Matern Child Health J* 2011;15:438–445.
 37. Á Rogvi R, Forman JL, Damm P, et al. Women Born Preterm or with Inappropriate Weight for Gestational Age Are at Risk of Subsequent Gestational Diabetes and Pre-Eclampsia. *PLoS ONE* 2012;7:e34001.
 38. Boivin A, Luo ZC, Audibert F, et al. Risk for Preterm and Very Preterm Delivery in Women Who Were Born Preterm. *Obstet Gynecol* 2015;125:1177–1184.
 39. Bilano VL, Ota E, Ganchimeg T, et al. Risk Factors of Pre-Eclampsia/Eclampsia and Its Adverse Outcomes in Low- and Middle-Income Countries: A WHO Secondary Analysis. *PLoS ONE* 2014;9:e91198.
 40. Sengpiel V, Elind E, Bacelis J, et al. Maternal caffeine intake during pregnancy is associated with birth weight but not with gestational length: results from a large prospective observational cohort study. *BMC Med* 2013;11:42.
 41. Chen LW, Wu Y, Neelakantan N, et al. Maternal caffeine intake during pregnancy is associated with risk of low birth weight: a systematic review and dose-response meta-analysis. *BMC Med* 2014;12:174.
 42. Nykjaer C, Alwan NA, Greenwood DC, et al. Maternal alcohol intake prior to and during pregnancy and risk of adverse birth outcomes: evidence from a British cohort. *J Epidemiol Community Health* 2014;68:542–549.
 43. Caputo C, Wood E, Jabbour L. Impact of fetal alcohol exposure on body systems: A systematic review. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2016;108:174–180.
 44. Cnattingius S, Granath F, Petersson G, Harlow BL. The Influence of Gestational Age and Smoking Habits on the Risk of Subsequent Preterm Deliveries. *N Engl J Med* 1999;341:943–948.
 45. Kooijman MN, Akker H, Franco OH, et al. Fetal Smoke Exposure and Kidney Outcomes in School-Aged Children. *Am J Kidney Dis* 2015;66:412–420.
 46. Al-Odat I, Chen H, Chan YL, et al. The Impact of Maternal Cigarette Smoke Exposure in a Rodent Model on Renal Development in the Offspring. *PLoS ONE* 2014;9:e103443.
 47. Högborg L, Snattingius S, Lundholm C, et al. Effects of maternal smoking during pregnancy on offspring blood pressure in late adolescence. *J Hypertens* 2012;30:693–699.
 48. Schreuder MF, Langemeijer ME, Bökenkamp A, et al. Hypertension and microalbuminuria in children with congenital solitary kidneys. *J Paediatr Child Health* 2008;44:363–368.
 49. Bhatena DB, Julian BA, McMorrow GR, Baehler RW. Focal Sclerosis of Hypertrophied Glomeruli in Solitary Functioning Kidneys of Humans. *Am J Kidney Dis* 1985;5:226–232.
 50. Argueso LR, Ritchey ML, Boyle ET, et al. Prognosis of patients with unilateral renal agenesis. *Pediatr Nephrol* 1992;6:412–416.
 51. Wikstad I, Celsi G, Larsson L, et al. Kidney function in adults born with unilateral renal agenesis or nephrectomized in childhood. *Pediatr Nephrol* 1988;2:177–182.
 52. Abou Jaoude P, Dubourg L, Bacchetta J, et al. Congenital versus acquired solitary kidney: is the difference relevant? *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:2188–2194.
 53. Lentine KL, Lam NN, Seteb DK. Risks of Living Kidney Donation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019;14:597–608.
 54. Rastogi A, Yuan S, Arman F, et al. Blood Pressure and Living Kidney Donors. *Transplant Direct* 2019;5:488.
 55. Wang X, Johnson AC, Sasser JM, et al. Spontaneous one-kidney rats are more susceptible to develop hypertension by DOCA-NaCl and subsequent kidney injury compared with uninephrectomized rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2016;310:F1054–F1064.
 56. Singh RR, Denton KM, Bertram J, et al. Development of cardiovascular disease due to renal insufficiency in male sheep following fetal unilateral nephrectomy. *J Hypertens* 2009;27:386–396.
 57. Woods LL, Weeks DA, Rasch R. Hypertension After Neonatal Uninephrectomy in Rats Precedes Glomerular Damage. *Hypertension* 2001;38:337–342.

58. Franco MCP, Oliveira V, Ponzio B, et al. Influence of Birth Weight on the Renal Development and Kidney Diseases in Adulthood: Experimental and Clinical Evidence. *Int J Nephrol* 2012;2012:1–5.
59. Xu R, Zuo L. Low birthweight and chronic kidney disease. *Nephrology* 2010;15:18–22.
60. Vikse BE, Irgens LM, Leivestad T, et al. Low Birth Weight Increases Risk for End-Stage Renal Disease. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:151–157.
61. Ruggajo P, Skrunes R, Svarstad E, et al. Familial Factors, Low Birth Weight, and Development of ESRD: A Nationwide Registry Study. *Am J Kidney Dis* 2016;67:601–608.
62. Crump C, Sundquist J, Winkleby MA, Sundquist K. Preterm birth and risk of chronic kidney disease from childhood into mid-adulthood: national cohort study. *BMJ* 2019;365:1346.
63. Eriksson JG, Salonen MK, Kajantie E, et al. Prenatal Growth and CKD in Older Adults: Longitudinal Findings From the Helsinki Birth Cohort Study, 1924–1944. *Am J Kidney Dis* 2018;71:20–26.
64. Khalsa DDK, Beydoun HA, Carmody JB. Prevalence of chronic kidney disease risk factors among low birth weight adolescents. *Pediatr Nephrol* 2016;31:1509–1516.
65. Murai-Takeda A, Kanda T, Azegami T, et al. Low birth weight is associated with decline in renal function in Japanese male and female adolescents. *Clin Exp Nephrol* 2019;23:1364–1372.
66. Keijzer-Veen MG, Schrevel M, Finken MJJ, et al. Microalbuminuria and Lower Glomerular Filtration Rate at Young Adult Age in Subjects Born Very Premature and after Intrauterine Growth Retardation. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2762–2768.
67. Paquette K, Fernandes RO, Xie LF, et al. Kidney Size, Renal Function, Ang (Angiotensin) Peptides, and Blood Pressure in Young Adults Born Preterm. *Hypertension* 2018;72:918–928.
68. Gielen M, Pinto-Sietsma SJ, Zeegers MP, et al. Birth Weight and Creatinine Clearance in Young Adult Twins: Influence of Genetic, Prenatal, and Maternal Factors. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2471–2476.
69. Hirano D, Ishikura K, Uemura O, et al. Association between low birth weight and childhood-onset chronic kidney disease in Japan: a combined analysis of a nationwide survey for paediatric chronic kidney disease and the National Vital Statistics Report. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31:1895–1900.
70. Hsu CW, Yakamoto KT, Henry RK, et al. Prenatal Risk Factors for Childhood CKD. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:2105–2111.
71. Gilasrka M, Raaijmakers A, Zhang ZY, et al. Extremely Low Birth Weight Predisposes to Impaired Renal Health: A Pooled Analysis. *Kidney Blood Press Res* 2019;44:897–906.
72. Vollaeter M, Halvorsen T, Markestad T, et al. Renal function and blood pressure in 11 year old children born extremely preterm or small for gestational age. *PLoS One* 2018;13:e0205558.
73. Raaijmakers A, Zhang ZY, Claessens J, et al. Does Extremely Low Birth Weight Predispose to Low-Renin Hypertension? *Hypertension* 2017;69:443–449.
74. Kwint P, Klimek M, Drozd D, et al. Assessment of long-term renal complications in extremely low birth weight children. *Pediatr Nephrol* 2011;26:1095–1103.
75. Ferdous F, Ma E, Raqib R, et al. Birth weight influences the kidney size and function of Bangladeshi children. *J Dev Orig Health Dis* 2018;9:386–394.
76. Shinzawa M, Tanaka S, Tokumasu H, et al. Association of Low Birth Weight With Childhood Proteinuria at Age 3 Years: A Population-Based Retrospective Cohort Study. *Am J Kidney Dis* 2019;74:141–143.
77. Frankfurt JA, Duncan AF, Heyne RJ, et al. Renal function and systolic blood pressure in very-low-birth-weight infants 1–3 years of age. *Pediatr Nephrol* 2012;27:2285–2291.
78. Vanpée M, Blennow M, Linné T, et al. Renal function in very low birth weight infants: Normal maturity reached during early childhood. *J Pediatr* 1992;121:784–788.
79. Rakow A, Johansson S, Legnevall L, et al. Renal volume and function in school-age children born preterm or small for gestational age. *Pediatr Nephrol* 2008;23:1309–1315.
80. Keijzer-Veen MG, Kleinveld HA, Lequin MH, et al. Renal Function and Size at Young Adult Age After Intrauterine Growth Restriction and Very Premature Birth. *Am J Kidney Dis* 2007;50:542–551.
81. Bueters R RG, Caj Van De Kar N, Fschreuder M. Adult Renal Size is Not a Suitable Marker for Nephron Numbers: An Individual Patient Data Meta-Analysis. *Kidney Blood Press Res* 2013;37:540–546.
82. Kandasmy Y, Smith R, Wright IMR, et al. Extra-uterine renal growth in preterm infants: Oligonephropathy and prematurity. *Pediatr Nephrol* 2013;28:1791–1796.
83. Spencer J, Wang Z, Hoy W. Low birth weight and reduced renal volume in Aboriginal children. *Am J Kidney Dis* 2001;37:915–920.
84. Keijzer-Veen MG, Devos AS, Meradji M, et al. Reduced renal length and volume 20 years after very preterm birth. *Pediatr Nephrol* 2010;25:499–507.
85. Bakker H, Gaillard R, Franco OH, et al. Fetal and Infant Growth Patterns and Kidney Function at School Age. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:2607–2615.
86. Iyegar A, Nesargi S, George A, et al. Are low birth weight neonates at risk for suboptimal renal growth and function during infancy? *BMC Nephrol* 2016;17:100.
87. Schmidt M, Chellakooty M, Boisen KA, et al. Impaired kidney growth in low-birth-weight children: Distinct effects of maturity and weight for gestational age. *Kidney Int* 2005;68:731–740.
88. Bayman E, Drake AJ, Payasena C. Prematurity and programming of cardiovascular disease risk: a future challenge for public health? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014;99:F510–F514.
89. Mu M, Wang SF, Sheng J, et al. Birth weight and subsequent blood pressure: A meta-analysis. *Arch Cardiovasc Dis* 2012;105:99–113.
90. Parkinson JRC, Hyde MJ, Gale C, et al. Preterm Birth and the Metabolic Syndrome in Adult Life: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pediatrics* 2013;131:1240–1263.
91. De Jong F, Monuteaux MC, Van Elburg RM, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Preterm Birth and Later Systolic Blood Pressure. *Hypertension* 2012;59:226–234.
92. Crump C, Winkleby MA, Sundquist K, et al. Risk of Hypertension Among Young Adults Who Were Born Preterm: A Swedish National Study of 636,000 Births. *Am J Epidemiol* 2011;173:797–803.
93. Hovi P, Vohr B, Ment LR, et al. Blood Pressure in Young Adults Born at Very Low Birth Weight. *Hypertension* 2016;68:880–887.
94. Wang X, Dong Y, Zou Z, et al. Low Birthweight Is Associated with Higher Risk of High Blood Pressure in Chinese Girls: Results from a National Cross-Sectional Study in China. *Int J Environ Res Public Health* 2019;16:2898.
95. Lule SA, Namara B, Akurut H, et al. Are birthweight and postnatal weight gain in childhood associated with blood pressure in early adolescence? Results from a Ugandan birth cohort. *Int J Epidemiol* 2019;48:148–156.
96. Strufaldi MWL, Silva EMK, Franco MCP, et al. Blood pressure levels in childhood: probing the relative importance of birth weight and current size. *Eur J Pediatr* 2009;168:19–24.
97. Gilasrka M, Klimek M, Grudzien A, et al. Blood Pressure Profile in the 7th and 11th Year of Life in Children Born Prematurely. *Iran J Pediatr* 2016;26:e5080.
98. Vohr BR, Heyne R, Bann C, et al. High Blood Pressure at Early School Age Among Extreme Preterms. *Pediatrics* 2018;142:e20180269.
99. Lurbe E, Garcia-Vicent C, Torro MI, et al. Associations of Birth Weight and Postnatal Weight Gain With Cardiometabolic Risk Parameters at 5 Years of Age. *Hypertension* 2014;63:1326–1332.
100. Salgado CM, Jardim PCBV, Teles F, et al. Baixo peso ao nascer como m arcador de alterações na monitorização ambulatorial da pressão arterial. *Arq Bras Cardiol* 2009;92(2).
101. Vashishta N, Surapaneni V, Chawla S, et al. Association among prematurity (<30 weeks' gestational age), blood pressure, urinary albumin, calcium, and phosphate in early childhood. *Pediatr Nephrol* 2017;32:1243–1250.
102. Duncan AF, Heyne RJR, Morgan, et al. Elevated systolic blood pressure in preterm very-low-birth-weight infants ≤ 3 years of life. *Pediatr Nephrol* 2011;26:1115–1121.
103. Keller G, Zimmer G, Mall G, et al. Nephron Number in Patients with Primary Hypertension. *N Engl J Med* 2003;348:101–108.
104. Juonala M, Cheung MH, Sabin MA, et al. Effect of birth weight on life-course blood pressure levels among children born premature. *J Hypertens* 2015;33:1542–1548.
105. Zeve D, Regelman MO, Holzman IR, Rapaport R. Small at Birth, but How Small? The Definition of SGA Revisited. *Horm Res Paediatr* 2016;86:357–360.

Sérová koncentrace bikarbonátu ovlivňuje prognózu autozomálně dominantní polycystické choroby ledvin

Blijdorp CJ, Severs D, Mustard-Bhaggoe UM, et al. Serum bicarbonate is associated with kidney outcomes in autosomal dominant polycystic kidney disease.

Nephrol Dial Transplant 2020;130:1–8.

V několika studiích bylo zjištěno, že nižší koncentrace bikarbonátu urychluje pokles glomerulární filtrace. Pacienti s autozomálně dominantní polycystickou nemocí ledvin (ADPKD) však tvořili jen malé procento ve sledovaných skupinách nemocných s chronickou renální insuficiencí.

Této prospektivní studie se zúčastnilo 296 pacientů s ADPKD ve věku 18–60 let z Nizozemska, jejich odhadovaná glomerulární filtrace (eGFR) byla 30–60 ml/min/1,73 m² (průměr 50 ± 11 ml/min/1,73 m²). Soubor pocházel z intervenční studie s lanreotidem. Pacienti byli sledováni každých 12 týdnů po dobu 2,5 roku. Na začátku a po 2,5 letech byla provedena magnetická rezonance (MR) ledvin. Při každé návštěvě byla stanovena hodnota bikarbonátu v séru a amoniaku ve sběru moči za 24 hodin. Byl počítán příjem bílkovin. Primárním cílem bylo zjištění renálních funkcí (jako významný byl hodnocen pokles eGFR o 30 % nebo renální selhání) a objemové změny polycystických ledvin a jater hodnocené MR. Sekundárním cílem bylo zjištění změn v ročním poklesu eGFR dle hodnoty bikarbonátu.

Pacienti byli podle hodnot bikarbonátu v séru rozděleni na tři skupiny. Byla provedena statistická analýza hodnotící pokles eGFR, objem polycystických ledvin a sérovou koncentraci bikarbonátu. Hodnocení bylo provedeno v korelaci s věkem, pohlavím, indexem tělesné hmotnosti (BMI), mutacemi v genech polycystického onemocnění ledvin (PKD), terapií a dalšími laboratorními nálezy.

Průměrná hodnota bikarbonátu byla 26,1 ± 2,8 mmol/l. Sérová koncentrace bikarbonátu byla v pozitivní asociaci s diuretiky a eGFR v negativní asociaci s BMI, mužským pohlavím a sérovou koncentrací draslíku. Diuretika užívalo jen 35 % pacientů. V první skupině měli pacienti v průměru hodnotu bikarbonátu 23,1 ± 1,6 mmol/l, ve druhé 26,2 ± 0,8 mmol/l a ve třetí skupině 29,0 ± 1,3 mmol/l.

Pacienti v první skupině s nejnižšími hodnotami bikarbonátu měli významně vyšší riziko poklesu renálních funkcí ve srovnání s pacienty ve třetí skupině s nejvyšší sérovou hodnotou bikarbonátu (poměr rizik [hazard ratio, HR] 2,95, 95% interval spolehlivosti [CI] 1,21–7,19). Pokles koncentrace bikarbonátu v séru o 1 mmol/l zvýšil riziko zhoršení renálních funkcí o 21 % a byl spojen s dalším poklesem eGFR (–0,12 ml/min/1,73 m²/rok). Vylučování amoniaku do moči nebylo v jednotlivých skupinách významně rozdílné. Hodnota bikarbonátu neovlivnila změny objemu polycystických ledvin hodnocené MR.

Závěrem této studie bylo, že nižší sérová koncentrace bikarbonátu, která je ale ještě v normálních laboratorních mezích, predikuje horší renální prognózu u pacientů s ADPKD nezávisle na dalších prognostických faktorech. Sérová koncentrace bikarbonátu by měla tedy být zahrnuta mezi prognostické faktory ADPKD a měla by být pravidelně vyšetřována u pacientů s ADPKD již ve stadiu normálních renálních funkcí.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

Metabolická acidóza je definována koncentrací bikarbonátu v séru < 22 mmol. Je přítomna u 2 % pacientů v CKD 2 a až u 39 % pacientů s eGFR < 20 ml/min/1,73 m². V několika studiích bylo zjištěno, že nižší koncentrace bikarbonátu urychluje pokles eGFR. Potenciálními mechanismy jsou zvýšená syntéza angio-

tenzinu II, aldosteronu a endotelinu 1, které usnadňují vylučování kyselin, ale podporují vznik zánětu a tubulointersticiální fibrózy.¹ Pacienti s ADPKD mají až šestkrát vyšší exkreci reninu a angiotenzinogenu močí než ostatní pacienti s chronickou renální insuficiencí. Renin a angiotenzinogen podporují i růst cyst.

U myši s polycystickými ledvinami vedlo zatížení chloridem amonným nejen k acidóze, ale i k cystické dilataci tubulů, intersticiálnímu zánětu, zvětšení cystických ledvin a k rychlému poklesu glomerulární filtrace. U myši, které dostávaly kalium citrát, došlo ke zmenšení cyst a intersticiální fibrózy. Torres a spol. zjistili, že pacienti s ADPKD vylučují i při normální funkci méně amoniaku močí a že je to dáno pravděpodobně strukturálními změnami v polycystické ledvině. Přestože u ostatních pacientů s CKD představuje zátěž bílkovinami a vylučování amoniaku rizikový faktor progrese renální insuficience, u pacientů po ADPKD zatížení aminokyselinami a vylučování amoniaku neovlivňovalo pokles eGFR. Pokles eGFR byl závislý jen na sérové koncentraci bikarbonátů. Zvýšené vylučování amoniaku je spojeno s aktivací komplementového systému a následně s renální fibrózou. Na druhou stranu některé složky komplementu byly zjištěny ve vyšším množství v močových vezikulách u pacientů s ADPKD v porovnání s ostatními pacienty s chronickou renální insuficiencí.

Metabolická acidóza byla přítomna pouze u 7,4 % pacientů s ADPKD tohoto souboru. Vyšší sérová koncentrace bikarbonátu je u pacientů s ADPKD vysvětlována poruchou koncentrační schopnosti ledvin, což vede k mírné intravaskulární dehydrataci. Následkem je zvýšená sekrece angiotenzinu II

a zvýšená resorpce bikarbonátu. Nejpomalejší pokles eGFR byl zjištěn ve třetí skupině s průměrnou hodnotou bikarbonátu $29,0 \pm 1,3$ mmol/l. Je otázkou, jestli takto mírně zvýšená hodnota bikarbonátu nemůže vést k jiným komplikacím. Ve studii s pacienty s CKD různé etiologie byla vyšší sérová koncentrace bikarbonátu spojena s vyšším výskytem srdečního selhání.⁴ U modelu polycystických myši byla zjištěna zvýšená aktivita kanálu Na-H v kortikální části sběrného kanálku. Cílová hodnota bikarbonátu v séru bude tedy pravděpodobně u pacientů s ADPKD vyšší. Vyšší hodnota bikarbonátu v séru může být i odrazem vyššího příjmu citrátu, což by bylo spojeno s nižším rizikem vzniku nefrolitiázy. Nefrolitiáza se vyskytuje až u čtvrtiny pacientů s ADPKD. Hypocitraturie je velmi častá u ADPKD a vede k ukládání krystalů v polycystické ledvině a může urychlit progresi renální insuficience.

V této studii s 296 pacienty s ADPKD v CKD 2–3 bylo poprvé zjištěno, že i normální, ale nižší hodnota bikarbonátu v séru je spojena s vyšším rizikem poklesu eGFR o 30 % i s rychlejším ročním poklesem eGFR nezávisle na dalších prognostických faktorech ADPKD. Vliv koncentrace bikarbonátu v séru na objem polycystických ledvin zjištěn nebyl. Jistě bude nutné delší sledování vlivu sérové koncentrace bikarbonátu na pokles renální funkce u pacientů s ADPKD.

LITERATURA

1. Wesson DE, Buysse JM, Bushinsky DA. Mechanism of metabolic acidosis induced kidney injury in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2020;31:469–482.
2. Torres VE, Mujwid DK, Wilson DM, et al. Renal cystic disease and ammoniogenesis in Han: SPRD rats. *J Am Soc Nephrol* 1994;5:1193–1200.
3. Torres VE, Keith DS, Offord KP, et al. Renal ammonia in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1994;45:1745–1753.
4. Dobre M, Yang W, Chen J, et al. Association of serum bicarbonate with risk of renal and cardiovascular outcomes in CKD: a report from the Chronic Renal Insufficiency Cohort study. *Am J Kidney Dis* 2013;62:670–678.

KDIGO 2020: Léčba diabetu u chronického onemocnění ledvin – doporučení pro klinickou praxi

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease.

Kidney Int 2020;98(4S):S1–S115.

de Boer IH, Caramori ML, Chan JCN, et al. Executive summary of the 2020 KDIGO Diabetes Management in CKD Guideline: evidence-based advances in monitoring and treatment.

Kidney Int 2020;98:839–848.

Iniciativa Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) vydala první doporučení, která se týkají diabetu u pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD). Doporučení jsou cílena na všechny klinické odbornosti, které mají takové pacienty v péči. Zabývají se diabetem typu 1 (DM1) i typu 2 (DM2) a zahrnují všechna stadia CKD včetně pacientů léčených dialýzou a po transplantaci. Kromě klasických doporučení a návrhů (označených podle systému GRADE podle síly konsenzu a dostupných důkazů)¹ navrhuje i „practical points“, tedy názory pro praxi. Ty se využívají v situacích, kdy se neprováděl systematický přehled, není dostatek důkazů nebo z nich nevyplývá jasný závěr a jiné možnosti jsou nelogické.

Zároveň bylo publikováno stručnější shrnutí, které je také uvedeno v názvu tohoto článku. Ve shrnutí byly uvedeny jen některé praktické body, v kompletních doporučeních KDIGO je jich mnohem více a obvykle podrobněji rozvádějí jednotlivá stanoviska.

Doporučení přinesla následující body:

Kapitola 1: Kompletní péče o pacienty s diabetem a CKD

Názor pro praxi 1.1.1: Pacienti by měli být léčeni podle komplexní strategie ke snížení rizika progresu renálního onemocnění a snížení kardiovaskulárního rizika následujícím způsobem:

- Všichni pacienti: kontrola diabetu, krevního tlaku a lipidů, cvičení, úprava diety a zanechání kouření.
- Většina pacientů: blokáda renin-angiotenzin-aldosteronového systému (RAS) a podávání inhibitorů sodíko-glukózového kotransportéru 2 (SGLT2) u DM2.
- Někteří pacienti: Antiagregační léčba.

Antiagregační léčba je doporučena zejména v sekundární prevenci kardiovaskulárních onemocnění.

Doporučení 1.2.1: Doporučujeme, aby byla zahájena léčba inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) nebo blokátory receptorů pro angiotenzin II (ARB) u pacientů s diabetem, hypertenzí a albuminurií a tato léčba byla titrována do nejvyšší schválené a tolerované dávky (1B).

U této léčby je třeba monitorovat kalemii. V případě hyperkalemie je vhodné pokusit se nejdříve upravit hodnotu kalia jiným způsobem před vysazením inhibitorů RAS.

Doporučení 1.3.1: Doporučujeme ukončit užívání tabákových výrobků (1D).

Kapitola 2: Monitorování glykemie a cílové hodnoty

Doporučení 2.1.1: Doporučujeme používat hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) k monitoraci kompenzace diabetu (1C).

Cílová hodnota kompenzace by měla záviset na závažnosti CKD, stupni makrovaskulárních komplikací, komorbiditách, očekávané době dožití, vnímání hypoglykemie a možnosti jejího řešení a na tendenci používané medikace způsobit hypoglykemii.

U pacientů léčených dialýzou a erythropoetinem je kratší doba přežívání erytrocytů, a tedy tendence k nižší hodnotě HbA_{1c}. U pacientů s glomerulární filtrací > 30 ml/min/1,73 m² nedochází ke změnám hodnot glykovaného hemoglobinu v důsledku glomerulární filtrace. U pacientů s glomerulární filtrací nižší je potřeba hodnotit HbA_{1c} opatrně. Někdy může být vhodnější kontinuální monitorace glykemie a hodnocení podle času ve správném rozmezí (glukóza 3,9–10 mmol/l).

Doporučení 2.2.1: Doporučujeme individualizovanou cílovou hodnotu HbA_{1c} od < 6,5 % (48 mmol/mol) do < 8,0 % (64 mmol/mol) u pacientů, kteří nejsou léčeni dialýzou (1C).*

Pro pacienty léčené dialýzou nejsou k dispozici data o správném rozmezí hodnot glykovaného hemoglobinu.

Kapitola 3: Intervence týkající se životního stylu

Názor pro praxi 3.1.1: Pacienti by měli konzumovat individualizovanou dietu s vysokým obsahem zeleniny, ovoce, celozrnných výrobků, vlákniny, luštěnin, rostlinných bílkovin, nenasycených tuků a ořechů a s nižším obsahem zpracovaného masa, rafinovaných cukrů a slazených nápojů.

Doporučení diety pro pacienty s CKD a pro pacienty s diabetes mellitus mohou být v rozporu. Dieta by měla být individualizována a kromě medicínských potřeb by měla brát v úvahu pacientovy zvyklosti, schopnost přípravy jídla, komorbidit i cenu. Na doporučených úpravách by se měli podílet i nutriční specialisté a další zdravotní personál.

Doporučení 3.1.1: Navrhujeme příjem bílkovin: 0,8 g/kg tělesné hmotnosti u pacientů, kteří nejsou dialyzováni (2C).

U dialyzovaných pacientů, zejména léčených peritoneální dialýzou, by měl být denní příjem kolem 1–1,2 g bílkovin/kg tělesné hmotnosti k prevenci malnutrice.

Doporučení 3.1.2: Navrhujeme příjem sodíku < 2 g/den (\approx < 90 mmol sodíku/den nebo < 5 g soli/den) (2C).

Doporučení 3.2.1: Doporučujeme, aby pacienti podstupovali fyzickou aktivitu střední intenzity s kumulativní délkou nejméně 150 minut týdně nebo jiné úrovně odpovídající jejich kardiovaskulární a fyzické toleranci (1D).

U obézních pacientů s diabetem je prospěšné snížení hmotnosti. Není však dostatek informací pro pacienty s diabetem a CKD, kde je potřeba brát v úvahu riziko malnutrice a pro snižování hmotnosti nejsou dostatečné důkazy.

Kapitola 4: Léčba pacientů s diabetem typu 2 a CKD

Názor pro praxi: Léčba hyperglykemie by měla zahrnovat režimovou terapii, první linii léčby metforminem a inhibitory SGLT2 a další medikamentózní léčbu podle potřeby.

Doporučení 4.1.1: Doporučujeme léčit pacienty s DM2 a diabetickým onemocněním ledvin (DKD) a odhadovanou glomerulární filtrací (eGFR) \geq 30 ml/min/1,73 m² metforminem (1B).

Toto doporučení je uvedeno i pro pacienty po transplantaci, i když je podstatně méně podepřeno důkazy. Dávka metforminu by se měla snížit, pokud glomerulární filtrace klesne pod 45 ml/min/1,73 m². Pokud jsou pacienti léčeni metforminem déle než čtyři roky, je třeba pátrat, zda nedochází k deficitu vitamínu B₁₂.

Doporučení 4.2.1: Doporučujeme léčit pacienty s DM2 a CKD a eGFR \geq 30 ml/min/1,73 m² inhibitory SGLT2 (1A).

Toto doporučení neplatí pro pacienty po transplantaci, protože nejsou dostatečná data a je zvýšené riziko infekcí při imunosupresi, což by mohly inhibitory SGLT2 potencionovat. Podávání medikace se doporučuje přerušit v případě delšího hladovění, operace nebo kritické interní nemoci.

Doporučení 4.3.1: U pacientů, kteří nedosáhli individualizovaných cílových hodnot při užívání metforminu a inhibitorů SGLT2 nebo kteří tuto léčbu nemohou užívat, doporučujeme dlouhodobě působícího agonistu receptoru pro glukagonu podobný peptid 1 (GLP-1 RA) (1B).

Kapitola 5: Přístup k péči

Doporučení 5.1.1: Doporučujeme zavést strukturovaný edukační program zaměřený na selfmanagement.

Klíčové úkoly:

- zlepšit znalosti, přesvědčení a dovednosti zaměřené na diabetes;
- zlepšit motivaci a péči o sebe;
- podporovat přijetí a udržení zdravého životního stylu;
- zmírnit rizikové faktory;
- zlepšit zapojení pacienta do léčby, monitorace glukózy a screeningu komplikací;
- snížení rizika a zlepšení prevence (nebo lepší zvládnání) komplikací diabetu;
- zlepšení emocionální a mentální pohody, uspokojení z léčby a kvality života.

Doporučení 5.2.1: Navrhujeme, aby tvůrci standardů a manažeři zavedli týmovou integrovanou péči zaměřenou na hodnocení rizika a podporu pacienta, která umožní poskytovat komplexní péči.

Cíle:

- dosažení většího počtu cílových hodnot (glykemie, tlak, lipidy);
- používání léků, které chrání orgány (inhibitory RAS, inhibitory SGLT2, GLP-1 RA, statiny);
- trvalá podpora zaměřená na zlepšování pacientovy péče o sebe.

* V originále jsou hodnoty HbA_{1c} uvedeny v %, k přepočtu na mmol/mol byl použit kalkulátor dostupný na stránkách České diabetologické společnosti ČLS JEP.²

KOMENTÁŘ

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

Doporučení pro léčbu diabetu u CKD vydala iniciativa KDIGO poprvé, není tedy s čím přímo srovnávat. Dosavadní postupy se týkaly diabetické nefropatie, což samozřejmě není totéž. Většina doporučení se neliší od dosavadních postupů pro léčbu pacientů

s diabetem. Podrobnější studium doporučení bohužel ukazuje, že často nemáme k dispozici dostatečná data k léčení pacientů na dialýze, případně po transplantaci. To se týká jak medikamentózní léčby, tak snižování hmotnosti a dalších opatření.

Blokáda RAS je samozřejmou součástí léčby hypertenze zejména u diabetiků a jejich používání je běžné i v pokročilých stádiích renálního selhání. Obavy ze vzniku hyperkalemie trvají. Vysazení ACEI nebo ARB však má být až posledním krokem v případě, že draslík nelze udržet v uspokojivých hodnotách jiným způsobem. Tento postup je v souladu s dalšími doporučeními, zejména kardiologickými.³

Inhibitory SGLT2 už také nejsou novou léčbou, ale jsou zabudovány do doporučení jak České diabetologické společnosti,⁴ tak do standardů nefrologických. Glifloziny snižují intraglomerulární tlak v důsledku působení tubuloglomerulární zpětné vazby, a snižují tak hyperfiltraci. Snižují převodnění, a umožňují tak užívat méně diuretik, a zejména snížit dávkování kličkových diuretik. Snižují albuminurii, a zmenšují tím potenciální toxické působení na renální tubuly. Zlepšují oxygenaci tubulárních buněk dvěma mechanismy: a) zvýšením hodnoty hematokritu a b) snížením nároků buněk na kyslík, protože není potřeba transportovat tolik solutů. Zlepšují metabolické parametry, jako je glykemie a tělesná hmotnost. Snižují krevní tlak, endoteliální dysfunkci a tepennou tuhost. Zlepšují srdeční funkci, a tím umožňují lepší perfuzi ledvin. V experimentálních modelech bylo prokázáno i snížení hodnot systémových prozánětlivých a profibrotických parametrů.⁵

Pokud jde o předpis inhibitorů SGLT2, podle současných informací Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL)⁶ mohou být glifloziny předepisovány jen v kombinaci s metforminem nebo inzulinem, což není zcela ideální. Kritériem pro hrazení po šesti měsících léčby je snížení hodnoty glykovaného hemoglobinu o 7 % a více a snížení tělesné hmotnosti o 2 % a více. Předpis je vázán na obory vnitřní lékařství, diabetologie a endokrinologie, nefrolog tedy glifloziny předepisovat nemůže. To asi nepředstavuje velký problém, protože pacient s diabetem a CKD je komplikovaný

a měl by být sledován u příslušných specialistů. Pokud jde o snížení tělesné hmotnosti, u pacienta s hmotností do 100 kg se jedná o méně než 2 kilogramy, což u menstruuujících žen může být v rámci přirozeného kolísání hmotnosti během cyklu. Glifloziny snižují množství vody v těle. Po zahájení léčby tak může být snížení hmotnosti pro pacienty paradoxně lehčí než při léčbě jinými antidiabetiky, ale bez souvislosti s množstvím tukové tkáně.

GLP-1 RA také zlepšují kontrolu diabetu a krevního tlaku a vedou ke snížení tělesné hmotnosti. Zvyšují natriurézu, snižují hyperfiltraci, inhibují RAS a snižují oxidační stres a parametry zánětu. Vliv na zlepšení renální prognózy nebyl zatím zcela jednoznačně prokázán, momentálně probíhá studie FLOW se semaglutidem. Nejnížší glomerulární filtrace pacientů zařazených do této studie je však 25 ml/min, takže pro většinu pacientů s CKD 4 a 5 nebudou výsledky směřodonné.⁷

Doporučení KDIGO velmi zdůrazňují multidisciplinární a týmový přístup k pacientům s diabetem a CKD, který je v dnešní době nezbytný. V praxi se bohužel setkáváme s tím, že pacient je léčen u praktického lékaře, kardiologa, diabetologa a nefrologa, někdy ještě v kombinaci s ambulantním internistou, kteří ovšem netvoří tým. Od některých zprávy buď vůbec nedostává, nebo je ostatním lékařům nenosí. Nežádka má v každé zprávě jiný seznam léků a je velmi obtížné se dopracovat informace o tom, co vlastně ve skutečnosti užívá. Pokud je nutná změna léčby, je pak obtížné dosáhnout konsenzu všech jmenovaných odborností. Bohužel i pacienti jsou často toho názoru, že nefrolog má řešit ledviny a není potřeba, aby se zajímal o to ostatní. Česká nefrologická společnost dobře spolupracuje s ostatními odbornými společnostmi na tvorbě českých doporučení, pokud se týkají pacientů s onemocněním ledvin. V edukaci lékařů a pacientů a ve spolupráci s nelékařskými odbornostmi je však stále ještě velká možnost zlepšení.

LITERATURA

1. Guyatt GH, Oxman AD, Schünemann HJ, et al. GRADE guidelines: a new series of articles in the Journal of Clinical Epidemiology. J Clin Epidemiol 2011;64:380–382.
2. Česká diabetologická společnost ČLS JEP z.s. Standardy a doporučení. Dostupné z <https://www.diab.cz/standardy>. Navštíveno: 15. 3. 2021
3. Čertíková Chábová V. Chronická hyperkalemie – diagnóza a léčba. Postgrad Nefrol 2020;18(3):44–47. Dostupné z: <https://www.postgradualnefrologie.cz/cislo-xviii-3/chronicka-hyperkalemie-diagnoza-a-lecba/>.
4. Česká diabetologická společnost. Doporučený postup při diabetickém onemocnění ledvin – aktualizace. Dostupné z: https://www.diab.cz/dokumenty/standard_dmev_ledviny.pdf. Navštíveno: 15. 3. 2021
5. Heerspink HJL, Kosiborod M, Inzucchi SE, Cherney DZI. Renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. Kidney Int 2018;94:26–39.
6. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Databáze léků. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>. Navštíveno: 15. 3. 2021
7. A research study to see how semaglutide works compared to placebo in people with type 2 diabetes and chronic kidney disease. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03819153>. Navštíveno: 15. 3. 2021

Jaký je efekt kanagliflozinu u pacientů se závažně sníženou renální funkcí (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) – *post hoc* analýza studie CREDENCE

Bakris G, Oshima M, Mahaffey KW, et al. Effects of Canagliflozin in Patients with Baseline eGFR <30 ml/min per 1.73 m²: Subgroup Analysis of the Randomized CREDENCE Trial.

Clin J Am Soc Nephrol 2020;15:1705–1714.

Použití inhibitorů sodíko-glukózového kotransportéru (SGLT2) v léčbě diabetu 2. typu významně snižuje riziko kardiovaskulárních příhod, hospitalizace pro srdeční selhání a progresi chronického onemocnění ledvin. Přestože diabetická nefropatie patří mezi hlavní příčiny chronického onemocnění ledvin (CKD), v současné době existují omezené údaje o použití inhibitorů SGLT2 u diabetiků se závažnou renální dysfunkcí. Proto vznikla komentovaná subanalýza studie CREDENCE, která zkoumala účinnost a bezpečnost kanagliflozinu u pacientů s pokročilým onemocněním ledvin.

CREDENCE (The Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation) byla randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná multicentrická mezinárodní studie, do které byli zařazeni diabetici 2. typu starší 30 let s hodnotou glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}) 6,5–12 % trpící chronickým onemocněním ledvin na podkladě diabetické nefropatie s odhadovanou glomerulární filtrací (eGFR) 30–90 ml/min/1,73m² a s albuminurií (poměr albuminu ke kreatininu v moči [UACR] 300–5 000 mg/g). Všichni pacienti museli minimálně čtyři týdny před randomizací užívat inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) nebo blokátory angiotenzinového receptoru v maximální tolerované dávce. Pacienti byli randomizováni k perorálnímu užívání 100 mg kanagliflozinu nebo placeba denně. Léčba byla ukončena v případě zahájení dialýzy, transplantace ledviny, výskytu diabetické ketoacidózy, těhotenství, požití nepovolené terapie nebo ukončení studie.^{1,2} Celkem bylo do studie CREDENCE randomizováno 4 401 pacientů s mediánem sledování 2,62 roku.

Komentovaná *post hoc* analýza zkoumala účinnost a bezpečnost kanagliflozinu u 174 (4 %) pacientů, u kterých došlo během intervalu od počátečního screeningu po randomizační návštěvu k poklesu eGFR pod 30 ml/min/1,73 m².

V *post hoc* analýze byla hodnocena změna koncentrace HbA_{1c}, systolického krevního tlaku, poměru albumin kreatinin v moči a výše eGFR od výchozí hodnoty. Změna renální funkce byla hodnocena jako akutní změna eGFR od výchozí hodnoty do 3. týdne, roční chronická změna eGFR od 3. týdne do konce léčby a celková roční změna eGFR od výchozí hodnoty do 130. týdne. Analýzy účinnosti se shodovaly s analýzami v původní studii a zahrnovaly účinky kanagliflozinu na primární složený cílový ukazatel, tj. selhání ledvin, zdvojnásobení koncentrace kreatininu v séru, úmrtí z renálních nebo kardiovaskulárních příčin.

I když počet pacientů s eGFR < 30 ml/min/1,73 m² byl velmi nízký, byly základní charakteristiky srovnatelné napříč skupinami s kanagliflozinem a placebem, zejména pokud šlo o dobu trvání diabetu, HbA_{1c}, krevní tlak a albuminurii.

U 174 pacientů s eGFR < 30 ml/min/1,73 m² nebyl nalezen rozdíl mezi účinkem kanagliflozinu a placeba na změnu HbA_{1c} (–0,27 %; 95% interval spolehlivosti [CI] –0,63–0,09) či systolického krevního tlaku v průběhu studie (–2,66 mm Hg; 95% CI –6,18–0,86). Naproti tomu měli pacienti s eGFR < 30 ml/min/1,73 m² léčení kanagliflozinem o 33 % nižší albuminurii (UACR 95% CI –49 až –10) než pacienti s placebem. Při srovnání pacientů s eGFR nižší a vyšší než 30 ml/min/1,73 m² nebyly pozorovány žádné rozdíly v účincích kanagliflozinu na HbA_{1c}, systolický TK nebo na albuminurii (*p* pro heterogenitu 0,86, 0,66 a 1,0).

Průměrný roční pokles eGFR od výchozí vstupní hodnoty do 130. týdne byl pomalejší u pacientů léčených kanagliflozinem ve srovnání s placebem (průměrný pokles +0,03 vs. –1,88 ml/min/1,73 m² za rok). Průměrná změna eGFR od začátku studie do třetího týdne byla 3,26 ml/min/1,73 m² u kanagliflozinu vs. 4,14 ml/min/1,73 m² u placeba. To znamená, že léčba kanagliflozinem nevede

k akutnímu reverzibilnímu poklesu eGFR, který je typický pro léčbu ACEI a je způsoben poklesem intraglomerulárního tlaku.

Navzdory omezenému počtu příhod v podskupině 174 účastníků s eGFR < 30 ml/min/1,73 m² byl efekt kanagliflozinu ve většině sledovaných renálních, kardiovaskulárních a mortalitních cílových ukazatelů obecně shodný s výsledky pozorovanými u pacientů s hodnotou eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m². Léčba kanagliflozinem snížila riziko selhání ledvin u pacientů s eGFR < 30 ml/min/1,73 m² o 33 % (poměr rizik [HR] 0,67; 95% CI 0,35–1,27), což je srovnatelné se snížením rizika o 30 % u pacientů s eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² (HR 0,70; 95% CI 0,54–0,91).

V celé studii CREDENCE došlo k přerušení léčby z jakéhokoli důvodu u 25 % pacientů ve skupině s kanagli-

flozinem a u 30 % pacientů ve skupině s placebem. Z důvodů nežádoucích účinků ukončilo léčbu 12 % pacientů ve skupině s kanagliflozinem a 13 % ve skupině s placebem. Nebyly nalezeny žádné rozdíly ve vlivu kanagliflozinu ve srovnání s placebem na ukončení léčby mezi pacienty s eGFR vyšší a nižší než 30 ml/min/1,73 m².

Co se týče bezpečnosti v podskupině pacientů s eGFR < 30 ml/min/1,73 m², měli pacienti léčení kanagliflozinem podobnou míru nežádoucích účinků, závažných nežádoucích účinků, hyperkalemie a hypoglykemie ve srovnání s těmi, kteří byli léčení placebem. Rovněž nebyl v této podskupině zjištěn rozdíl v renálních nežádoucích účincích nebo ve výskytu akutního poškození ledvin (AKI) u kanagliflozinu ve srovnání s placebem, stejně jako mezi pacienty s eGFR nižší a vyšší než 30 ml/min/1,73 m².

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Mariana Wohlfahrtová, Ph.D., FEBTM

Diabetická nefropatie patří mezi hlavní příčiny selhání ledvin. Přibližně u každého čtvrtého dospělého diabetika dojde k rozvoji albuminurie a/nebo k poklesu glomerulární filtrace.³ Navzdory tomu jsou léčebné možnosti zpomalení progresu diabetické nefropatie velmi omezené.^{4,5} Až donedávna byla léčba založena téměř výhradně na inhibici renin-angiotenzinového systému, intenzivní glykemické kontrole, přísné kontrole krevního tlaku, pečlivém sledování a přípravě na náhradu funkce ledvin při progresi do závažného stupně renálního poškození.

Nedávno se ukázalo, že glifloziny, inhibitory sodíko-glukózo-vého kotransportéru 2 (SGLT2), původně vyvinuté za účelem kontroly glykemie u diabetiků 2. typu, snižují riziko kardiovaskulárních příhod a zpomalují progresi selhání ledvin.⁶ Studie CREDENCE prokázala, že kanagliflozin významně snižuje riziko selhání ledvin a kardiovaskulárních příhod,^{1,2} což vedlo ke schválení kanagliflozinu k léčbě diabetiků 2. typu s diabetickou nefropatií s albuminurií.

Přestože chyběla data o kardiovaskulárním a renálním přínosu u pacientů se závažně sníženou renální funkcí, bylo na základě pozorování ze studie a ve shodě se studijním protokolem povoleno pokračovat v léčbě 100 mg kanagliflozinu i při poklesu eGFR pod 30 ml/min/1,73 m² až do zahájení náhrady renální funkce. Otázka, jestli je léčba inhibitory SGLT2 obdobně přínosná i pro pacienty s výrazně sníženou glomerulární filtrací, kdy se předpokládá snížení glykosurie a zachování natriurézy, zůstávala nezodpovězena. Pozitivnímu účinku i v této skupině pacientů by mohl nahrávat fakt, že renoprotektivní účinky inhibitorů SGLT2 jsou kromě účinků závislých na snížení koncentrace glukózy založeny i na snížení intraglomerulárního a systolického krevního tlaku, inhibici sympatických renálních nervů, snížení albuminurie, a dokonce i na jiných mechanismech.^{7–9}

Komentovaná post hoc subanalýza studie CREDENCE prokázala, že léčba kanagliflozinem u pacientů s eGFR nižší než 30 ml/min/1,73 m² vedla ve srovnání s placebem k nižší albu-

minurii a ke zpomalení poklesu renální funkce. Vliv kanagliflozinu na sledované renální, kardiovaskulární a mortalitní cílové ukazatele byl ve skupině s eGFR < 30 ml/min/1,73 m² ve shodě s již dříve popsány výsledky celé studie CREDENCE. Bezpečnost kanagliflozinu u pacientů s eGFR < 30 ml/min/1,73 m² byla srovnatelná s placebem. Dle autorů studie tyto výsledky podporují použití a pokračování v léčbě inhibitory SGLT2, a to i u pacientů s eGFR < 30 ml/min/1,73 m² až do zahájení náhrady funkce ledvin.

Závěry této post hoc analýzy je potřeba interpretovat opatrně. Hodnocená podskupina pacientů měla při vstupu do studie eGFR > 30 ml/min/1,73 m² a k poklesu pod 30 ml/min/1,73 m² došlo do doby randomizace (v rozmezí 3–8 týdnů, medián 29 dnů), u většiny pacientů jen do rozmezí eGFR mezi 20–30 ml/min/1,73 m². Navíc má tato post hoc analýza vzhledem k nízkému počtu pacientů a sledovaných událostí omezenou statistickou sílu.

Důležité je také připomenout, že zatímco v hlavní studii CREDENCE bylo hlášeno desetkrát větší riziko ketoacidózy při užívání kanagliflozinu, v post hoc analýze tato informace chybí. Přitom zmapování rizika této závažné komplikace pro tak zranitelnou populaci pacientů se značně omezenou renální funkcí v riziku uremické acidózy bude zásadní pro bezpečné předepisování inhibitorů SGLT2.

Více světla do této problematiky by mohla přinést nedávno ukončená studie DAPA-CKD (Dapagliflozin and Prevention of Adverse outcomes in Chronic Kidney Disease)¹⁰ a studie DIAMOND (Effects of Dapagliflozin in Nondiabetic Patients With Proteinuria),¹¹ které zahrnují pacienty s eGFR až 25 ml/min/1,73 m², nebo studie EMPA-KIDNEY (Study of Heart and Kidney Protection with Empagliflozin, NCT03594110) s eGFR až 20 ml/min/1,73 m². Jakmile budou údaje z těchto studií k dispozici, poskytnou další pohled na účinek inhibitorů SGLT2 u lidí s nižší počáteční eGFR. Nyní můžeme již říci, že dapagliflozin prokázal ve studii DAPA-CKD bezpečnost a účinnost u pacientů s eGFR až do hodnoty

25 ml/min/1,73 m², výsledky subanalýzy u pacientů se závažně sníženou renální funkcí ještě zveřejněny nebyly.

Výsledky komentované post hoc analýzy CREDENCE pro pacienty s eGFR nižší než 30 ml/min/1,73 m² naznačují, že v léčbě kanagliflozinem lze při pečlivém sledování a dob-

ré individuální snášenlivosti pokračovat i při poklesu eGFR pod 30 ml/min/1,73 m² až do zahájení dialýzy či provedení transplantace ledviny. Pro zahájení léčby inhibítorem SGLT2 u pacientů s významně sníženou renální funkcí chybějí v tuto chvíli důkazy.

LITERATURA

1. Jardine MJ, Mahaffey KW, Neal B, et al.; CREDENCE study investigators. The Canagliflozin and Renal Endpoints in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation (CREDENCE) study rationale, design, and baseline characteristics. *Am J Nephrol* 2017;46:462–472.
2. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al.; CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380:2295–2306.
3. Afkarian M, Zelnick LR, Hall YN, et al. Clinical manifestations of kidney disease among US adults with diabetes, 1988–2014. *JAMA* 2016;316:602–610.
4. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al.; RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861–869.
5. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al.; Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851–860.
6. 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.
7. Sternlicht H, Bakris GL. Blood pressure lowering and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2is): More than osmotic diuresis. *Curr Hypertens Rep* 2019;21:12.
8. Yaribeygi H, Katsiki N, Butler AE, Sahebkar A. Effects of antidiabetic drugs on NLRP3 inflammasome activity, with a focus on diabetic kidneys. *Drug Discov Today* 2019;24:256–262.
9. Miyachi Y, Tsuchiya K, Shiba K, et al. A reduced M1-like/M2-like ratio of macrophages in healthy adipose tissue expansion during SGLT2 inhibition. *Sci Rep* 2018;8:16113.
10. Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, et al.; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020;383:1436–1446.
11. Cherney DZI, Dekkers CCJ, Barbour SJ, et al.; DIMAMOND Investigators. Effects of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin on proteinuria in non-diabetic patients with chronic kidney disease (DIMAMOND): A randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;8:582–593.

Mortalita u nefrologicky nemocných s COVID-19: data nejen z Turecka

Ozturk S, Turgutalp K, Arici M, et al. Mortality analysis of COVID-19 infection in chronic kidney disease, haemodialysis and renal transplant patients compared with patients without kidney disease: a nationwide analysis from Turkey.

Nephrol Dial Transplant 2020;35:2083–2095.

Chronické onemocnění ledvin (CKD) a podávaná imunosuprese, jako např. u pacientů po transplantaci ledviny (TPL), jsou považovány za potenciální rizikové faktory pro akvizování a rozvoj koronavirového onemocnění 2019 (COVID-19).¹ Morbidita a mortalita pacientů s CKD, pacientů v pravidelném dialyzačním léčení (HD) a pacientů po TPL je při mnohých infekčních onemocněních většinou vyšší, než je tomu u běžné populace. Doposud je však k dispozici pouze omezené množství informací o riziku, klinickém průběhu a vývoji COVID-19 u této skupiny jedinců. Do současnosti nebyla zveřejněna reprezentativní studie, která by porovnávala vývoj COVID-19 u pacientů se středně pokročilými a závažnějšími stadii CKD (kategorie CKD G3–G5), pacientů v HD a pacientů po TPL s průběhem onemocnění u kontrolní skupiny pacientů.

Komentovaná studie představuje multicentrickou retrospektivní observační studii zahrnující hospitalizované dospělé pacienty s COVID-19 ve 47 centrech v Turecku. Pacienti s CKD kategorií G3–G5, pacienti v HD (bez peritoneální dialýzy) a po TPL byli porovnání s pacienty, kteří prodělali COVID-19, avšak neměli onemocnění ledvin. Porovnání se týkalo demografických parametrů, komorbidit, medikace, laboratorních testů, léčby COVID-19 a vývoje onemocnění (úmrtí při hospitalizaci a kombinovaný parametr zahrnující úmrtí při hospitalizaci či přijetí na jednotku intenzivní péče – JIP).

Do studie bylo celkově zahrnuto 1 210 pacientů (medián věku 61 [48–71] let, ženy 551 [45,5 %]), kteří tvořili čtyři skupiny: kontrolní skupinu ($n = 450$), skupinu HD ($n = 390$), skupinu TPL ($n = 81$) a skupinu CKD (CKD kategorie G3–G5, $n = 289$). Sledované období se vztahovalo k období 17. 4. 2020 – 6. 5. 2020. V celém souboru byla

frekvence přijetí na JIP 266/1 210 (22,0 %) pacientů a celková četnost úmrtí dosahovala 172/1 210 (14,2 %) pacientů. Frekvence přijetí na JIP a frekvence úmrtí při hospitalizaci ve skupině s CKD (114/289 [39,4 %]; 95% interval spolehlivosti [CI] 33,9–45,2 a 82/289 [28,4 %]; 95% CI 23,9–34,5) byly významně vyšší než v ostatních skupinách: ve skupině HD = 99/390 (25,4 %; 95% CI 21,3–29,9; $p < 0,001$) a 63/390 (16,2 %; 95% CI 13,0–20,4; $p < 0,001$); ve skupině TPL = 17/81 (21,0 %; 95% CI 13,2–30,8; $p = 0,002$) a 9/81 (11,1 %; 95% CI 5,7–19,5; $p = 0,001$) a ve skupině kontrolní = 36/450 (8,0 %; 95% CI 5,8–10,8; $p < 0,001$) a 18/450 (4 %; 95% CI 2,5–6,2; $p < 0,001$). Adjustovaná mortalita a adjustovaný kombinovaný parametr úmrtí + přijetí na JIP byly ve skupině CKD a HD významně vyšší než ve skupině kontrolní (hazard ratio [HR] [95% CI] ve skupině CKD: 2,88 [1,52–5,44]; $p = 0,001$; 2,44 [1,35–4,40]; $p = 0,003$; ve skupině HD: 2,32 [1,21–4,46]; $p = 0,011$; 2,25 [1,23–4,12]; $p = 0,008$). Ve skupině TPL tyto parametry nebyly v porovnání s pacienty v kontrolní skupině statisticky významně změněny (HR [95% CI] 1,89 [0,76–4,72]; resp. $p = 0,169$; 1,87 [0,81–4,28]; $p = 0,138$), i když jasně zvýšený trend zde pozorován byl.

Závěrem studie tedy bylo, že hospitalizovaní pacienti s COVID-19 a s CKD zahrnujícím kategorie CKD G3–G5, HD a TPL měli významně vyšší mortalitu než pacienti bez onemocnění ledvin. Pacienti s CKD kategorie G3–G5 měli obdobně vysokou mortalitu jako HD pacienti, což může být částečně způsobeno obdobným věkem a obdobnou zátěží komorbidit. Výsledky studie, z důvodu nízkého počtu zařazených osob, neumožnily jednoznačně posoudit, zda u pacientů po TPL je riziko úmrtí při hospitalizaci zvýšené.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Komentovaná publikace je jednou z prvních rozsáhlejších klinických studií zabývajících se průběhem COVID-19 u pacientů s CKD a především odhadem rizika, které představuje CKD pro závažný průběh tohoto onemocnění. Nepochybným hlavním přínosem studie je jednoznačné potvrzení původního předpokladu: pacienti s CKD obecně mají zřetelně závažnější průběh onemocnění COVID-19 než pacienti bez onemocnění ledvin. Tento údaj byl průkazný jak u pacientů s CKD, tak u pacientů léčených HD. U pacientů po TPL byla mortalita rovněž zvýšená proti kontrolní skupině, po adjustaci na sledované parametry však tento rozdíl při relativně nízkém počtu pacientů ($n = 81$) nebyl prokazatelný. Poněkud překvapivým zjištěním studie se jevila skutečnost, že v primární analýze byla mortalita u pacientů s CKD (kategorie G3–G5) mírně vyšší než mortalita pacientů závislých na HD; nicméně po adjustaci na věk a další parametry nebyl rozdíl prokazatelný. Výsledky studie byly v souladu s obecně známým faktem, že úmrtí na COVID-19 jsou častější především u starších osob (v celém souboru byl medián věku 61 [48–71] let, zatímco v souboru zemřelých [$n = 172$] byl medián věku při úmrtí 70 [60–78,5] let, $p < 0,001$). Dle očekávání studie také potvrdila, že he-

modialyzační střediska jsou nejspíše hlavním zdrojem infekce pro pacienty v HD skupině (47,8 %), na rozdíl od ostatních skupin, kde převládaly jiné předpokládané zdroje nákazy. K obdobným závěrům dospěli autoři studie z Velké Británie,² kteří prokázali, že pacienti léčení domácí dialýzou v současnosti významně profitují z té okolnosti, že nejsou vystaveni riziku infekce během společných hemodialyzačních procedur či během transportů na dialýzu.

Zatímco nesporným přínosem komentované studie je snaha o objektivní posouzení problematiky CKD u relativně velkého souboru pacientů s CKD (včetně kontrolního souboru pacientů bez onemocnění ledvin) na pozadí rozvíjející se pandemie COVID-19 nedlouho po jejím vzplanutí, má studie své limity a omezení. To, že se jedná o multicentrickou národní studii, s sebou nese určitá specifika týkající se demografických charakteristik (např. relativně nízký věk pacientů s CKD a zvláště pacientů po TPL) a také diagnostických a léčebných postupů. Lze také poukázat na určité metodologické nedostatky (např. ne zcela důsledné přiřazování osob kontrolního souboru k pacientům s CKD podle předem stanoveného klíče), které však autoři přiznávají a odůvodňují relativně nestabilní situací

TAB. 1 **Klinické pozadí, na jehož podkladě se CKD považuje za významný faktor pro infekci COVID-19, navazující klinické a výzkumné dopady a navrhané oblasti aktivity**

Klinické pozadí

CKD patří k zásadním prevalentním faktorům ovlivňujícím vývoj závažného COVID-19

CKD je faktor, který je nejsilněji asociován s rizikem závažného COVID-19

Zvláště u pokročilejších kategorií CKD jsou běžné rizikové faktory pro závažný COVID-19 méně důležité

U pacientů s pokročilejšími stadii CKD mohou představovat přidatné riziko infekce SARS-CoV-2 častější návštěvy zdravotnických zařízení

Diagnóza CKD může být snadno opomínána/nerozpoznána lékaři, zvláště v situaci, kdy eGFR není v laboratorii automaticky vypočítána na podkladě hodnoty kreatininu v séru a/nebo v případech, kdy není albuminurie rutinně vyšetřována

Klinické a výzkumné dopady a navrhané oblasti aktivity (akční body)

Studie imunitní a zánětlivé odpovědi na infekci SARS-CoV-2 u pacientů s CKD může poskytnout klíč k patogenезi COVID-19 a k úspěšné léčbě pacientů s CKD a COVID-19. *Akční bod:* Podpořit studie zaměřené na výzkum imunitní a zánětlivé odpovědi na infekci SARS-CoV-2 u pacientů s CKD různé závažnosti.

Měl by být studován dopad zvýšené albuminurie na závažnost COVID-19 u pacientů s CKD různých kategorií (G1–G5). *Akční bod:* Měl by být podporován výzkum zaměřený na definování role CKD, včetně zvýšené albuminurie jako rizikového faktoru pro vývoj závažného COVID-19. *Akční bod:* Mělo by být zváženo, zda je účelné povinně testovat proteinurii/albuminurii u všech pacientů s COVID-19 pozitivitou přijímaných k hospitalizaci.

U pacientů s CKD je vysoké riziko komplikací spojených s COVID-19, včetně mortality, přesto nejméně 70–75 % pacientů ve stadiu chronického selhání ledvin toto onemocnění přežívá. *Akční bod:* Diagnóza CKD by neměla být použita jako jediné kritérium pro odepření vitální podpůrné péče pro pacienty s CKD a závažným COVID-19. *Akční bod:* Jakmile je zjištěna přítomnost CKD, je třeba zvážit transfer na oddělení vyšší úrovně péče.

Rizikové faktory pro mortalitu na COVID-19 u pacientů s CKD nemohou být extrapolovány z běžné populace. *Akční bod:* Je potřebné stimulovat výzkum zaměřený na zjištění těch faktorů, které mohou přispět k identifikaci pacientů, kteří mohou profitovat z invazivnějších metod léčby, včetně vitální podpůrné péče.

Pacienti všech kategorií CKD by měli být zastoupeni v klinických studiích zaměřených na vakcinaci a účinnost léčby, a to včetně pacientů v pravidelné HD léčbě a pacientů po TPL. *Akční bod:* Je třeba aktivně podpořit zahrnutí pacientů s CKD do klinických studií týkajících se vakcinace a léčby SARS-CoV-2.

CKD – chronické onemocnění ledvin; eGFR – odhadovaná glomerulární filtrace; HD – hemodialýza.

v oblasti zdravotnické organizační struktury a zdravotnické péče obecně (např. nově vznik oddělení zaměřených cíleně na léčbu COVID-19). Ačkoli se na pozadí bouřlivě se vyvíjejících změn v prevenci, diagnostice a léčbě COVID-19 pozornost odborné a laické veřejnosti přesouvá k přesnější diagnostice, nespécifické i cílené léčbě a vakcinaci jako klíčovému opatření v prevenci COVID-19, je velkým přínosem komentované studie, že prokázala, že CKD patří k zásadním rizikovým faktorům pro vývoj (závažné) COVID-19.

Není náhodou, že problematice CKD jako klíčového rizikového faktoru pro závažný průběh infekce COVID-19 byl věnován i souhrnný článek v nedávném čísle časopise *Nephrology, Dialysis, Transplantation*.³ Autoři v zastoupení rady ERA-EDTA a pracovní skupiny ERACODA podávají přehled o vývoji chápání CKD jako zásadního rizikového faktoru pro rozvoj závažné infekce COVID-19. Upozorňují, že diabetes mellitus (DM), arteriální hypertenze (AH) a kardiovaskulární onemocnění byly označeny za rizikové faktory pro vývoj závažného COVID-19 již od prvních zpráv o tomto onemocnění z ledna 2020.⁴ V tomto období však nebylo uvedeno CKD jako rizikový faktor pro vývoj COVID-19⁵ a také nebyl zmiňován význam odhadované glomerulární filtrace (eGFR) a/nebo albuminurie pro posouzení závažnosti CKD. S celosvětovým rozvojem pandemie COVID-19 bylo možno zkoumat faktory ovlivňující vývoj onemocnění na rozsáhlejších populacích a upřesnit relevanci jednotlivých rizikových faktorů. V nedávno publikovaném pro-

jektu OpenSafely byly analyzovány faktory asociované s úmrtím na COVID-19 u 17 milionů pacientů.⁶ Aktuální obraz, který z této analýzy vyvstává, se dosti významně liší od prvotních zpráv. Tak např. AH nepředstavuje nezávislý rizikový faktor pro úmrtí na COVID-19 (HR 0,89), zatímco onemocnění ledvin představuje rizikový faktor mimořádně vysoké závažnosti. HD (HR 3,69), orgánová transplantace (HR 3,53) a CKD (HR 2,52 u pacientů s eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) představují tři ze čtyř komorbidit spojených s nejvyšší mortalitou na COVID-19 vůbec. Riziko spojené s CKD kategorií G4 a G5 je vyšší než riziko spojené s přítomností DM (HR v rozmezí 1,31–1,95, v závislosti na glykemické kontrole) či s chronickým onemocněním srdce (HR 1,17). V jiné nedávne publikaci iniciativa Global Burden of Disease collaboration identifikovala CKD jako nejvýznamnější prevalentní faktor pro závažné onemocnění COVID-19.⁷ Navíc se distribuce rizikových faktorů pro úmrtí na COVID-19 zdá být odlišná v porovnání s běžnou populací.⁸ Vysoká prevalence CKD v kombinaci s vysokým rizikem úmrtí na COVID-19 u CKD klade požadavek na urgentní akci ve prospěch této skupiny pacientů. V **tabulce 1** jsou uvedeny hlavní oblasti, kterými by se tyto aktivity měly zabývat, přičemž zvláštní pozornost by měla být věnována klinickému testování a ověření účinnosti léků a vakcín v prevenci závažného COVID-19 u pacientů s CKD. Je nepochybné, že tuto aktivitu je třeba podpořit na všech možných platformách, odborných i laických, i na národní úrovni.

LITERATURA

1. Basile C, Combe C, Pizzarelli F, et al. Recommendations for the prevention, mitigation and containment of the emerging SARS-CoV-2 (COVID-19) pandemic in haemodialysis centres. *Nephrol Dial Transplant* 2020;35:737–741.
2. Corbett RW, Blakey S, Nitsch D, et al.; for the West London Renal and Transplant Centre. Epidemiology of COVID-19 in an urban dialysis center. *J Am Soc Nephrol* 2020;31:1815–1823.
3. ERA-EDTA Council; ERACODA Working Group. Chronic kidney disease is a key risk factor for severe COVID-19: a call to action by the ERA-EDTA. *Nephrol Dial Transplant* 2021;36:87–94.
4. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [published correction appears in *Lancet*. 2020 Jan 30]. *Lancet* 2020;395:496.
5. Chen T, Wu D, Chen H, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ* 2020;368:m1091.
6. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature* 2020;584:430–436.
7. Clark A, Jit M, Warren-Gash C, et al. Global, regional, and national estimates of the population at increased risk of severe COVID-19 due to underlying health conditions in 2020: a modelling study. *Lancet Glob Health* 2020;8:e1003–e1017.
8. Hilbrands LB, Duivenvoorden R, Vart P, et al. COVID-19-related mortality in kidney transplant and dialysis patients: results of the ERACODA collaboration. *Nephrol Dial Transplant* 2020;35:1973–1983.

Srdeční arytmie u pacientů s chronickým onemocněním ledvin

Kim ED, Soliman EZ, Coresh J, et al. Two-week burden of arrhythmias across CKD severity in a large community-based cohort: The ARIC study.

J Am Soc Nephrol 2021;32:629–638.

Chronické onemocnění ledvin (CKD) je spojeno se zvýšeným rizikem náhlé smrti,¹ pravděpodobně zejména u pacientů s výskytem závažných bradyarytmií.^{2,3} Dosavadní studie se však věnovaly převážně výskytu fibrilace síní a arytmii u pacientů léčených dialýzou.^{4–6} O prediktoch výskytu srdečních arytmii u pacientů s CKD mnoho známo není.

U 2 257 dospělých osob ve věku 71–94 let sledovaných ve studii ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) byl sledován vztah mezi odhadovanou glomerulární filtrací (eGFR) a albuminurií a výskytem srdečních arytmii.

Do prospektivní observační studie ARIC bylo již v letech 1987–1989 zařazeno 15 792 účastníků ze čtyř různých komunit v USA (Severní Karolína, Mississippi, Minnesota a Maryland). Původním cílem studie ARIC bylo sledování vývoje aterosklerotického onemocnění u dospělých osob od středního do vyššího věku. Zařazení účastníci byli pak pravidelně kontrolováni celkem sedmkrát v nepravidelných intervalech, naposledy v letech 2018–2019. Navíc byli sledováni pacienti pravidelně kontaktováni zprvu v ročních a poté v půlročních intervalech a byla hodnocena jejich medikace a životní styl.

Hodnoceno bylo 2 257 pacientů, u kterých bylo k dispozici jak dvoutýdenní kontinuální sledování EKG, tak parametry renální funkce a albuminurie. Glomerulární filtrace byla odhadována na základě rovnice ze studie Chronic Kidney Disease – Epidemiology Collaboration (CKD-EPI), ale na základě měření hodnoty cystatinu C v séru, albuminurie byla hodnocena jako poměr albumin/kreatinin v moči. Arytmie byly hodnoceny pomocí jednosvodového EKG (Zio[®] XT Patch). Všichni pacienti absolvovali dvoutýdenní neinvazivní sledování EKG a hodnocen byl typ arytmii, jejich frekvence a rozsah časové periody, po kterou daná arytmie trvala.

Z dalších parametrů bylo hodnoceno vzdělání, index tělesné hmotnosti (BMI), kouření, příjem alkoholu, diabetes, léky na diabetes, cholesterol a cholesterol v lipoproteinech o vysoké hustotě (HDL cholesterol), přítomnost kardiovaskulárního onemocnění, systolický a diastolický

krvní tlak, užívání antiarytmických léků i s vědomím, že některé z nich (např. betablokátory) mohou být užívány např. jako antihypertenziva. Sledováno bylo také užívání léků, které prodlužují interval QT.

Průměrný věk sledovaných osob byl 79 let a 58 % z nich mělo CKD definované jako eGFR < 60 ml/min/1,73 m² nebo albuminurii > 30 mg/g kreatininu. Ženy představovaly 57 % účastníků, 76 % populace tvořili běloši, pravidelný příjem alkoholu přiznalo 52 % pacientů, 76 % pacientů užívalo léky na hypertenzi, 33 % mělo diabetes a 24 % mělo kardiovaskulární onemocnění.

Ze závažných arytmii se nesetřvalá komorová tachykardie (epizody komorové tachykardie) vyskytla u 30,2 % pacientů, 7,4 % pacientů mělo epizody fibrilace síní, 2,7 % dlouhé pauzy mezi komplexy a 1,8 % atrioventrikulární (AV) blokádu. Z méně závažných poruch rytmu byly supra-ventrikulární extrasystoly přítomny u 99,9 % a komorové extrasystoly u 98,8 % pacientů a epizoda supra-ventrikulární tachykardie byla zachycena u 89,8 % pacientů.

Odhadovaná glomerulární filtrace byla významně asociována s fibrilací síní (prevalenční poměr [prevalence ratio, PR] = 1,32), s epizodami komorové tachykardie (PR 1,14) a s dlouhými pauzami mezi stahy (PR = 1,38). Po korekci na další sledované klinické a laboratorní parametry včetně albuminurie však vztah mezi eGFR a výše zmíněnými závažnými arytmii již nebyl statisticky významný.

Naopak albuminurie byla asociována s fibrilací síní (PR = 1,27) i s epizodami komorové tachykardie (PR = 1,07) i po korekci na tyto parametry. Ani eGFR, ani albuminurie nebyly po korekci asociovány s AV blokádou. Albuminurie byla také asociována s častějším výskytem komorových extrasystol.

Podobně byly jak eGFR, tak albuminurie asociovány s delší periodou fibrilace síní během doby sledování, ale vztah zůstal po korekci významným jen pro albuminurii.

Po korekci na další parametry nebyl statisticky významný vztah ani mezi eGFR a albuminurií na jedné straně a délkou period komorové tachykardie a častostí výskytu dlouhých pauz mezi komplexy.

Naproti tomu byla eGFR, ale nikoli albuminurie asociována s délkou epizod AV blokády.

Paralelně bylo u 26 dalších pacientů s fibrilací síní, komorovou tachykardií a s několika málo s dalšími arytmiemi provedeno hodnocení, které bylo založeno na klinických záznamech a vykazovalo podobné závislosti mezi albuminurií a prevalencí fibrilace síní a komorovou tachykardií jako dlouhodobá EKG monitorace. Výsledky byly stejné i po vyřazení pacientů léčených antiarytmiky a po korekci na užívání betablokátorů a blokátorů kalciocívních kanálů.

KOMENTÁŘ

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

Komentovaná studie tedy potvrdila vyšší výskyt klinicky významných arytmií, jako je fibrilace síní a nesetrválá komorová tachykardie u pacientů se závažnějším stupněm CKD. Albuminurie byla silněji asociována s arytmiemi než eGFR. Nejvyšší asociaci s eGFR a albuminurií vykazovala fibrilace síní. Poněkud překvapivě byl u pacientů s nižší eGFR zaznamenán nižší výskyt AV blokády a málo závažné arytmie (supraventrikulární a komorová extrasystolie) nebyly s eGFR a albuminurií asociovány vůbec.

Přes řadu existujících prací o koincidenci fibrilace síní a CKD panuje ohledně prevalence fibrilace síní u pacientů s CKD značná nejistota a prevalence fibrilace síní u CKD byla zjištěna v rozmezí < 1 až > 49 %⁷⁻¹⁰ pravděpodobně částečně v důsledku rozdílů mezi studovanými populacemi pacientů (komunitní populace, hospitalizovaní pacienti s CKD, dialyzovaní pacienti), různých definic CKD a proteinurie a různých způsobů záznamu arytmií.

V komentované studii komunitní populace starších dospělých byla pomocí dvoutýdenní monitorace jednosvodovým EKG zjištěna prevalence fibrilace síní 7 % (vyšší u pokročilejší CKD) s výskytem 1,9 epizody na jeden paciento-měsíc, což je podobné jako v jiné studii u diabetiků 2. typu se středně těžkým až těžkým CKD sledovaných podobným způsobem monitorace v průměru více než 11 dní.¹¹ Rovněž asociace fibrilace síní s eGFR i albuminurií i po korekci na další parametry byla již popsána v jiných studiích.⁷⁻⁹ Unikátním pozorováním v této studii je vztah mezi závažností CKD a dobou strávenou s fibrilací síní, který dále podporuje příčinnou souvislost mezi CKD a fibrilací síní.

Nově vzniklá fibrilace síní výrazně zhoršuje prognózu nemocných s CKD. Pacienti s CKD a nově vzniklou fibrilací síní mají ve srovnání s pacienty s CKD bez fibrilace síní 3,2krát vyšší riziko vývoje terminálního selhání ledvin s nutností náhrady funkce ledvin,¹² 5,17krát vyšší riziko srdečního selhání, 3,64krát vyšší riziko cévní mozkové příhody,¹³ o 23 % vyšší celkovou mortalitu a o 45 % vyšší mortalitu z kardiovaskulárních příčin.¹⁴

Riziko vzniku fibrilace síní je u pacientů s CKD asociováno se vzestupem hodnoty fibroblastového růstového faktoru 23

Albuminurie byla asociována s vyšší prevalencí fibrilace síní a délkou trvání epizody fibrilace síní a vyšší prevalencí nesetrválé komorové tachykardie. Nižší eGFR byla asociována s nižším výskytem AV blokády. Vyšší stupeň albuminurie byl také asociován s častějším výskytem komorové extrasystolie.

U pacientů s pokročilejším CKD byla nejčastěji zachycena fibrilace síní a epizody spontánně se upravující (nesetrválé) komorové tachykardie (s frekvencí 4,2 epizody na paciento-měsíc) s následnou více než 30teřinovou pauzou AV blokádou. Časté byly také komorové a supraventrikulární extrasystoly a supraventrikulární tachykardie.

(FGF-23),¹⁵ s vyšší sérovou koncentrací N-terminálního fragmentu natriuretického propeptidu typu B (NT-proBNP) a troponinu T¹⁶ a s růstem hodnoty NT-proBNP během sledování.¹⁷

Albuminurie byla také asociována s vyšším výskytem epizod komorové tachykardie, což alespoň částečně vysvětluje vztah mezi CKD a rizikem náhlé smrti a možností výskyt náhlé smrti snížit pomocí implantovaných kardioverterů-defibrilátorů.^{1,18} Nesetrválá komorová tachykardie je asociována s mortalitou z kardiovaskulárních příčin.¹⁹ Pacienti s chronickým onemocněním ledvin a pacienti s terminálním selháním ledvin léčení dialýzou jsou mezi pacienty s komorovými tachyarytmiemi a náhlou srdeční zástavou zastoupeni 2,12krát, resp. 3,04krát častěji než pacienti s normální renální funkcí.²⁰

CKD je tedy asociováno s vyšším výskytem komorových arytmií různé závažnosti od komorových extrasystol až po epizody komorové tachykardie.^{1,21} Vzhledem ke vztahu mezi bradyarytmiemi a rizikem náhlé smrti je i u pacientů s CKD nutno věnovat bradyarytmiím náležitou pozornost.²³ V komentované studii byl nalezen pouze trend k vyššímu výskytu dlouhých pauz mezi komplexy u pacientů s CKD. Překvapivým a zřejmě unikátním nálezem byl naopak nižší výskyt AV blokády u pacientů s nízkou eGFR. Vysvětlení tohoto vztahu je ovšem na základě pozorovaných dat obtížné.

Albuminurie byla významnějším prediktorem vzniku závažných arytmií – jak fibrilace síní, tak komorové tachykardie – než nízká eGFR. Příčina souvislosti mezi albuminurií a srdečními arytmiemi je nejistá, může však souviset s mikrovaskulárním poškozením, které s albuminurií koreluje. Pacienti s mikroalbuminurií mají také častěji nově vzniklé srdeční selhání.²²

Nedostatkem komentované průřezové analýzy je, že neumožňuje posoudit prognostický význam jednotlivých poruch srdečního rytmu u pacientů s CKD, do budoucna to ale bude možné, protože účastníci kohorty ARIC jsou i dále pravidelně sledováni. Další limitací je, že přestože byl u pacientů sledován srdeční rytmus 14 dní, není vyloučeno, že některé méně časté, avšak potenciálně závažné arytmie nebyly zachyceny.

Nejvýznamnějším nálezem komentované studie je nejen potvrzení vztahu mezi CKD a fibrilací síní, ale i nově zjištěný vztah mezi CKD a epizodami komorové tachykardie, které

mohou mít vztah k vyššímu riziku náhlé smrti, jež bylo u pacientů s CKD popsáno.

Screeningu srdečních arytmií je tedy zřejmě u pacientů s CKD nutno věnovat větší pozornost.

LITERATURA

1. Suzuki T, Agarwal SK, Deo R, et al. Kidney function and sudden cardiac death in the community: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am Heart J* 2016;180:46–53.
2. Wong MCG, Kalman JM, Pedagogos E, et al. Bradycardia and asystole is the predominant mechanism of sudden cardiac death in patients with chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1263–1265.
3. Roy-Chaudhury P, Tumlin JA, Koplan BA, et al. Primary outcomes of the Monitoring in Dialysis Study indicate that clinically significant arrhythmias are common in hemodialysis patients and related to dialytic cycle. *Kidney Int* 2018;93:941–951.
4. Alonso A, Lopez FL, Matsushita K, et al. Chronic kidney disease is associated with the incidence of atrial fibrillation: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 2011;123:2946–2953.
5. Marcos EG, Geelhoed B, Van Der Harst P, et al. Relation of renal dysfunction with incident atrial fibrillation and cardiovascular morbidity and mortality: The PREVEND study. *Europace* 2017;19:1930–1936.
6. Molnar AO, Eddeen AB, Duchame R, et al. Association of proteinuria and incident atrial fibrillation in patients with intact and reduced kidney function. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e005685.
7. Deo R, Katz R, Kestenbaum B, et al. Impaired kidney function and atrial fibrillation in elderly subjects. *J Card Fail* 2010;16:55–60.
8. Baber U, Howard VJ, Halperin JL, et al. Association of chronic kidney disease with atrial fibrillation among adults in the United States: Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011;4:26–32.
9. McManus DD, Corteville DC, Shlipak MG, et al. Relation of kidney function and albuminuria with atrial fibrillation (from the Heart and Soul Study). *Am J Cardiol* 2009;104:1551–1555.
10. Soliman EZ, Prineas RJ, Go AS, et al. Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: The Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC). *Am Heart J* 2010;159:1102–1107.
11. Akoum N, Zelnick LR, de Boer IH, et al. Rates of cardiac rhythm abnormalities in patients with CKD and diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019;14:549–556.
12. Bansal N, Xie D, Tao K, et al. Atrial fibrillation and risk of ESRD in adults with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:1189–1196.
13. Bansal N, Xie D, Sha D, et al. Cardiovascular Events after New-onset atrial fibrillation in adults with CKD: Results from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *J Am Soc Nephrol* 2018;29:2859–2869.
14. Airy M, Schold JD, Jolly SE, et al. Cause-specific mortality in patients with chronic kidney disease and atrial fibrillation. *Am J Nephrol* 2018;48:36–45.
15. Mehta R, Cai X, Lee J, et al. Association of Fibroblast Growth Factor 23 With Atrial Fibrillation in Chronic Kidney Disease, From the Chronic Renal Insufficiency Cohort Study. *JAMA Cardiol* 2016;1:548–556.
16. Lamprea-Montealegre JA, Zelnick LR, Shlipak MG, et al. Cardiac Biomarkers and Risk of Atrial Fibrillation in Chronic Kidney Disease: The CRIC Study. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e012200.
17. Bansal N, Zelnick LR, Soliman EZ, et al. Change in cardiac biomarkers and risk of incident heart failure and atrial fibrillation in CKD: The Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am J Kidney Dis* 2020;S0272-6386(20)31137-9.
18. Dalal D, de Jong JS, Tjong FV, et al. Mild-to-moderate kidney dysfunction and the risk of sudden cardiac death in the setting of acute myocardial infarction. *Heart Rhythm* 2012;9:540–545.
19. Poli S, Facchin D, Rizzetto F, et al. Prognostic role of non-sustained ventricular tachycardia detected with remote interrogation in a pacemaker population. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2019;22:92–95.
20. Weidner K, Behnes M, Shupp T, et al. Prognostic impact of chronic kidney disease and renal replacement therapy in ventricular tachyarrhythmias and aborted cardiac arrest. *Clin Res Cardiol* 2019;108:669–682.
21. Deo R, Khodneva YA, Shlipak MG, et al. Albuminuria, kidney function, and sudden cardiac death. Findings from the Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) study. *Heart Rhythm* 2017;14:65–71.
22. Matsushita K, Coresh J, Sang Y, et al. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria for prediction of cardiovascular outcomes: A collaborative meta-analysis of individual participant data. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:514–525.

Kombinace takrolimu s nízkodávkovanými kortikosteroidy pro léčbu nefrotického syndromu na podkladě minimálních změn u dospělých

Chin HJ, Chae DW, Kim YC, et al. Comparison of the Efficacy and Safety of Tacrolimus and Low-Dose Corticosteroid with High-Dose Corticosteroid for Minimal Change Nephrotic Syndrome in Adults.

J Am Soc Nephrol 2021;32:199–210.

Syndrom minimálních změn (minimal change disease, MCD) patří mezi nejčastější primární glomerulonefritidy. Je typický nefrotickou proteinurií. V dětství je MCD příčinou až 90 % idiopatických nefrotických syndromů. Vzhledem k vysoké odpovědi na léčbu kortikosteroidy (KS) je u pediatrických pacientů označován jako „kortikosenzitivní nefrotický syndrom“. S věkem odpověď na léčbu kortikosteroidy klesá. Do navození remise je potřeba delší čas léčby, relapsy jsou časté. Četnost relapsů je uváděna mezi 48–76 %, vyšší je u pacientů mladších 45 let. Vysoká kortikoidová nálož je asociována s mnoha nežádoucími účinky, jež zahrnují osteoporózu, hmotnostní přírůstek, metabolický syndrom, steroid-dependentní diabetes, infekční komplikace, vředovou chorobu, a v neposlední řadě kosmetické nežádoucí účinky, strie nebo měsícovitý obličej. U pacientů často relabujících při léčbě kortikosteroidy nebo dependentních na této terapii je snaha o redukci dávek kortikosteroidů při kombinaci s jinými přípravky nebo je přímo indikována „steroid-free“ léčba kalcineurinovými inhibitory (CNI), alkylačními látkami nebo antimetabolity. Kombinovaná terapie takrolimem a nízkou dávkou kortikosteroidů by s ohledem na nižší množství nežádoucích účinků asociovaných se steroidy a vzhledem k podocytoprotektivnímu účinku mohla být potenciálně úspěšnou léčbou.

Jedná se o multicentrickou randomizovanou otevřenou („open-label“) studii prováděnou v univerzitních nemocnicích v Koreji v letech 2012–2017. Cílem studie bylo zhodnocení přínosu kombinace léčby takrolimem a steroidy oproti standardní terapii u pacientů s MCD s ohledem na časnou odpověď a četnost relapsů v dlouhodobém průběhu. Základním předpokladem setrvání ve studii bylo dosažení remise (poměr protein/kreatinin < 0,2 g/g) během osmi týdnů od zahájení terapie. Pacienti, kteří nedosáhli remise nebo u nichž došlo k poklesu odhadované glomerulární filtrace (eGFR) na méně než 30 ml/min/1,73 m², byli

ze studie vyřazeni. Pacienti, kteří dosáhli remise onemocnění, byli rozděleni do dvou ramen: 1. léčba takrolimem s nízkou dávkou kortikosteroidů a 2. monoterapie standardní dávkou kortikosteroidů. Za tzv. fázi remise bylo považováno období ještě dva týdny po dosažení remise. Poté byla hodnocena tzv. udržovací fáze trvající od 15. dne po dosažení remise až do 24. týdne od vstupu do studie. V této fázi byla dávka kortikosteroidů v obou ramenech redukována. Skupina 1 byla od zahájení léčby po dobu fáze remise léčena kombinací kortikosteroidů v dávce 0,5 mg/kg/den a takrolimu v dávce 0,05 mg/kg 2× denně s cílem dosáhnout hodnoty 5–10 ng/ml, v udržovací fázi byly dávky kortikosteroidů snižovány o 5 mg/týden a hodnota takrolimu udržována v rozmezí 3–8 ng/ml. Skupina 2 byla léčena do ukončení fáze remise kortikosteroidy v dávce 1 mg/kg/den, která byla od začátku udržovací fáze snižována o 5 mg/týden. Cílová dávka kortikosteroidů byla stejná v obou skupinách – 7,5 mg/den pro pacienty s hmotností ≥ 80 kg a 5 mg/den pro pacienty s hmotností < 80 kg.

Celkem bylo zahrnuto 67 pacientů ve skupině takrolimus + KS a 69 pacientů ve skupině s vysokou dávkou KS. Studii dokončilo 113 pacientů. Jedenáct ji předčasně ukončilo na vlastní přání, důvod nesouvisel s léčebnou terapií, dalších 11 (srovnatelně v obou skupinách) pro nežádoucí účinky terapie (tuberkulóza, alopecie, bolesti břicha, slabost v dolních končetinách ve skupině kombinované imunosuprese [IS], pneumonie, bronchitida, otok v obličeji, palpitace, herpes zoster ve skupině s vysokodávkovanými KS). Kompletní remise během osmi týdnů dosáhlo 53/67 (79,1 %) pacientů ve skupině s kombinovanou IS a 53/69 (76,8 %) ve skupině s monoterapií KS (nevýznamné [NS]). Střední čas k dosažení remise byl 15 (14–27) dní ve skupině s kombinovanou IS a 25 (14–28) dní ve skupině s vysokodávkovanými kortikosteroidy ($p = 0,16$). K relapsu došlo u 3/53 (5,7 %) pacientů léčených takrolimem a u 12/53

(22,6 %) ve skupině s monoterapií KS při jejich detrakci ($p = 0,01$). V obou skupinách u více než 50 % pacientů během sledovaného období nedošlo k relapsu onemocnění. Interval bez relapsů byl významně delší u pacientů léčených takrolimem ($p = 0,02$). Nejčastěji udávanými nežádoucími účinky léčby v obou skupinách byly gastrointestinální obtíže, ve skupině s kombinovanou IS neurologická symptomatologie, ve skupině s vysokými dávkami kortikosteroidů infekční komplikace. V průběhu 24 týdnů

sledování nedošlo k významnému poklesu renální funkce ani v jedné skupině.

Lze shrnout, že kombinovaná léčba takrolimem a nízkou dávkou kortikosteroidů byla srovnatelně účinná v porovnání se standardní monoterapií kortikosteroidy v dosažení remise nefrotického syndromu na podkladě minimálních změn. Četnost relapsů během 24týdenního sledování byla ve skupině s takrolimem při detrakci kortikosteroidů výrazně nižší.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Alena Paříková, Ph.D.

Syndrom minimálních změn je v dospělosti příčinou přibližně 15 % idiopatických nefrotických syndromů. Typickým patologickým znakem je absence viditelných změn ve světelném mikroskopu. Imunofluorescenční vyšetření je většinou negativní, i když může být patrná mezangiálně nízká intenzita imunoglobulinu M (IgM), často současně s konvertázami C3 nebo C1q, nebo příležitostně může být MCD doprovázen glomerulárními depozity IgA. V elektronovém mikroskopu jsou zachyceny difúzní ztráty podocytních výběžků. Jakékoliv jiné nálezy vylučují MCD, histologicky jde o diagnózu per exclusionem. Příčina onemocnění není přesně známa, nicméně se považuje za imunitně mediovanou podocytopatii (podobně jako primární fokálně segmentální glomeruloskleróza). Alterace podocytů přispívá ke změně integrity glomerulární membrány a tímto determinuje hodnotu proteinurie. Patogenetické faktory zapříčiňující podocytní postižení se různí a do jisté míry tak ovlivňují pravděpodobnost úspěšnosti léčby. Podocytopatie způsobené přítomností permeabilního faktoru secernovaného T lymfocyty se klinicky manifestují relativně náhlým vznikem nefrotického syndromu, dobrou odpovědí na léčbu imunosupresí, na druhou stranu tendencí k častým relapsům. Genetické mutace způsobující strukturální a funkční abnormality podocytů se projevují nefrotickým syndromem většinou v prvních letech života, ale mohou se objevit až v dospělosti. Nejčastěji se prezentují jako steroid-rezistentní nefrotický syndrom nebo chronické onemocnění ledvin se sníženou renální funkcí a proteinurií. Toxické podocytopatie s přímým poškozením podocytů, cytokiny mediováným poškozením nebo toxickým poškozením jako druhého hitu u pacientů s renálně rizikovou mutací genu pro apolipoprotein L1 (APOL1) se spíše manifestují jako kolabující formy fokálně segmentální glomerulosklerózy, ale mohou se prezentovat i jako MCD. Mají různou klinickou symptomatologii, často pomalu progredující renální insuficienci současně s nefrotickým syndromem.

Lékem volby při zahájení léčby MCD dle doporučení KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) z roku 2012 jsou kortikosteroidy v dávce 1 mg/kg/den podávané po dobu 4–16 týdnů s postupnou detrakcí po dosažení remise během šesti měsíců. U řídce relabujícího nefrotického syndromu (méně než dva relapsy během šesti měsíců nebo čtyři relapsy za 12 měsíců) je opět doporučeno nasazení kortikosteroidů v původním

dávkování a trvání léčby opět s postupnou detrakcí během následujících šesti měsíců. S ohledem na vysoké dávky kortikosteroidů a vysokou nálož u dospělých pacientů, u nichž při redukcí dávek nebo vysazení kortikosteroidů dojde v 60–80 % k relapsu onemocnění, jsou tato doporučení diskutabilní. Na druhou stranu u kortikosenzitivních dospělých pacientů s MCD bývá osmitýdenní krátkodobá léčba kortikosteroidy efektivní. Vzhledem k malému množství dat jsou doporučení odvozena od klinických studií v dětské populaci. Prakticky žádná adekvátně velká kontrolovaná prospektivní studie prokazující efekt perorální kortikoterapie v navození remise nefrotického syndromu u dospělých pacientů s MCD neexistuje. Intravenózní podávání kortikosteroidů neukázalo užitek oproti perorální léčbě. Další z kontroverzních otázek je rychlost redukce kortikosteroidů po dosažení remise onemocnění. Kontrolované studie definující detrakční režim nejsou k dispozici, pomalá redukce vede k navýšení kumulativní dávky, rychlá by mohla zvýšit riziko relapsu. Všeobecně je přijímáno snižování dávky kortikosteroidů o 5–10 mg/týden během osmi týdnů při celkové době léčby 24 týdnů. Steroid-šetrčí režimy s GNI, alkylačními látkami nebo antimetabolity jsou v současnosti u dospělých užívány až jako léčba druhé nebo třetí linie u často relabujících nebo steroid-rezistentních forem MCD. Cyklofosfamid (CPA) se ukázal jako účinnější než cyklosporin A (CyA) ve studii u pacientů s MCD často relabujících a steroid-dependentních, kdy 63 % pacientů léčených CPA zůstalo v remisi déle než dva roky, zatímco z pacientů léčených CyA udrželo remisi pouze 25 %. Kombinovaná léčba CyA a kortikosteroidy vedla k navození remise při prvním relapsu rychleji než kortikosteroidy. Doporučována je dávka CyA 3–5 mg/kg/den. Při vysazení CyA někteří pacienti relabují. Cyklofosfamid je dle doporučení KDIGO lékem volby u pacientů s MCD často relabujících nebo steroid-dependentních, variantou je cyklosporin u pacientů v reprodukčním věku. Mykofenolát je doporučováno podávat pouze pacientům s intolerancí výše uvedených. V posledním desetiletí stoupá evidence o účinnosti rituximabu.

Před více než deseti lety studie porovnávající intravenózní CPA a takrolimus u často relabujících a steroid-dependentních pacientů s MCD, kteří byli iniciálně léčeni prednisonem, potvrdily srovnatelnou efektivitu v dosažení a udržení remise po dobu dvou let, v jedné z nich bylo navození remise takrolimi-

mem rychlejší v porovnání s intravenózním cyklofosfamidem. V randomizované kontrolované studii s 50 pacienty porovnávací monoterapii takrolimem a prednisonem u de novo MCD pacientů z roku 2020 byla léčba takrolimem stejně efektivní jako terapie prednisonem. Po čtyřech týdnech léčby bylo ve skupině s prednisonem více pacientů s navozenou kompletní remisí. V několika studiích již byla prokázána vyšší účinnost takrolimu v kombinaci s prednisonem než při užití cyklosporinu v kombinaci. Komentovaná studie je unikátní zvolenými skupinami: takrolimem podávaným v kombinaci s nízkou dávkou kortikosteroidů vs. standardní dávkou kortikosteroidů a vysokým počtem pacientů zahrnutých do studie. Nevýhodou je poměrně krátká doba sledování. Vliv délky léčby na riziko relapsu není jasný. Ve studiích v dětské populaci nevedla extenzivní délka léčby k redukci četnosti relapsů. V dospělé populaci Li a spol. zjistili, že kratší doba léčby byla nezávislým prediktorem relapsu. V komentované studii byla četnost relapsů ve skupině s takrolimem nižší, což je pravděpodobně způsobeno déletrvajícím imunosuprimovaným stavem při dosažených hodnotách takrolimu.

U pacientů s rezistentním nefrotickým syndromem je v některých případech s úspěchem užíván rituximab, anti-CD20 monoklonální protilátka vedoucí k depleci B lymfocytů. Me-

chanismů, které se v této terapii uplatňují, je pravděpodobně několik. Deplecí B buněk je ovlivněna kostimulační kaskáda aktivující T lymfocyty; in vitro byla prokázána přímá vazba rituximabu na podocyty, a tím jeho antiproteinurický efekt nezávislý na B buněčné depleci. U některých pacientů rituximab navodí prolongovanou remisi přes rekonstituci B lymfocytů, u dětí s často relabujícím nebo steroid-dependentním nefrotickým syndromem je rekonstituce paměťových buněk prediktorem relapsu. U pacientů s geneticky zapříčiněným MCD imunosupresivní terapie nemá bezprostřední užitek. U některých je patrná redukce proteinurie při léčbě kalcineurinovými inhibitory, které stabilizují cytoskelet.

Co říci závěrem? Syndrom minimálních změn není homogenní chorobou, onemocnění se manifestuje v různých formách. Rozpoznání jednotlivých podskupin pacientů je základním předpokladem pro určení prognózy choroby a nastavení optimální terapeutické strategie. Co se týče účinnosti, bezpečnosti, optimálního dávkování a délky léčby kortikosteroidy, zůstává stále mnoho otázek nezodpovězeno. Kalcineurinové inhibitory se podstatou svého účinku na stabilizaci podocytů nabízejí jako vhodná alternativa nebo přídatná terapie zvláště u kortikodependentních forem onemocnění.

LITERATURA

1. Ahn W, Bomback A. Approach to diagnosis and management of primary glomerular diseases due to podocytopathies in adults: core curriculum 2020. *Am J Kidney Dis* 2020;75:955–964.
2. Kidney Disease Improving Global Outcomes Glomerulonephritis Work Group: KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney Int* 2012;2(Suppl 2):139–274.
3. Vivarelli M, Massella L, Ruggiero B, Francesco E. Minimal change disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:332–345.
4. Li X, Li H, Chen J, et al. Tacrolimus as a steroid-sparing agent for adults with steroid-dependent minimal change nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:1919–1925.
5. Lee H, Yoo KD, Oh YK, et al. Predictors of relapse in adult-onset nephrotic minimal change disease. *Medicine* 2016;95:3179.
6. Medjeral-Thomas NR, Lawrence C, Condon M, et al. Randomized, Controlled Trial of Tacrolimus and Prednisolone Monotherapy for Adults with De Novo Minimal Change Disease: A Multicenter, Randomized, Controlled Trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020;15:209–218.

Dialyzovaná nemocná s vícečetným těhotenstvím (gemini) zakončeným úspěšným porodem

MUDr. Jana Lachmanová¹; MUDr. Tomáš Indra, Ph.D.¹; MUDr. Zdenka Hrušková, Ph.D.¹; prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., FASN, FERA¹; prof. MUDr. Antonín Pařízek, CSc.²

¹ Klinika nefrologie, 1. LF UK a VFN v Praze

² Gynekologicko-porodnická klinika, 1. LF UK a VFN v Praze

KLÍČOVÁ SLOVA: dvojčata – chronická hemodialýza – těhotenství – změna dialyzačního režimu

Vlastní kazuistika

Čtyřicetiletá pacientka byla do perineonatologického centra Gynekologicko-porodnické kliniky VFN v Praze přijata 24. 7. 2020 ve 26. týdnu těhotenství. Šlo o nemocnou léčenou chronickou hemodialýzou (HD) a těhotenství bylo vícečetné (gemini). Předem bylo dohodnuto, že pacientka bude hospitalizována na oddělení pro riziková těhotenství a HD léčba bude zajištěna na akutním hemodialyzačním středisku (HDS) Nefrologické kliniky VFN. Vzdálenost mezi oběma pracovišti je přibližně 1 km a transport byl zajišťován sanitním vozem.

Z **anamnézy** vyplývá, že jde o ženu se základním vzděláním pracující jako dělnice v pekárně, která je od roku 2015 v invalidním důchodu pro onemocnění ledvin. Je vdaná, ale nežije s manželem, se kterým má dvě děti (14 a 11 let). Ve společné domácnosti žije se svými dětmi a s novým přítelem, s nímž i otěhotněla. Zajímavostí může být, že je sama z dvojčat (porodní hmotnost 2 000 g); její bratr – dvojče – je zdravý a familiární nemoci v rodině neudává.

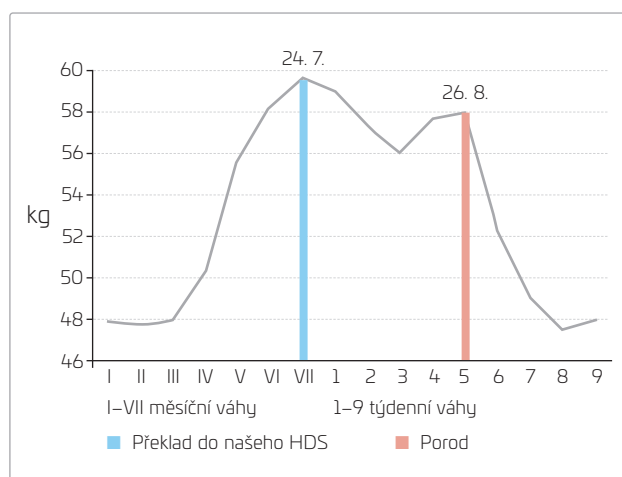
Ve věku 15 let (1995) u ní byl diagnostikován „zánět“ ledvin a následně ve FN v Motole provedena renální biopsie se závěrem IgA nefropatie. Poté byla dispenzarizována v nefrologické ambulanci v místě bydliště s pozvolným snižováním funkce ledvin. V dubnu 2015, když jí bylo 35 let, u ní byla zahájena HD léčba cestou arteriovenózní fistule (AVF) na levé horní končetině. V únoru 2016 jí byla transplantována ledvina (od kadaverózního dárce) s rozvojem velmi dobré funkce štěpu. V červenci 2018 si pacientka svévolně vysadila terapii, protože se domnívala, že „jí léky brání v těhotenství“, které si s novým přítelem přála. V říjnu 2019 došlo k selhání funkce štěpu

a musela znovu zahájit HD terapii, během níž měla trvale hypertenzi. Štěp v pravé jámě kyčelní byl ponechán *in situ*. Pacientka sama uvedla přechodné užívání drog spolu s přítelem (pervitin intranazálně), ale od začátku roku 2020 oba abstinovali z důvodu plánovaného těhotenství. Záznamy z jiné lékařské dokumentace uvádějí užívání i dalších drog (marihuany a lysohlávky).

Pacientka byla v předchorobí celkem třikrát těhotná a z let 2006 a 2009 má dvě zdravé děti. V roce 2019 (říjen) podstoupila pro zamlklý potrat revizi dutiny děložní. V dubnu 2020 přiznala lékaři na spádovém HDS již čtvrté těhotenství (ale až v 11. týdnu gravidity) a doporučenou amniocentézu odmítla. Těhotenství bylo dvojčetné a dvojvaječné (*gemini bichoriati a biamniati*).

Během těhotenství se u pacientky zprvu nevyskytly žádné problémy, jen přetrvávala hypertenze a průměrný krevní tlak (TK) v mateřském HDS byl 166/104 mm Hg. V době zjištěného těhotenství jí byla změněna antihypertenzní terapie na α -metyldopu (Dopegyt) a metoprolol-tartrát (Vasocardin). Dialyzační program v mateřském HDS probíhal původně třikrát týdně formou hemodiafiltrace (HDF) s délkou čtyři hodiny/proceduru a od 13. týdne těhotenství byl změněn na šest HDF za týden, s nezměněnou délkou trvání procedury. Suchá váha (SV) nemocné před těhotenstvím byla < 48 kg (index tělesné hmotnosti [BMI] 17,2 kg/m²). Poslední dialýza v mateřském HDS byla provedena 23. 7. 2020 s hmotností po dialýze 59,6 kg a s TK 168/113 mm Hg.

Od 24. 7. 2020 pak byla nemocná již dialyzována na našem HDS. Úzce jsme spolupracovali s týmem gynekologů a perinatologů, od kterých jsme požadovali pravidelné vyšetření stavu dětí ultrazvukem (hmotnost a vyloučení



OBR. 1 Graf suché váhy v průběhu gravidity a po porodu.

Měsíční hodnoty suché váhy (I–VII) v mateřském HDS (do 24. 7.). Týdenní hodnoty suché váhy (1–9) v HDS VFN (26. 8. porod a dále již standardní HD).

HDS – hemodialyzační středisko.

polyhydramnia). První vyšetření proběhlo ještě týž den a zjistilo průměrnou srdeční akci obou plodů a euhydracion u obou. Před každou další HD a po ní probíhalo základní **monitorování plodů**: informace o akci srdeční a přítomnosti pohybu dětí – plodů (což bylo vždy v deníku dekursu chorobopisu zaznamenáno).

Před první HD na našem HDS pacientka neudávala žádné potíže, chuť k jídlu má, ale je zvyklá jíst velmi málo, údaje o velikosti diurézy nezná (neměří ji, ale močí „velmi málo nebo nemočí“). Objektivní vyšetření prokazuje mírné otoky bérů, na levé horní končetině je AVF s rozšířeným žilním systémem se dvěma pseudoaneurysmaty, nejspíše s velkým průtokem. Tělesná hmotnost pacientky před první HD u nás byla 60,0 kg (při 167 cm výšky), TK 163/100 mm Hg, P 71/min, saturace O₂ 98 %. HD trvala šest hodin a průtok krve byl zvolen jen 150 ml/min, průtok dialyzačního roztoku 500 ml/min (od dalších HD jen 300 ml/min), heparin 1 500 IU, se snížením SV po HD na 59 kg. Po celou HD trvala hypertenze – systola do 170 mm Hg a diastola do 105 mm Hg. Laboratorní parametry před první HD: glykemie 4,6 mmol/l, Na 127 mmol/l, K 4,88 mmol/l, Ca ionty 0,97 mmol/l, P 0,77 mmol/l, Mg 0,67 mmol/l, urea 4,3 mmol/l, kreatinin 305 μmol/l, kyselina močová 148 μmol/l, feritin 428,8 μg/l, albumin 28 g/l, celková bílkovina (CB) 64,9 g/l, C-reaktivní protein (CRP) 2,7 mg/l. V krevním obraze byla hodnota hemoglobinu 94 g/l, počet leukocytů $8,16 \times 10^9/l$, trombocytů $110 \times 10^9/l$. Hodnota N-terminálního fragmentu natriuretického peptidu typu B (NT-proBNP) byla vysoká, což by odpovídalo známám srdečního selhání (ale zůstávala velmi vysoká během celé gravidity). Pro jasné známky převodnění jsme se rozhodli pro pozvolné snižování suché váhy, k monitoraci jsme používali jednak echokardiografické vyšetření, jednak vyšetřování průměru dolní duté žíly. Vývoj hmotnosti v mateřském HDS a během léčby u nás ukazuje

TAB. 1 Parametry dialyzační léčby v mateřském HDS a ve VFN

Ukazatele	Mateřské HDS	HDS VFN
Metoda dialýzy	HDF 11.–26. týden	HD 26.–32. týden
Frekvence/týden	6	7
Délka HD (h)	4	6
Délka HD (h/týden)	24 hodin	42 hodin
QB = průtok krve (ml/min)	250	150
Antikoagulace	Clexane (4 000 j.)	Heparin < 1 500 IU
Dialyzátor	FX Classix 60	Diacap Pro 13 L
Povrch dialyzátoru (m ²)	1,4	1,3
Objem dialyzátoru (ml)	74	82
Anémie	EPO + transfuze	EPO + transfuze

EPO – erythropoetin; HD – hemodialýza; HDF – hemodiafiltrace; HDS – hemodialyzační středisko.

obrázek 1. Parametry dialyzační léčby u nás na mateřském dialyzačním středisku uvádíme v **tabulce 1**.

Strategie péče o nemocnou

Na oddělení pro riziková těhotenství byl u pacientky monitorován TK 4× denně (v 6-12-18-24 hodin) a ve stejném intervalu byla podávána i antihypertenzní léčba (Dopegyt 2 tbl. p.o.). Ne vždy byl interval dodržen z časového důvodu a kvůli prováděné ultrafiltraci na HD. Proto jsme pro informaci lůžkovému oddělení někdy předávali všechny hodnoty TK během HD monitorované v intervalu 30 minut, včetně srdeční frekvence matky. Vasocardin 25 mg dostávala nemocná vždy ráno, bez ohledu na HD. Anémii jsme korigovali podáváním erythropoetinu a transfuze erytrocytární masy byly podány výjimečně (během dialyzační léčby celkem 4× 300 ml). Dieta byla vedena nutriční terapeutkou lůžkového oddělení s přihlédnutím k našim doporučením.

HD terapii jsme změnili a řídili jsme se podle práce autorů americko-kanadské studie.⁴ HD byla prováděna denně šestihodinová typu tzv. pomalé HD s průtokem krve sníženým na 150 ml/min a dialyzačního roztoku na 300 ml/min s cílem dosáhnout laboratorních hodnot urey, kreatininu a iontů blížících se normálním hodnotám zdravých těhotných (**tab. 2**). Biochemické a hematologické kontroly byly plánovány dle potřeby; denně mineralogram, dvakrát týdně urea, kreatinin, krevní obraz a další vyšetření pak byla prováděna podle aktuální potřeby (železo, feritin, natriuretický peptid typu B [BNP], vitamin D aj.). Hodnoty TK během těhotenství byly trvale zvýšené: před HD průměr 147/101 mm Hg a po HD v průměru 158/98 mm Hg (s velkým rozptylem hodnot); ultrafiltrace hodnoty TK významně neovlivnila. Teprve 14 dní po porodu se u naší pacientky hodnoty TK snižovaly v závislosti na ultrafiltraci, ale současně s trendem klesající suché váhy k hodnotě před těhotenstvím (48 kg). Stejně tak se po ukončení těhotenství zlepšily vý-

TAB. 2 Průměrné laboratorní hodnoty u nemocné před porodem a po něm (24. 7. – 16. 9.)

	Ur1 (mmol/l)	Ur2 (mmol/l)	Kreatinin 1 (μmol/l)	Kreatinin 2 (μmol/l)	Hb (g/l)
Před porodem	6,2	1,5	313	136	92
Po porodu	23	5	697	227	113

Hb – hemoglobin; HD – hemodialýza; kreatinin 1 – kreatinin před HD; kreatinin 2 – kreatinin po HD; Ur1 – urea před HD; Ur2 – urea po HD.

TAB. 3 Srovnatelné parametry z echokardiografických vyšetření (porod 26. 8.)

Datum (gestační týden)	28. 7. (27. týden)	11. 8. (29. týden)	20. 8. (31. týden)	3. 9. (7 dní po porodu)	14. 9. (18 dní po porodu)
Hmotnost pacientky (kg)	59,1	57,6	59	53	49,3
EF (%)	58	47	57	47	52
CI (l/min/m ²)	4,5	4,42	3,42	3,45	2,53
LAVi (ml/m ²)	42	33	35	54	30
Mitrální chlopeč – regurgitace	3+	2+	2+ až 3+	3+	1+
PAP	55	29	28	47	35
Trikuspidální chlopeč – regurgitace	3+	1+ až 2+	2+	2+	1+
Šířka DDŽ ins./exp. (mm)	14/24	0/11	0/15	19/23	11/19

CI – srdeční index (cardiac index); DDŽ – dolní dutá žíla; EF – ejekční frakce; exp. – expirace; ins. – inspirace; LAV – objem levé síně; LAVi – indexovaný objem levé síně; PAP – střední tlak v plicnici.

sledky echokardiografického vyšetření, které již neprokazovaly známky převodnění. Celkem bylo provedeno v našem HDS 44 HD, do porodu 33 denních HD a dalších 11 po porodu v intervalu obden, s přechodem na tři HD za týden.

Původní nechuť k jídlu ustoupila po návštěvách nutriční terapeutky s úpravou jídelníčku dle přání pacientky.

Další provedená vyšetření během pobytu ve VFN
Dopplerovské vyšetření AVF (27. týden): Nativní radiocefalická AVF vlevo založená před pěti lety MUDr. Slavíkovou. Arteria brachialis bez stenózy, s průtokem

1 600 ml/min, arteria radialis bez stenózy, aferentní arteriola (AA) volná. Vena cefalica aneurysmaticky dilatovaná, bez trombotického podílu a bez stenóz. Závěr: doporučena kontrola u cévního chirurga v mateřském HDS s plánem zúžit zkrat.

Echokardiografické vyšetření bylo provedeno celkem pětkrát a srovnatelné parametry uvádíme v **tabulce 3**. Důležité je zejména to, že první echokardiografické vyšetření v 27. týdnu prokázalo vysoký srdeční výdej, funkční regurgitaci prakticky na všech chlopních a hypertrofii LK, což vše je důsledkem příliš vysoké hodnoty

TAB. 4 Hmotnost dětí v týdnech gravidity a po porodu

Datum vyšetření	Délka gravidity	Hmotnost plodu A (g)	Hmotnost plodu B (g)
27. 7.	27 + 5	947	897
30. 7.	28 + 1	962	931
13. 8.	30	1 300	1 281
26. 8.	Porod 31 + 5	1 400	1 100
16. 9.	Dimise pacientky domů a dětí do zdravotnického zařízení v místě bydliště	1 700	1 400
8. 10.	Dimise dětí domů	2 440	2 140
13. 11.	Kontrola v poradně	3 650	3 100
11. 12.	Kontrola v poradně	4 660	4 040

stanovené suché váhy. Doporučeno bylo snížit suchou váhu alespoň o 2 kg a echokardiografickou kontrolu provést do tří týdnů.

Dopplerovské vyšetření renálních tepen (po porodu 9. 9.): V odstupu pravé renální tepny (RT) měřím maximální rychlost (V_{\max}) 88 cm/s, v odstupu levé RT 72 cm/s, v přírodní tepně vedoucí ke štěpu rychlost 37 cm/s. Intra-renálně vaskularizace chabá, ledviny sraštělé. Evidentní známky stenózy zobrazených renálních tepen neprokazují.

Vývoj těhotenství: Těhotenství bylo plánovaně ukončeno z indikace gynekologů císařským řezem 26. 8. v 31. + 5. týdnu gravidity (dvě zdravé dívky). Peroperačně byla se souhlasem pacientky standardním způsobem provedena tubární sterilizace. Pooperační průběh byl komplikován masivním krvácením z pochvy (za dvě hodiny po operaci) s poklesem v krevním obraze. Okamžitě bylo provedeno vyšetření ultrazvukem u lůžka nemocné se závěrem: děloha, její okolí a stěna břišní bez abnormalit, ale velmi suspektní nález svědčící o přítomnosti trombu ve vena cava inferior. Tento nález byl potvrzen na angioCT (vlající trombus z v. renalis l. dx do v. cava

inferior), proto byl následně zaveden kavální filtr (explanabilní). Antihypertenzní terapie byla po porodu změněna na ramipril (Piramil), bisoprolol (Concor) a amlodipin (Agen). Antikoagulační léčba byla zajištěna pomocí nadroparinu (Fraxiparin), ale jen nižší dávkou s přihlédnutím k předcházejícímu operačnímu výkonu. U nemocné byla následně indikována plná antikoagulační léčba po ukončení šestinedělí.

Pacientka byla propuštěna domů po 49 dnech hospitalizace ve VFN a po 20 dnech po císařském řezu. Děti byly přeloženy rovněž po 20 dnech do nemocnice v blízkosti bydliště matky. **Sledování dětí ultrazvukovým vyšetřením** a odhad vývoje jejich hmotnosti byly pro nás cenné, protože nám dávaly informaci o jejich prospívání (**tab. 4**); ačkoli matka během hospitalizace hmotnost nezvyšovala (trvale jevila známky převodnění), děti rostly adekvátně gestačnímu věku.

Popsaná kazuistika ukazuje potřebu specifické péče o těhotné pacientky podstupující dialyzační léčení. Nezbytnou se jeví také spolupráce nefrologa a gynekologa (včetně neonatologů) a přesné načasování jednotlivých kroků.

KOMENTÁŘ

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

Ženy produktivního věku v hemodialyzačním programu trpí poruchami menstruačního cyklu a skoro polovina z nich má amenoreu. Etiologicky je způsobena hormonální dysbalancí. Zatímco hodnoty folikulostimulačního hormonu (FSH) bývají v normě, hodnoty luteinizačního hormonu (LH) bývají zvýšeny, stejně tak hodnoty prolaktinu. Naopak hodnoty estradiolu a progesteronu jsou sníženy a je porušena pozitivní zpětná estrogenová vazba na hypotalamus; řada cyklů je tak anovulačních. U 35 % žen je uváděna snížená sexuální aktivita, zejména libido. Roli hraje i změněná vizáž vlivem vyčnívajícího katétru či fistule, barvy kůže či častější deprese.^{2,3} Proto není překvapením, že těhotenství u žen léčených HD a narození zdravých dětí je vzácností. I když v posledních letech počet popsanych případů těhotných s léčbou HD ve světě stoupá,

*narození živých vícčet (dvojčat či trojčat) je zcela ojedinělé.⁴⁻⁶ V přehledu European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) z roku 1983 se uvádělo celkem 34 rodiček z celkového počtu 70 845 dialyzovaných žen (tj. méně než 1 %). V posledních letech bylo publikováno několik dalších přehledů o počtu těhotných žen i narozených dětí. Hladunewich a Schatell¹ uvádějí nejen počty těhotných žen v různých zemích, ale i další zajímavé údaje a parametry, z nichž některé uvádíme v **tabulce 5**. Italští autoři^{7,8} ve svých publikacích zdůrazňují významný vztah mezi počtem dialyzačních hodin/týden a termínem porodu, ale i doporučení pro optimalizaci dialyzační a doplňující léčby (léčba železem, erythropoetinem, fosfáty, vitamínem D či magnezium). Japonští autoři⁹ zase zdůrazňují souvislost mezi nízkou hodnotou urey*

TAB. 5 Počty těhotných, procento živě narozených dětí a počet hodin/týden strávených na hemodialýze¹

Země	Období	Počet pacientek	Živě narozené děti (%)	Počet hodin/týden na HD
Japonsko	1986–2007	28	64	18 ± 4
Brazílie	1988–2008	52	87	15 (9–21)
Saúdská Arábie	1992–2003	12	58	4–6 HD/týden
Itálie	2000–2012	20	Neuvádí se	24 ± 5
Kanada	2000–2013	22	86	43 ± 6

HD – hemodialýza.

a gestačním věkem i porodní hmotností novorozenců u těhotných žen léčených dialýzou.

Každé těhotenství u HD pacientek je vždy spojeno se zvýšeným rizikem jak pro matku (s akcelerací hypertenze/preeklampsii/HELLP syndromem, rizikem spontánního potratu, předčasným ukončením těhotenství, polyhydramniem a změnou dialyzačního režimu), tak i pro dítě (intrauterinní smrt, nízká hmotnost, předčasný porod, postpartální úmrtí).

Těhotenství samo pro pacientku může být překvapením. V některých případech „nežádoucím“, kdy si žena těhotenství nepřála, nebo naopak „přijemným“, protože o těhotenství mnohdy dlouhodobě usilovala. První publikace v české literatuře o těhotenství dialyzovaných žen pochází z našeho pracoviště z roku 1988¹⁰ a referujeme v ní o pěti těhotenstvích u tří pacientek. Ani u jedné z nemocných těhotenství neskončilo porodem, protože žádná si jeho pokračování nepřála a bylo pro ně jen „překvapením“. Těhotenství byla ukončena čtyřikrát umělým přerušením a jednou supravaginální amputací dělohy.

Po více než 30 letech jsme opět dialyzovali těhotnou pacientku z chronického dialyzačního programu, která byla předána do naší nemocnice z jiného mimopražského zdravotnického zařízení. V tomto případě se jednalo dokonce o těhotenství a porod dvojčat u chronicky dialyzované pacientky (tříkrát týdně) zatížené i dalšími riziky, která s sebou selhání ledvin přináší (hypertenze, srdeční selhání, anémie, ponechaný funkční štěp po transplantaci ledviny, anamnéza abúzu drog atd.). Pro zdárný průběh gravidity je vždy nezbytná úprava dialyzačního režimu, a to zejména významné zvýšení počtu hodin strávených na dialýze za týden; tedy nejen převedení na denní dialýzy, ale i navýšení délky jedné HD. Velkým problémem bývá u těchto nemocných správně stanovit suchou váhu. Řada autorů se shoduje v tom, že „tradiční“ ukazatele

stavu hydratace dialyzovaných nemocných (např. výše TK, křeče při HD, bioimpedance či hodnoty NT-proBNP) u dialyzovaných těhotných nefungují, a nejsou tedy velkým přínosem. Na základě našich dlouholetých zkušeností je důležitým vodítkem pro stanovení optimální suché váhy echokardiografické vyšetření a dále se řídíme náplní dolní duté žíly (její šíří), současně s hodnocením poměrů v pravém srdci, tlaku v plicnici a srdečním výdejem. V posledním trimestru je nezbytná intenzivní týmová spolupráce dialyzačního a porodnického týmu a po porodu i týmu neonatálního. Nutriční terapeut je velmi důležitým členem týmu právě při změnách dialyzačního režimu a potřebě upravit dietu.

My jsme se v našem postupu řídili doporučeními z práce americko-kanadských autorů,¹ která v dialyzační preskripci uvádějí týdenní dialyzační čas 43 ± 6 hodin nebo > 36 hodin/týden, hodnotu urey před HD < 17 mmol/l, dialyzační roztok s K^+ 3 mmol/l a Ca^{++} 1,5 mmol/l. Častou hypofosfatemii je nutné upravovat přidáváním fosfátu do dialyzačního roztoku nebo aplikací fosfátu intravenózně (i.v.) po HD (např. Na glycerofosfát či KH_2PO_4). Výhodnější je však úprava příjmu fosforu dietou. Ultrafiltraci během HD volíme pozvolnou, abychom se vyhnuli hypotenzním příhodám. Po HD je tolerován TK $< 140/90$ mm Hg. Při nízkých hodnotách železa v séru je nutné jeho doplňování i.v. aplikací po HD a stejně tak je potřeba i dávky erytropoetinu upravovat s cílem dosáhnout hodnoty hemoglobinu (Hb) 100–110 g/l. Neomezovat přitom bílkovin v dietě, naopak zajistit přísun 1,5–1,8 g/kg/den. Kyselinu listovou podávat perorálně (p.o.) v denní medikaci, stejně i vitamín D (Vigantol, Rocaltrol). Hypomagnezemií, která při déletrvajících HD není vzácností, upravujeme aplikací $MgSO_4$ i.v. dle požadavku gynekologa nebo p.o. přípravky. Podobná doporučení se uvádějí i v práci italských autorů.⁸

LITERATURA

1. Hladunewich M, Schatell D. Intensive dialysis and pregnancy. *Hemodial Int* 2016;20:339–348.
2. Strippoli GF, Collaborative Depression and Sexual Dysfunction (CDS) in Hemodialysis Working Group, Vecchio M, et al. Sexual dysfunction in women with ESRD requiring hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;7:974–981.
3. Mor MK, Sevic MA, Shield AM, et al. Sexual dysfunction activity and satisfaction among women receiving maintenance hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:128–134.
4. Chang CT, Wu MS, Chien HC. Successful twin pregnancy in patient on long-term haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:2487–2488.
5. Alix PM, Brunner F, Joliet A, et al. Twin pregnancy in a patient on chronic haemodialysis who already had three pregnancies. *J Nephrol* 2019;32:487–490.
6. Yoo J, Unnikrishnan D, Lwin L, et al. Successful triplet pregnancy in a patient on chronic hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:994–997.
7. Piccoli GB, Minelli F, Versino E, et al. Pregnancy in dialysis patients in the new millennium. A systematic review and meta-regression analysis correlating dialysis schedules and pregnancy outcomes. *Nephrol Dial Transplant* 2015;31:1915–1934.
8. Cabiddu G, Castellino S, Gernone G, et al. Best practices on pregnancy on dialysis: the Italian Study Group on Kidney and Pregnancy. *J Nephrol* 2015;28:279–288.
9. Asamiya Y, Otsubo S, Matsuda Y, et al. The importance of low blood urea nitrogen levels in pregnant patients undergoing hemodialysis to optimize birth weight and gestational age. *Kidney Int* 2009;75:1217–1222.
10. Lachmanová J, Bauer J, Jelínková E, Straková M. Gravidita u dialyzovaných žen. *Prakt Lék* 1988;68:102–104.

Hemodialýza a sociální podpora pacienta

Bc. Adéla Čabanová

Medical Tribune

Kromě zdravotních otázek mají pacienti léčení dialýzou také obavy o to, jak zvládnou novou situaci finančně a jaké budou mít jejich zdravotní stav a léčba sociální dopady.

Mnozí dialyzovaní se vyrovnávají s postupnou ztrátou soběstačnosti a v souvislosti s tím hledají pomoc v domácím prostředí. Někteří žádají o příspěvek na péči, příspěvek na mobilitu, případně o invalidní důchod. Zajištění sociálních terénních služeb je ale v některých regionech velmi problematické kvůli jejich nedostatečným kapacitám. Také pobytová sociální zařízení typu domovů pro seniory jsou pro dialyzované špatně dostupná.

Sociální pracovníci v nemocnicích od dialyzovaných často slyší také dotazy na získání průkazu ZTP (zvláště těžké postižení) a s ním spojenou možnost parkování na místech vyhrazených pro invalidy, případně bezplatného parkování v areálech nemocnic.

V těchto životních situacích je žádoucí, aby pacienti dostávali o možnostech sociální podpory a o cestách k jejímu získání velmi přesné informace. Zdravotně sociální pracovníci se ale někdy setkávají s tím, že pacienti dostanou nepřesnou informaci i od zdravotníků. Lékař třeba pacienta motivuje k podání žádosti o invalidní důchod a pacient je pak rozhořčený, když jej nedostane nebo je mu uznán jen první nebo druhý stupeň, při kterém musí chodit do práce.

Práce zdravotně sociálních pracovníků je nenahraditelná. Ostatní by měli být v radách ohledně sociální oblasti opatrní a odkazovat na odborníky, kteří si udržují přehled o novelizacích jednotlivých vyhlášek a dalších pravidel. Ti mohou pacientovi nejlépe navrhnout typy pomoci, na které dosáhne.

Základní všeobecné informace o možných příspěvcích a sociální podpoře pro pacienty léčené dialýzou přibližují PhDr. Iveta Krčová, MBA, ze Zdravotně sociálního oddělení Institutu klinické a experimentální medicíny (IKEM) a Bc. Alena Makarová, vedoucí Zdravotně sociálního oddělení Všeobecné fakultní nemocnice v Praze.

Mnozí dialyzovaní pobírají invalidní důchod. O invalidní důchod se žádá na České správě sociálního zabezpečení v místě trvalého bydliště. Posuzování invalidity je v kompetenci posudkového lékaře. Ten vychází z podkladů od praktického lékaře. Posuzuje se míra poklesu pracovní schopnosti. Rozdíl mezi jednotlivými stupni

invalidity spočívá v míře poklesu pracovní schopnosti člověka. Pokles o 35 až 49 procent znamená invaliditu prvního stupně, o 50 až 69 procent invaliditu druhého stupně a pokles o 70 procent a více pak invaliditu třetího stupně. Podmínkou přiznání invalidního důchodu je také pracovat (respektive platit důchodové pojištění) po dobu pěti z deseti posledních let před vznikem invalidity (nebo alespoň po dobu deseti ze dvaceti let).

Chronické selhání ledvin léčené dialýzou odpovídá míře poklesu pracovní schopnosti o 50 až 60 procent, pokud je bez komplikací nebo s lehčími komplikacemi. V případě mnohočetných těžkých komplikací odpovídá chronické selhání ledvin léčené dialýzou míře poklesu pracovní schopnosti o 60 až 80 procent.

Přiměřeně k onemocnění a k dojíždění na dialýzu si může příjemce invalidního důchodu přivydělávat. Po dosažení důchodového věku se může invalidní důchod přeměnit na starobní důchod.

Možnosti přivýdělku při pobírání invalidního důchodu komentuje PhDr. Iveta Krčová, MBA: „V případě přiznání invalidity (v kterémkoliv stupni) lze pracovat. Záleží ovšem na zdravotním stavu, tedy na tom, co zdravotní stav jedinci umožní. Rovněž v případě dialyzovaných pacientů záleží často na benevolenci zaměstnavatele, protože dialýza probíhá někdy i několikrát do týdne a trvá několik hodin. Přiznání invalidity nebrání tomu, aby byla osoba zaměstnána. Při invaliditě I. a II. stupně se pracovat přímo vyžaduje. Pouze při invaliditě III. stupně záleží na tom, jak se pacient cítí a jestli mu práci v rozhodnutí o přiznání invalidního důchodu nezakázal posudkový lékař větou: „Nemůže pracovat ani za zcela mimořádných podmínek.“ Podle procentní míry poklesu pracovní schopnosti se také zkracuje množství odpracovaných hodin denně. Pacient, který pobírá invalidní důchod III. stupně, je tedy ze 70 % uznán práce neschopným, a neměl by zvládnout pracovat osm hodin denně.

Ne všichni dialyzovaní ovšem na vyplácení invalidního důchodu dosáhnou. K tomu uvádí Bc. Alena Makarová: „Mnoho dialyzovaných pacientů má přiznaný invalidní důchod. Nezřídka se však stává, že dialyzovaný pacient na přiznání invalidního důchodu nedosáhne, neboť nesplní jednu ze základních podmínek přiznání, a to dobu pojištění. Pokud příjemce invalidního důchodu dosáhne důchodového věku a splní podmínky doby pojištění, má

možnost prostřednictvím Okresní správy sociálního zabezpečení (OSSZ) podat žádost o starobní důchod. Jestliže starobní důchod bude vyšší než vyplácený invalidní, bude mu přiznán starobní důchod.“

Další významnou pomocí pro nesoběstačné pacienty je příspěvek na péči. O příspěvek na péči žádají pacienti, kteří nejsou z důvodu svého zdravotního stavu schopni se sami postarat o své základní životní potřeby, jimiž jsou stravování, oblékání, obouvání, tělesná hygiena, výkon fyziologické potřeby, péče o zdraví a péče o domácnost. Jedná se o pravidelnou měsíční dávku vyplácenou Úřadem práce ČR na účet nebo poštovní poukázkou. Příspěvek na péči je přiznáván ve čtyřech stupních, přičemž stupeň se rovná míře závislosti. Určený je na zajištění pomoci, ať už někým blízkým, nebo pečovatelskou službou. Příspěvek je poskytován na základě zákona č. 108/2006 Sb., o sociálních službách, a prováděcí vyhlášky č. 505/2006 Sb. Nejnižší stupeň závislosti odpovídá pro dospělé v domácím prostředí měsíčnímu příspěvku 880 Kč, stupeň II příspěvku 4 400 Kč měsíčně, stupeň III 12 800 Kč a nejvyšší stupeň (úplná závislost) příspěvku 19 200 Kč měsíčně.

K samotné žádosti o příspěvek na péči se dokládá také oznámení o poskytovateli pomoci. Žádost se podává na krajskou pobočku úřadu práce podle trvalého bydliště žadatele. Kdo má elektronický podpis nebo datovou schránku, může žádost podat elektronicky.

Někteří dialyzovaní pacienti na úřadu práce žádají také o průkaz osoby se zdravotním postižením (TP, ZTP, ZTP/P). Při přiznání průkazu ZTP a ZTP/P je možné požádat o parkovací průkaz.

„Příspěvek na péči je dávka určená osobám, které z důvodu dlouhodobě nepříznivého zdravotního stavu potřebují pomoc jiné fyzické osoby při zvládání základních životních potřeb v rozsahu stanoveném stupněm závislosti. Zákon přesně definuje, o které potřeby jde, podle jejich rozsahu je pak odstupňována výše příspěvku na péči. O příspěvek na péči může tedy požádat každý pacient závislý na pomoci druhé osoby. Jeho přiznání však záleží na tom, kolik toho člověk v běžném životě nezvládá,“ uvádí PhDr. Iveta Krčová, MBA. Vypočítává přitom okruh základních životních potřeb, jak je vymezen ve vyhlášce č. 505/2006 Sb. (viz box).

I když je příspěvek na péči zavedeným a hojně využívaným nástrojem, je potřeba počítat i s možnými komplikacemi. „Příspěvky na péči pro dialyzované pacienty, kteří potřebují k péči o svoji osobu pomoc jiné osoby, přiznávány jsou. Bohužel, zejména v současné době, kdy je provoz úřadu práce omezen, dochází k velkým časovým prodlevám, kdy je příspěvek přiznán a vyplácen. Za tu dobu se mnohdy zdravotní stav dialyzovaného pacienta může změnit, a věci, které zvládal, nyní zvládá již s dopomocí. Poté je nutné žádat o úpravu vypláceného příspěvku,“ upozorňuje Bc. Alena Makarová a popisuje konkrétní zkušenosti: „Výjimkou není, že nyní dohledáváme žádosti o příspěvek na péči ze září. Vzhledem k opatřením, ale i nedostatku personálu někdy pracovníci úřadu již nedě-

lají v domácnostech sociální šetření k žádosti a nechávají vyplnění žádosti na klientech. Pokud si s vyplněním nevědí rady a žádost zašlou neúplnou, zase se vše prodlouží. Stalo se mi, že dialyzovaný pacient žádost zaslal, ale jeho praktická lékařka byla s covidem několik týdnů doma a nezaslala v termínu lékařskou zprávu. Byl z řízení o přiznání příspěvku vyřazen. Zaslali jsme žádost znovu, ale bohužel se výsledku nedožil, minulý týden na komplikace s covidem zemřel.“

Pro některé pacienty je finančně náročné dodržování dietních omezení. Existuje příspěvek na dietní stravování, je ovšem součástí systému pomoci v hmotné nouzi. Určený je tedy jen osobám a rodinám s tak nízkými příjmy, že nestačí na základní životní potřeby. Příspěvek na dietní stravování může získat jen ten, kdo je v hmotné nouzi, a pobírá proto příspěvek na živobytí nebo jinou dávku v hmotné nouzi (mimořádnou okamžitou pomoc, doplatek na bydlení). Na základě potvrzení lékaře může žadatel získat na dietní stravování 1 000 korun měsíčně. O příspěvek se žádá na úřadu práce.

Za jakých podmínek je možné příspěvek na dietní stravování získat, popisuje PhDr. Iveta Krčová, MBA: „S možností příspěvku na dietní stravování pracuje pouze zákon č. 111/2006 Sb., o pomoci v hmotné nouzi, který upravuje systém dávek hmotné nouze. Pakliže má dialyzovaný pacient přiznán třetí stupeň invalidity a je mu důchod vyplácen, není zde nárok na žádný příspěvek na dietní stravování. Je-li osobě přiznána invalidita ve třetím stupni, ale není z důvodu splnění lhůt zákonného pojištění důchod vyplácen (nemá odpracované, respektive zaplacené roky na důchod u ČSSZ), může tato osoba požádat o dávky hmotné nouze. Po přiznání dávky na živobytí (životní minimum) může být tato dávka navýšena o příspěvek na dietní stravování.“

Kdo má nárok na dávky v hmotné nouzi a co dělat, když potřebný pacient do této skupiny nepatří, vysvětluje Bc. Alena Makarová: „Osobou v hmotné nouzi je osoba či rodina, která nemá dostatečné příjmy a její celkové sociální a majetkové poměry neumožňují uspokojení základních životních potřeb na úrovni ještě přijatelné pro společnost. Pokud nemocný není osobou v hmotné nouzi, řešíme tyto situace žádostí o zvýšení příspěvku na péči.“

Jaké jsou dostupné služby pro pacienty závislé na dialýze, kteří žijí sami doma a chtějí v domácím prostředí zůstat? Zákon o sociálních službách upravuje terénní nebo ambulantní službu pro lidi, kteří mají sníženou soběstačnost z důvodu věku, chronického onemocnění nebo zdravotního postižení. Tyto služby jsou zpoplatněné, je na ně určen příspěvek na péči.

Také domácí zdravotní služba může být pro dialyzované vhodná. Domácí ošetrovatelskou péči může indikovat praktický lékař nebo při hospitalizaci také ošetřující lékař, a to na dobu 14 dnů po propuštění z nemocnice. Domácí zdravotní služby hradí zdravotní pojišťovna.

„Pečovatelská služba zahrnuje pomoc při zvládání běžných úkonů péče o vlastní osobu, pomoc při osobní hygieně

nebo poskytnutí podmínek pro osobní hygienu, poskytnutí stravy nebo pomoc při zajištění stravy, pomoc při zajištění chodu domácnosti,“ vysvětluje PhDr. Iveta Krčová, MBA, a dodává: „Služba se poskytuje za úhradu, která činí kolem 130 korun za hodinu, a obvykle se rozpočítává po 15 minutách. Cenu za jednotlivé úkony lze dohledat na internetových stránkách příslušného města. Rodina může také v některých případech využít odlehčovací služby.“

Sociální služby pomáhají pacientům zůstat v domácím prostředí, ne vždy jsou ale dostupné. „Nejčastěji využívanými sociálními službami jsou donáška obědů, nákupů, úklid. Pod sociální služby patří i asistenční služby, jejichž podstatou je pomoc pacientovi na místě a v čase, které si on sám vybere. Jedná se především o osobní hygienu a koupání, vaření a podávání jídla či pomoc s péčí o sebe – oblékání, česání, polohování a podobně. Velkým problémem pro dialyzované pacienty je nedostatek asistenčních služeb. U hůře soběstačných pacientů žijících v domácím prostředí by bylo velkou pomocí, pokud by mohly pečovatelské přicházet ráno pomoci s hygienou, obléčením před odjezdem na HD a pak odpoledne i večer na něj počkat a pomoci se stejným,“ uvádí Bc. Alena Makarová.

Pokud pacientovi brání k přechodu na domácí hemodialýzu nedostatek prostředků na stavební úpravy, může si zažádat na úřadu práce o příspěvek na stavební úpra-

vy. Příspěvek se přiznává jen držiteli průkazu pro osoby se zdravotním postižením (ZTP, ZTP/P). Pokud má pacient přiznaný příspěvek na péči, je to pro řízení o příspěvku na stavební úpravy výhodou, protože to značí určitou míru závislosti pacienta na jiné osobě.

Jaké jsou cesty k získání příspěvku na stavební úpravy, popisuje PhDr. Iveta Krčová, MBA: „Žádost o příspěvek na stavební úpravy se podává na formuláři žádost o příspěvek na zvláštní pomůcku a vyřizuje ji příslušný úřad práce dle trvalého bydliště. Pro kvalitní posouzení situace je důležité mít k dispozici všechny aktuální lékařské zprávy s ev. doporučením a uvedením důvodu pro zavedení domácí HD. Zcela jistě lze argumentovat i legislativně zákonem č. 329/2011 Sb., o poskytování dávek osobám se zdravotním postižením, a vyhláškou č. 388/2011 Sb., o provedení některých ustanovení jmenovaného zákona. Doporučuji prostudovat.“

Seznam druhů a typů zvláštních pomůcek, na které je dávka určena, je obsažen ve vyhlášce č. 388/2011 Sb. „Podmínkou přiznání tohoto příspěvku na zvláštní pomůcku je, že se jedná o osobu s těžkou vadou nosného nebo pohybového ústrojí (jedná se o speciální úpravy motorového vozidla; schodišťovou plošinu nebo stavební úpravu koupelny a WC) nebo o osoby těžce sluchově postižené nebo těžce zrakově postižené,“ upozorňuje Bc. Alena Makarová.

Okruhy základních životních potřeb dle vyhlášky č. 505/2006 Sb.

- Mobilita – schopnost vstát z postele a ulehnout do ní, usedání, chůze alespoň 200 m
- Orientace – schopnost orientovat se pomocí zraku a sluchu
- Komunikace – schopnost dorozumět se pomocí řeči a písmem
- Stravování – schopnost se najíst a napít, dodržovat dietní režim
- Oblékání a obouvání – schopnost vybrat si vhodné oblečení a obuv a samostatně se obléknout a svléknout
- Tělesná hygiena – schopnost vykonávat základní osobní hygienu jako mytí rukou, sprchování, čištění zubů, česání a další
- Výkon fyziologické potřeby – schopnost samostatně si dojit na toaletu, vyprázdnit se a provést očistu
- Péče o zdraví – schopnost dodržování předepsaného léčebného režimu (užívání léků, měření tlaku, píchání inzulínu)
- Osobní aktivity – schopnost vykonávat osobní aktivity dle věku osoby (hrát si s dětmi, scházet se s přáteli, navštěvovat kina, divadla)
- Péče o domácnost (u osob starších 18 let) – schopnost nakoupit si jídlo a základní domácí potřeby, nakládat s penězi, nosit nákup a další

ReMeDia



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

WWW.REMEDIA.CZ