postgraduální nefrologie

číslo 3

nezávislý informační bulletin | ročník XIX | říjen 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 v Plzni UK Praha a FN Plzeň

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

Prof. MUDr. Tomáš Reischig, Ph.D.
I. interní klinika LF v Plzni 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 Viklický, 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

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

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

3 Srdeční selhání a chronické onemocnění ledvin
Doc. MUDr. Vojtěch Melenovský, CSc.

ČLÁNKY S KOMENTÁŘEM

8 Jak dlouho přetrvává imunitní odpověď po prodělané infekci SARS-CoV-2 u dialyzovaných nemocných?
Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

12 Je cyklofosfamid s kortikosteroidy v léčbě membranózní nefropatie účinnější než takrolimus a rituximab?
Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., FASN, FERA

16 Porovnání účinnosti inhibitorů renin-angiotenzinového systému s blokátory kalciových kanálů u pacientů s pokročilým chronickým onemocněním ledvin: národní observační studie
Doc. MUDr. Alena Páriková, Ph.D.

19 Dlouhodobé sledování žen s Alportovým syndromem – zkušenost z pediatrického centra
Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

21 Stanovisko Evropské společnosti pro hypertenzi k renální denervaci 2021
Doc. MUDr. Věra Čertíková Chábová, Ph.D.

24 Voclosporin v léčbě lupusové nefritidy
MUDr. Zdenka Hrušková, Ph.D.; prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., FASN, FERA

27 Je denzitometrie přesná v hodnocení stavu kostí u pacientů s chronickým onemocněním ledvin?
Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.

DOPORUČENÉ POSTUPY

30 Doporučení ČNS a ČSKB ČLS JEP k diagnostice chronického onemocnění ledvin (odhad glomerulární filtrace a vyšetřování proteinurie)
Prof. MUDr. Tomáš Zima, DrSc.; prof. MUDr. Jaroslav Racek, DrSc.; prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.; doc. MUDr. Věra Čertíková Chábová, Ph.D.; doc. MUDr. Jakub Zieg, Ph.D.; prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., FASN, FERA; prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.; RNDr. Bedřich Friedecký, Ph.D.; RNDr. Zdenek Kubíček; RNDr. Josef Kratochvíla; MUDr. Daniel Rajdl, Ph.D.; MUDr. Tomáš Šálek, Ph.D.; prof. MUDr. Marta Kalousová, Ph.D.

KAZUISTIKY

40 Statinem indukovaná rhabdomyolýza s akutním renálním poškozením
MUDr. Mayara Elisa Knížek Bonatto; MUDr. Karolína Krátká, Ph.D.; MUDr. Martin Havrda, MHA; prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, FERA

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

MEDICAL TRIBUNE CZ

člen skupiny Süddeutscher Verlag

Redakce: 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.

Srdeční selhání a chronické onemocnění ledvin

Doc. MUDr. Vojtěch Melenovský, CSc.
Klinika kardiologie IKEM, Praha

SOUHRN
Chronické srdeční selhání a chronické selhání ledvin často koexistují, navzájem se ovlivňují a mají aditivní vliv na prognózu. Již od počátků výzkumu moderní léčby srdečního selhání je zjevné, že integrita oběhu je udržována společně koordinovanými činnostmi srdce a ledvin, které od sebe nelze úplně oddělit. Přítomnost selhání druhého orgánu zásadně ovlivňuje volbu léčebných postupů. V krátkém přehledu jsou shrnuta témata, která často řeší kardiolog s nefrologem při péči o tyto komplikované pacienty.

KLÍČOVÁ SLOVA: chronické onemocnění ledvin – chronické srdeční selhání – kardionefrologie – kardiorenální syndrom

Chronické srdeční selhání (CHSS) je časté a bude ještě častější. Aktuální data ukazují, že prevalence CHSS v české populaci je 2,7 % a mezi lety 2010 až 2017 se zdvojnásobila.[1] Srdeční selhání je často doprovázeno komorbiditami a chronické onemocnění ledvin (chronic kidney disease, CKD) je jednou z nejčastějších. V neselektované populaci pacientů s CHSS přijatých do nemocnice pro dekompenzaci jich má normální funkci ledvin (odhadovaná glomerulární filtrace [eGFR] > 90 ml/min/1,73 m²) jen 9 %; naopak terminální stadium selhání ledvin (ESRD) (eGFR ≤ 30 ml/min/1,73 m²) má přes 20 % pacientů.[2] Společný vysoký výskyt obou nemocí je podmíněn sdílenými rizikovými faktory, jako jsou diabetes a hypertenze, vlivem nízkého srdečního výdeje či neurohumorální aktivace na ledviny, a naopak vlivem hypervolemie a retence toxinů na funkci srdce. CKD nezávisle predikuje progresi srdečního selhání, což naznačuje aktivní roli této komorbidity v progresi klinického syndromu. Pacienti s CHSS a závažným CKD představují na mapě kardiovaskulárních nemocí jedno z posledních „hic sunt leones“ míst; tito pacienti byli totiž bohužel vyřazeni z téměř všech klinických studií testujících efektivní terapie CHSS.

Při klinickém přístupu k těmto pacientům záleží na tom, zda hlavní diagnózou je srdeční selhání a CKD je přidruženou poruchou, nebo naopak.

Srdeční selhání doprovázené nefropatií

U pacientů s dominujícím CHSS se CKD rozvíjí buď v důsledku souběžného „*primárního onemocnění ledvin*“, nebo je funkce ledvin nepříznivě ovlivněna srdečním selháním a rozvíjí se „*sekundární kardiorenální syndrom*“. Odlišení těchto dvou forem nefropatií doprovázejících CHSS je důležité při plánování léčby srdeční dysfunkce a je často cílem konzilia nefrologa na kardiologii. Existuje několik triků, jak tyto dvě jednotky rozlišit (**obr. 1**). Pacienti s primárním onemocněním ledvin obvykle vykazují abnormální velikost či strukturu ledvin při ultrazvukovém vyšetření, mívají abnormální nález v močovém sedimentu a často mají systémovou hypertenzi. Tato forma renálního postižení obvykle nereaguje na zlepšení funkce srdce, a CKD tak může představovat bariéru k chirurgickým postupům léčby CHSS, jako jsou transplantace, implantace dlouhodobé mechanické podpory srdce či chirurgická korekce vad.

Na druhou stranu pacienti se sekundárním kardiorenálním syndromem v důsledku těžké srdeční dysfunkce mívají obvykle hypotenzi, hypervolemii (hepatomegalie, ascites, RTG kongesce plic, dilatace a snížená kompresibilita dolní duté žíly), zatímco morfologie ledvin bývá normální. Zhoršení funkce ledvin je často spojeno i se zvýšením hodnot jaterních transamináz jako projevem multiorgánové dysfunkce v důsledku závažně snížené funkční rezervy srdce. V močovém sedimentu může být přítomna lehká reverzibilní proteinurie. Užitečným ukazatelem, který odliší obě jednotky, je dlouhodobý časový trend koncentrace kreatininu. Plynule progredující elevace kreatininu svědčí pro primární onemocnění ledvin, naopak vysoce variabilní koncentrace kreatininu, popř. výrazný

OBR. 1 Diferenciální diagnóza poruchy funkce ledvin u pacienta s dominujícím srdečním selháním

Dva typy nefropatie doprovázející srdeční selhání

Primární onemocnění ledvin

Diabetická nefropatie, intersticiální nefritida, glomeruloskleróza…

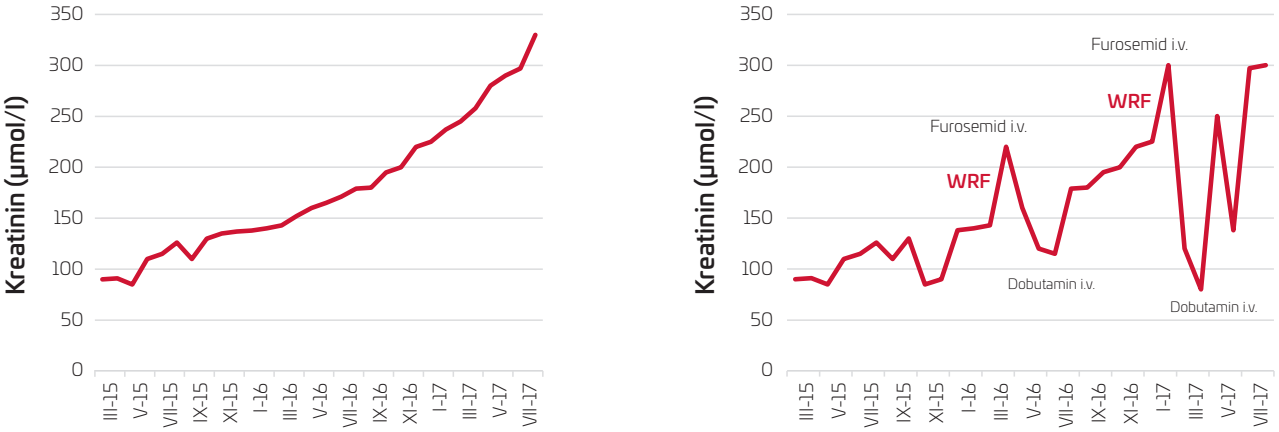
Hypertenze
Asymetrie velikosti ledvin, nerovný okraj redukce parenchymu
Válce, erytrocyturie
Porucha perfuze: dopplerovské vyšetření renálních tepen
Proteinurie (> 0,2 g/24 h)
Ireverzibilní

Sekundární „kardiorenální" syndrom

Nízký srdeční výdej, **žilní kongesce v ledvině**

Hypotenze
Normální morfologie ledvin
Normální močový sediment, jen lehká proteinurie

Zvýšená variabilita koncentrace kreatininu v séru
Reverzibilní po dobutaminu, TP či LVAD



LVAD – *levokomorová srdeční podpora;* TP – *transplantace;* WRF – *zhoršení renální funkce (worsening renal function).*

ústup renální dysfunkce po několikadenní inotropní léčbě (dobutamin, milrinon) svědčí pro sekundární kardiorenální syndrom, který nepředstavuje kontraindikaci radikálního řešení příčiny dysfunkce srdce.

K optickému zhoršení funkce ledvin u pacientů s CHSS může přispět farmakoterapie CHSS. Použití kličkových diuretik u dekompenzovaných pacientů může zvyšovat koncentraci kreatininu, ale současně vede k ústupu kongesce, která je sama o sobě ještě více nepříznivá. Americká studie DOSE porovnávající strategii kompenzace srdečního selhání pomocí vyšší nebo nižší dávky kličkových diuretik ukázala benefit vysokodávkovaného furosemidu bez ohledu na to, zda byl podáván kontinuálně, či bolusově.[3] Pacienti s kardiální dekompenzací, u nichž došlo ke zhoršení funkce ledvin během léčby dekompenzace, mají špatnou prognózu pouze tehdy, pokud kromě zhoršení funkce ledvin přetrvávala i hypervolemie.[4] Je zjevné, že ledviny „ledacos snesou", a bývá chybou nepodat dostatečnou dávku diuretik v obavě ze zhoršení renální dysfunkce – nedostačená dekongesce totiž ovlivňuje prognózu více. Příčinou zhoršené funkce ledvin u CHSS není ani tolik hypoperfuze jako zvýšený tlak žil vedoucí k renální kongesci a tento parametr je právě diuretiky příznivě ovlivněn. Diuretika jsou popelkou kardiovaskulární farmakoterapie a bývají obvykle považována za méně důležité léky neovlivňující prognózu CHSS, ačkoliv tato otázka nebyla nikdy patřičně testována.[5] Nedávné studie využívající agresivnější adaptabilní diuretickou léčbu řízenou dle tlaku v plicnici odečítaného implantovaným senzorem (studie COMPASS, GUIDE-IT) ukázaly pokles počtu hospitalizací pro srdeční selhání a ukazují nevyužitý potenciál diuretické léčby.[6]

Zhoršení funkce ledvin taktéž vyvolávají antagonisté renin-angiotenzinového systému (RAS), tedy inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) sakubitril/valsartan, blokátory angiotenzinového receptoru (ARB) či antagonisté mineralokortikoidních receptorů (MRA). Farmaky navozené zhoršení bývá obvykle malé a je prognosticky nevýznamné, pokud ovšem není projevem nerozpoznaného renovaskulárního postižení. Nové doporučené postupy ESC (European Society od Cardiology, Evropská kardiologická společnost) pro léčbu CHSS (Supplementary tables 2–6) poskytují dobrý návod na to, jak titrovat blokádu RAS u pacientů s hraniční funkcí ledvin, jaké zhoršení lze tolerovat a jakými postupy pacienty udržet na léčbě. Často může pomoci vysazení souběžné nefrotoxické medikace (nesteroidní antiflogistika, sulfonamidy), snížení dávky kličkových diuretik nebo přechodná redukce antagonistů RAS trvající do odeznění příčiny vyvolávající pokles glomerulární filtrace (GFR), jako je infekce či expozice kontrastní látce. Pokud u pacienta s CHSS uvažujeme o přerušení blokády RAS, musíme si vždy uvědomit, že

pacienti s CHSS bez neurohumorálních antagonistů mají o 44 % vyšší riziko dekompenzace či úmrtí v následujícím roce,[8] neuvážené vysazení těchto léků může přispět k nepříznivé prognóze těchto nemocných.

Extrémně zajímavou lékovou skupinou ovlivňující kardiorenální interakce jsou inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru 2 (SGLT2) neboli gliflozíny. Tyto léky navozující glykosurii zlepšují kompenzaci diabetu, ale též zpomalují progresi renální insuficience a mají současně kardioprotektivní účinek vedoucí k redukci rizika vzniku či progrese CHSS (včetně srdečního selhání se zachovanou ejekční frakcí [heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF]) bez ohledu na přítomnost diabetu.[9] Nefroprotektivní a kardioprotektivní efekty gliflozinů jsou vzájemně aditivní[10] a nelze je vysvětlit antihyperglykemickým či diuretickým účinkem. Zřejmě nejvíce se uplatňuje hemokoncentrace, osmotická dekongesce extravaskulárního kompartmentu, zvýšení hodnoty hematokritu a tkáňové dodávky kyslíku,[11] jakož i efekt na obnovení tubuloglomerulární zpětné vazby a efekt na substrátový metabolismus v podobě zvýšené jaterní ketogeneze.

Doporučené postupy pro léčbu srdečního selhání, jež právě vydala ESC, zařadily inhibitory SGLT2 do základní čtyřkombinace léků „Fabulous Four“, která by měla být u pacientů s CHSS zavedena (**obr. 2**), což představuje malou revoluci ve farmakoterapii srdečního selhání.[7]

Dalším slibným přípravkem, který příznivě ovlivňuje kardiorenální interakce, je nový nesteroidní MRA finerenon. Jak ukázala právě publikovaná studie FIGARO-DKD, tento přípravek díky příznivým farmakokinetickým vlastnostem zásadně méně často vyvolává hyperkalemii, a přitom prokazatelně zpomaluje progresi diabetické nefropatie a současně snižuje kardiovaskulární morbiditu, a to hlavně díky nižšímu výskytu srdečního selhání *de novo*.[12] Je tedy potenciálně vhodným lékem u starších osob s vrozenými srdečními vadami (congenital heart diseases, CHD) a diabetem – tedy pro populaci nemocných, u kterých se typicky vyskytuje HFpEF. Efekt finerenonu na kardiovaskulární příhody u pacientů s HFpEF je v současnosti testován v rozsáhlé studii FINEARTS. Dalším lékem, který v blízké budoucnosti rozšíří léčebné možnosti u pacientů s CHSS a CKD, je vericiguat – stimulátor solubilní guanylátcyklázy, který aktivuje signální cestu oxidu dusnatého. Tento přípravek, speciálně vyvinutý pro pacienty se srdečním selháním, má převažující antiproliferativní a antihypertrofické účinky, minimální hypotenzní účinek a lze jej použít i při významné redukci GFR (až do eGFR > 15 ml/min/1,73 m^2). Léčba vericiguatem vedla v populaci pacientů se závažným progredujícím srdečním selháním k poklesu rizika hospitalizace a může představovat novou alternativu pro pacienty s CHSS trpící pokročilým kardiorenálním postižením, u kterých konvenční inhibice RAS musí být redukována či vysazena pro hypotenzi či pokles GFR.[13]

Renální selhání doprovázené srdečním selháním

Skupinou, o které se píše daleko méně a u níž téměř neexistují randomizované studie, jsou pacienti z opačného konce kardiorenálního spektra, kteří mají jako hlavní diagnózu terminální stadium selhání ledvin (end-stage renal disease, ESRD) a u nichž později došlo k rozvoji srdečního selhání.[14]

Diagnóza CHSS je i u těchto pacientů s ESRD postavena na typických obtížích, klinických známkách a evidenci o systolické či diastolické dysfunkci srdce při echokardiografickém vyšetření. Často je ale obtížné až nemožné odlišit hypervolemii z důvodu srdečního selhání od hyper-

OBR. 2 Základní čtyřkombinace farmakoterapie srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí podle nových guidelines ESC 2021.

„Fabulous Four“ léčba srdečního selhání
Doporučení ESC pro léčbu srdečního selhání, 2021

ACEI/ARNI | Betablokátory | MRA | Inhibitory SGLT2

Všechny tyto čtyři lékové kategorie mají doporučení stupně I, s evidencí A a mají být u pacientů s HFrEF podávány současně s cílem snížit riziko úmrtí či hospitalizace pro srdeční selhání.

ACEI – *inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu;* **ARNI** – *inhibitory neprilysinu a receptoru pro angiotenzin;* **ESC** – *Evropská kardiologická společnost (European Society od Cardiology);* **HFrEF** – *srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí (heart failure with reduced ejection fraction);* **MRA** – *antagonisté mineralokortikoidních receptorů;* **SGLT2** – *sodíko-glukózový kotransportér 2.*

volemie z renálních příčin. Nelze se spolehnout na natriuretické peptidy, jejichž hodnoty jsou při ESRD zvýšeny i u pacientů bez srdečního selhání, i když změna trendu má jistou výpovědní hodnotu. Ne všichni pacienti s CHSS mají sníženou ejekční frakci levé komory, protože až polovina pacientů má srdeční selhání se zachovanou ejekční frakcí; nepřítomnost snížené ejekční frakce levé komory nevylučuje srdeční selhání.

Odstranění vyvolávající příčiny je nejlepším způsobem léčby srdečního selhání. Etiologicky je při CHSS doprovázejícím ESRD nutno myslet na časnou a rychle progredující koronární aterosklerózu, časný výskyt kalcifikačně-degenerativních chlopenních vad (aortální stenóza, mitrální insuficience), neblahý vliv rychlé fibrilace síní či tlakové přetížení myokardu nekontrolovanou hypertenzí a hypervolemií, jež vedou k hypertrofii myokardu. Tyto procesy jsou potenciálně ovlivnitelné farmaky, úpravou dialýzy či intervenčním výkonem na srdci.

Část pacientů v chronickém dialyzačním programu má i přes pravidelnou dialýzu trvalou hypervolemii, a to v důsledku nevhodně nastavené suché váhy, neefektivní dialýzy nebo v důsledku non-compliance. Chronická uremie či neefektivní dialýza mohou vést k poklesu systolické funkce levé komory, která je ale často reverzibilní prodloužením dialýzy, zvýšením frekvence dialýz či korekcí dysfunkce atrioventrikulárního (AV) zkratu. U některých pacientů s pokročilým CKD a CHSS může retence vody představovat větší problém než retence dusíkatých látek; nezvládnutá dlouhodobá hypervolemie může vyvolat dysfunkci jater a gastrointestinálního traktu a vést ke kardiální kachexii. Časné zahájení dialýzy může situaci rapidně zlepšit.

Léčba inhibitory RAS po zahájení dialýzy může zlepšit kontrolu hypertenze a vést k ústupu projevů srdečního selhání. Koronární ateroskleróza je ovlivnitelná chirurgickou či perkutánní revaskularizací. U chlopenních vad nabývají na významu perkutánní korekce vad pomocí transkatétrové náhrady aortální chlopně (TAVI), jejíž životnost se blíží chirurgicky implantovaným chlopním, použití mitrální svorky (MitraClip) u některých typů mitrální regurgitace nebo nově použití u minimálně invazivní implantace mitrální náhrady.

U pacientů se založeným AV zkratem může shunt během doby spontánně dilatovat (často až po provedené transplantaci ledviny), vést k hyperkinetické cirkulaci a postupně navodit srdeční selhání s vysokým výdejem, které, pokud není léčeno, má stejně nepříznivou prognózu jako srdeční selhání s nízkým výdejem.[15] Při tomto typu srdečního selhání je systolická funkce levé komory často zcela normální, ale hodnoty srdečního výdeje, které lze změřit i neinvazivně z průtoku aortální chlopní, jsou zvýšené (srdeční index ≥ 4 l/min). Hyperkinetická cirkulace vede k abnormální distribuci srdečního výdeje mezi orgány, k relativní hypoperfuzi ledvin, ke vzniku plicní hypertenze, k dysfunkci pravé komory a k rozvoji symptomů; tyto nálezy bývají řešitelné reverzibilní redukcí nebo uzavřením píštěle.[16]

Protože většina pacientů s ESRD zemře na kardiovaskulární komplikace, aktivní řešení srdečního problému, včetně CHSS, může zásadně prodloužit život těchto nemocných. Tato skupina pacientů nesmírně profituje ze spolupráce nefrologa s poučeným kardiologem, který se ale musí orientovat v problematice nefrologie, v technikáliích léčby ESRD, cévních zkratů a kardiálních komplikací dialýzy.[17] Bylo by velmi prospěšné pro oba obory, kdyby se oblast kardionefrologie dále rozvíjela a kardiorenální poradny vznikaly ve většině českých kardiocenter.

LITERATURA

1. Táborský M, Skála T, Lazárová M, et al. Trends in the treatment and survival of heart failure patients: a nationwide population-based study in the Czech Republic. ESC Heart Fail 2021 Aug 19. doi: 10.1002/ehf2.13559. Epub ahead of print.
2. Heywood JT, Fonarow GC, Costanzo MR, et al. High prevalence of renal dysfunction and its impact on outcome in 118,465 patients hospitalized with acute decompensated heart failure: a report from the ADHERE database. J Card Fail 2007;13:422–430.
3. Felker GM, Lee KL, Bull DA, et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. N Engl J Med 2011;364:797–805.
4. Metra M, Davison B, Bettari L, et al. Is worsening renal function an ominous prognostic sign in patients with acute heart failure? The role of congestion and its interaction with renal function. Circ Heart Fail 2012;5:54–62.
5. Ellison DH, Felker GM. Diuretic Treatment in Heart Failure. N Engl J Med 2017;377:1964–1975.
6. Lindenfeld J, Zile MR, Desai AS, et al. Haemodynamic-guided management of heart failure (GUIDE-HF): a randomised controlled trial. Lancet 2021 Aug 26:S0140-6736(21)01754-2. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01754-2. Epub ahead of print.
7. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J 2021 Aug 27:ehab368. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368. Epub ahead of print.
8. Gilstrap LG, Fonarow GC, Desai AS, et al. Initiation, Continuation, or Withdrawal of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors/Angiotensin Receptor Blockers and Outcomes in Patients Hospitalized With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. J Am Heart Assoc 2017;6:e004675.
9. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. Lancet 2020;396:819–829.
10. 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.
11. Inzucchi SE, Zinman B, Fitchett D, et al. How Does Empagliflozin Reduce Cardiovascular Mortality? Insights From a Mediation Analysis of the EMPA-REG OUTCOME Trial. Diabetes Care 2018;41:356–363.
12. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al. FIGARO-DKD Investigators. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2021 Aug 28. doi: 10.1056/NEJMoa2110956. Epub ahead of print.
13. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, et al. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med 2020;382:1883–1893.
14. Rangaswami J, Bhalla V, Blair JEA, et al. Cardiorenal Syndrome: Classification, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Strategies: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation 2019;139:e840–e878.
15. Reddy YNV, Melenovsky V, Redfield MM, et al. High-Output Heart Failure: A 15-Year Experience. J Am Coll Cardiol 2016;68:473–482.
16. Reddy YNV, Obokata M, Dean PG, et al. Long-term cardiovascular changes following creation of arteriovenous fistula in patients with end stage renal disease. Eur Heart J 2017;38:1913–1923.
17. Malík J a kol. Úvod do kardionefrologie. Praha: Maxdorf, 2018.

Jak dlouho přetrvává imunitní odpověď po prodělané infekci SARS-CoV-2 u dialyzovaných nemocných?

Clarke CL, Prendecki M, Dhutia A, et al. Longevity of SARS-CoV-2 immune responses in hemodialysis patients and protection against reinfection.
Kidney Int 2021;99:1470–1477.

Při současné pandemii SARS-CoV-2 byla onemocněním postižena značná část pacientů s terminálním stadiem selhání ledvin (end-stage kidney disease, ESKD) léčených v rámci hemodialyzačních středisek (in-center haemodialysis, IC-HD), přičemž průběh onemocnění byl často spojen s velmi nepříznivou prognózou v porovnání s běžnou populací. Proto je mimořádně důležité se u těchto pacientů cíleně zaměřit na možnosti preventivních a léčebných opatření. Po prodělané infekci se často vyvíjejí cirkulující protilátky proti SARS-CoV-2 i u pacientů s asymptomatickým průběhem. V současnosti však není zřejmé, jaká je u této populace délka trvání detekovatelné imunitní odpovědi na infekci a zda přítomnost protilátek proti SARS-CoV-2 má protektivní účinek proti reinfekci. V této studii byl sledován longitudinální sérologický status široké kohorty pacientů léčených v rámci IC-HD.

Cílem studie bylo porovnat dobu přetrvávání protilátek proti různým antigenním cílům SARS-CoV-2, konkrétně proti nukleokapsidovému proteinu (anti-NP) a proti receptor vázající doméně spikového proteinu (anti-RBD) po prodělané infekci. U pacientů, u kterých došlo k vymizení protilátkové odpovědi, byla také zkoumána celulární imunitní odpověď. Konečně byla posuzována míra protekce, kterou poskytuje imunitní odpověď způsobená infekcí SARS-CoV-2 proti následné reinfekci.

Do souboru bylo zařazeno celkem 356 pacientů léčených IC-HD ve dvou londýnských centrech. Pacienti byli sledováni v období od 24. února 2020 do 1. ledna 2021. Všechny vzorky (n = 356) byly v čase 0 testovány na přítomnost anti-NP a anti-RBD protilátek. Po šesti měsících (6 M) byly všechny dostupné vzorky (n = 301) retestovány na přítomnost anti-NP (komerčně dostupná imunoesej společnosti Abbott), a navíc byly vybrané vzorky (u anti-NP+ pacientů v době 6 M, pacientů s nejednoznačným výsledkem anti-NP či anti-NP– pacientů v době 6 M, kteří však byli anti-NP+ a/nebo anti-RBD+ v době 0) retestovány na přítomnost anti-RBD (imunoesej Imperial SARS-CoV-2 Hybrid DABA). V případě detekce protilátek anti-NP a anti-RBD byly stanoveny hodnoty, resp. index protilátek. Klinický průběh, včetně zaznamenání nových

TAB. 1 Schéma průběhu studie Clarka a spol.[1]

Soubor	**n = 356 pacientů IC-HD**			
Čas 0	Anti-NP+ (n = 129)		Anti-NP– (n = 227)	
	Anti-RBD+ (n = 127)		Z toho anti-RBD+ (n = 7)	
	Symptomatický průběh	Asymptomatický průběh	Symptomatický průběh	Asymptomatický průběh
	(n = 85)	(n = 44)	(n = 36)	(n = 191)
Čas 6 M	5 TP	3 TP, 2 úmrtí	5 úmrtí	9 TP, 11 úmrtí
	PCR+ (n = 0/80)	PCR+ (n = 5/39)	PCR+ (n = 7/31)	PCR+ (n = 23/171)
	111 vzorků v čase 6 M		190 vzorků v čase 6 M	

anti-NP – *protilátky proti nukleokapsidovému proteinu;* **anti-RBD** – *protilátky proti receptor vázající doméně;* **M** – *měsíc;* **PCR** – *polymerázová řetězová reakce;* **TP** – *transplantace.*

infekcí SARS-CoV-2, potvrzených detekcí viru reverzní polymerázovou řetězovou reakcí (PCR) z výtěrů z nazofaryngu, byl sledován do 1. ledna 2021. U pacientů, kteří se stali po 6 M séronegativními jak na přítomnost anti-NP, tak anti-RBD, byl proveden screening zaměřený na specifickou T buněčnou odpověď proti SARS-CoV-2 (za použití eseje T-SPOT Discovery SARS-CoV-2).

Výsledky ukázaly, že v čase 0 mělo 129/356 (36 %) pacientů prokazatelné anti-NP (anti-NP+) protilátky, přičemž 127 z uvedených 129 anti-NP+ pacientů mělo také prokazatelné anti-RBD (anti-RBD+) protilátky (**tab. 1**). Rozpor mezi detekcí protilátek anti-NP a anti-RBD byl zjištěn pouze u 9/356 (0,3 %) pacientů. Hodnoty anti-NP a anti-RBD protilátek v čase 0 byly významně vyšší u pacientů, kteří byli symptomatičtí, ve srovnání s pacienty asymptomatickými. Po šesti měsících byly k dispozici vzorky od 301 pacientů, z toho 190 ve skupině pacientů původně anti-NP– a 111 ve skupině původně anti-NP+. Ve skupině 190 pacientů, kteří byli anti-NP– v čase 0, došlo po 6 M u šesti (3,2 %) pacientů k sérokonverzi na anti-NP+, přičemž u tří z šesti pacientů byla v mezidobí prokázaná infekce SARS-CoV-2 potvrzena metodou PCR. Po 6 M došlo k významnému snížení počtu pacientů původně séropozitivních – v této skupině mělo 71/111 (64 %) pacientů nadále prokazatelné anti-NP, resp. 99/116 (85,3 %) pacientů mělo prokazatelné anti-RBD protilátky. Sérologická pozitivita anti-RBD měla prokazatelně delší dobu trvání (p = 0,0002) než sérologická pozitivita anti-NP. U pacientů, kteří byli nadále séropozitivní, došlo po šesti měsících k významnému poklesu hodnot jak anti-NP, tak anti-RBD protilátek. U 11 pacientů, kteří byli anti-NP séropozitivní v čase 0, nebyly prokazatelné protilátky po šesti měsících; z toho u 8/11 byla prokazatelná T buněčná odpověď proti SARS-CoV-2. Z hlediska klinického dopadu imunitní odpovědi získané po infekci SARS-CoV-2 byla u pacientů se vstupní SARS-CoV-2 sérologickou pozitivitou (jak anti-NP, tak anti-RBD protilátek) významně nižší pravděpodobnost průkazu infekce metodou PCR v následujících šesti měsících. Z uvedených údajů vyplývá, že u většiny pacientů léčených v rámci IC-HD se po prodělané SARS-CoV-2 vyvíjí imunitní odpověď přetrvávající nejméně po dobu šesti měsíců a pouze 3 % pacientů nevykazují známky humorální, ale ani celulární imunity.

Závěrem autoři konstatují, že bylo prokázáno, že imunitní odpověď na prodělanou infekci SARS-CoV-2 přetrvává u velké většiny pacientů léčených IC-HD nejméně 6 M, a to i u pacientů, kteří prodělali mírnou či asymptomatickou infekci. Tato imunitní odpověď přispívá ke snížení

TAB. 2 Studie zabývající se imunitní odpovědí na infekci SARS-CoV-2 a na vakcinaci proti SARS-CoV-2 u pacientů s ESKD léčených PDL a TP ledviny[3]

Autor	Pacientská kategorie	Infekce vs. vakcína	Velikost souboru	Sledování	Sledovaný parametr	Výsledek
Clark et al.[1]	PDL	Infekce	136	6 M	Anti-NP, anti-RBD	85% séropozitivita, 70% T buněčná odpověď v případě séronegativity
Forbes et al.[4]	PDL	Infekce	122	184 D	Anti-NP	100% séropozitivita, nárůst v čase
Anfi et al.[5]	PDL a kontroly	Infekce	14 + 14	–	T buněčná odpověď	Robustní odpověď u PDL
Torregiani et al.[6]	PDL	Vakcína (Pfizer)	101	3 T po 1. dávce	Anti-S IgG	35% séropozitivita
Billany et al.[7]	PDL	Vakcína (Pfizer + AZ)	94	28 D po 1. dávce	Anti-S IgG	80% séropozitivita
Attias et al.[8]	PDL	Vakcína (Pfizer)	69	Každý T do třetího T po 2. dávce	Anti-S IgG	80% séropozitita v celém souboru, po 1. dávce lepší odpověď u osob po prodělané infekci
Simon et al.[9]	PDL a kontroly	Vakcína (Pfizer)	81 + 80	3 T po 2. dávce	Anti-NP	Nízké titry u PDL (171 vs. 478)
Berar Yanar et al.[10]	PDL + kontroly	Vakcína (Pfizer)	160 + 132	21–35 D po 2. dávce	Anti-S IgG	Nízké titry u PDL
Boyarsky et al.[11]	TP ledviny	Vakcína (mRNA vakcíny)	436	20 D	Anti-S IgG	17% séropozitivita
Benotmane et al.[12]	TP ledviny	Vakcína (mRNA-1273)	242	28 D	Anti-S IgG	11% séropozitivita
Benotmane et al.[13]	TP ledviny	Vakcína (mRNA-1273)	205	28 D po 2. dávce	Anti-S IgG	48% séropozitivita

anti-NP – *protilátky proti nukleokapsidovému proteinu;* **anti-RBD** – *protilátky proti receptor vázající doméně;* **anti-S IgG** – *imunoglobuliny G proti antigenům spikového glykoproteinu;* **D** – *den;* **ESKD** – *terminální stadium selhání ledvin;* **PDL** – *pravidelná dialyzační léčba;* **T** – *týden;* **TP** – *transplantace.*

rizika infekce, resp. reinfekce ve střednědobém horizontu, což může být klinicky významné např. v období před podáním vakcíny proti SARS-CoV-2. Autoři zdůrazňují, že se jedná o první práci, která se věnovala longitudinálnímu sledování sérologického statusu mimořádně ohrožené skupiny pacientů. Určitý nedostatek spatřují především v tom, že nebylo možno stanovit virovou zátěž a virovou genotypizaci u pacientů s prodělanou infekcí SARS-CoV-2.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Pandemie SARS-CoV-2 představuje pro nefrology mimořádnou výzvu jak po stránce klinické, tak výzkumné. Komentovaná studie je jednou z prvních, která se systematicky zabývá imunitní odezvou na infekci SARS-CoV-2 u pacientů léčených hemodialýzou. Výsledky studie naznačují, že prodělaná infekce SARS-CoV-2 navozuje poměrně robustní imunitní odpověď, pokud je tato odpověď hodnocena komplexněji, s ohledem na její různé komponenty. Lze považovat za velkou přednost komentované studie, že byly posuzovány nejen protilátkové produkce proti dvěma odlišným antigenním strukturám SARS-CoV-2 (NP, RBD), ale že získané nálezy byly doplněny o údaje týkající se celulární imunitní odpovědi. Ačkoliv korelace mezi sérologickou produkcí anti-NP a anti-RBD byla ve studii vysoká, ukázalo se, že imunitní odpověď proti RBD je ve srovnání s tvorbou anti-NP protilátek intenzivnější. Observační charakter studie neumožnil získat některé přesnější klinické či laboratorní údaje, které by jistě mohly přispět k lepšímu chápání klinicko-laboratorních korelací. Je například poněkud překvapivé, že ve skupině pacientů, kteří byli při vstupu do studie (v době 0) anti-NP– (n = 227), došlo po 6 M k sérokonverzi na anti-NP+ pouze u šesti (0,3 %) pacientů, a to přesto, že infekce SARS-CoV-2 byla potvrzena PCR nejméně u 30 pacientů. To může případně ukazovat na skutečnost, že určitá část této populace nemocných není schopna si vytvořit protilátky ani po opakovaném vystavení infekci.

*Je zajímavé, že prakticky ke stejnému datu publikace komentované studie[1] byla publikována COVID-FRIAT,[2] studie, jež řeší prakticky totožné téma, tedy délku přetrvávání anti-SARS-CoV-2 protilátek u pacientů léčených IC-HD a infikovaných SARS-CoV-2; její závěry jsou ale poněkud odlišné. Do studie COVID-FRIAT bylo v období od 1. března do 15. dubna 2020 primárně zařazeno 808 pacientů z 10 madridských IC-HD, kteří byli sledováni pro klinické a laboratorní projevy infekce SARS-CoV-2 a u nichž bylo vstupně a pak po čtyřech týdnech (4 T) provedeno vyšetření protilátek proti SARS-CoV-2 (použita ELISA esej Vircell s antigeny ze spikového glykoproteinu a z NP). Vstupně bylo se symptomatickou infekcí COVID-19 (PCR+) diagnostikováno 136/808 (16,8 %) pacientů, z nichž 42 zemřelo; 69/91 (75,8 %) přeživších symptomatických pacientů mělo pozitivní protilátky, přičemž po dalších 4 T se 10/65 (15,4 %) pacientů stalo negativními. U nemocných asymptomatických z hlediska COVID-19 mělo vstupně 9/672 (1,3 %) pacientů PCR+ a 101/672 (15 %) pacientů mělo prokázánu pozitivitu protilátek. Po 4 T došlo v této skupině k vymizení protilátek u 72,1 % pacientů. Celkově se adekvátní sérologická odpověď (definovaná jako pozitivní protilátky přetrvávající po 4 T od infekce COVID-19) prokázala u 54/60 (90 %) symptomatických pacientů a u 21/40 (52,5 %) pacientů s asymptomatickým průběhem. Pokud tedy vezmeme v úvahu skutečnost, že ve studii COVID-FRIAT se zásadní útlum protilátkové produkce týkal především asymptomatických pacientů, spočívá významná slabina tvrzení o rychlém vymizení protilátek v období 4 T od jejich přechozího stanovení především ve skutečnosti, že z uspořádání studie nelze vyvodit, v jakém odstupu od (asymptomaticky) prodělané infekce SARS-CoV-2 se pacienti nacházeli v době stanovení protilátek; pacienti navíc byli sledováni jen po krátkou dobu. Ikizler a spol.[3] zasadili komentovanou práci Clarka a spol.[1] do širšího rámce současných poznatků o imunitní odpovědi na infekci SARS-CoV-2 a na vakcinaci proti SARS-CoV-2 u pacientů s ESKD léčených pravidelnou dialýzou a transplantací (TP) ledviny (**tab. 2**). Předběžné výsledky naznačují, že u těchto pacientů se imunitní odpověď na infekci SARS-CoV-2 a na vakcinaci postupně vyvíjí, a byť tato odpověď nemusí být okamžitá, může narůstat v čase.[4] Dále je třeba připustit, že publikované údaje nás dostatečně neinformují o tom, zda imunitní odpověď u pacientů s ESKD je srovnatelná s imunitní odpovědí osob bez onemocnění ledvin. V této souvislosti je třeba si uvědomit, že velká část pacientů s ESKD má další komorbidity, které mohou významně ovlivnit jejich imunitní reakce, takže za odlišnou imunitní aktivitu pacientů s ESKD nemusí být vždy odpovědné samotné onemocnění ledvin. Zatímco v prvních publikovaných studiích byly často použity metody hodnotící pouze vybrané úseky imunitní odpovědi (např. stanovení tvorby celkového imunoglobulinu G proti antigenům spikového glykoproteinu), perspektivní cestu představuje komplexní imunofenotypizace pacienta, která postihuje jednotlivé složky humorální, ale i celulární odpovědi. Konečně z hlediska účinnosti vakcinace u pacientů léčených dialýzou a po TP ledviny je třeba získat ucelenější data o vývoji humorální reakce po podání vakcín. Neuspokojivá humorální imunitní reakce byla pozorována nejen po podání jedné dávky vakcíny,[6,8,9,11] ale i po podání dvou dávek vakcíny.[13] Naopak velmi dobrá imunitní odpověď se ukázala u nemocných, kteří infekci SARS-CoV-2 prodělali a kteří byli následně vakcinováni, byť jen jednou dávkou vakcíny.[14] U této populace nemocných byly koncentrace protilátek anti-S1 IgG 15–34× vyšší než u jedinců po prodělané infekci bez vakcinace či u jedinců vakcinovaných, kteří infekci neprodělali. Všechny tyto nálezy by měly nepochybně být silným impulsem pro přijetí takové vakcinační strategie pro pacienty s ESKD, která by respektovala specifický a mimořádně vulnerabilní*

charakter této kategorie nemocných. Je zřejmé, že v rámci vakcinačních schémat by pacienti s ESKD měli být očkováni proti SARS-CoV-2 velmi brzy, mělo by být dodrženo plné schéma očkování (s přeočkováním v případě potřeby) a měla by být systematicky monitorována jejich imunitní reakce. Závěrem lze, co se týká budoucnosti zvládnutí pandemie SARS-CoV-2, zřejmě vyjádřit opatrný optimismus, který můžeme čerpat z nečekaně rychlého vývoje vakcín proti SARS-CoV-2 i z jejich rychlé implementace do rutinní praxe, což představuje zásadní přelom v boji proti SARS-CoV-2.

LITERATURA

1. Clarke CL, Prendecki M, Dhutia A. Longevity of SARS-CoV-2 immune responses in hemodialysis patients and protection against reinfection. Kidney Int 2021;99:1470–1477.
2. Alcázar-Arroyo R, Portolés J, López-Sánchez P, et al. Rapid decline of anti-SARS-CoV-2 antibodies in patients o haemodialysis: the COVID-FRIAT study. Clin Kidney J 2021;14:1835–1844.
3. Ikizler TA, Coates PT, Rovin BH, et al. Immune response to SARS-CoV-2 infections and vaccination in patients receiving kidney replacement therapy. Kidney Int 2021;99:1275–1279.
4. Forbes S, Davari M, Gnanasampanthan S. Persistence of antibody response to SARS-CoV-2 in a cohort of haemodialysis patients with COVID-19. Nephrol Dial Transplant 2021 Mar 15:gfab066. doi: 10.1093/ndt/gfab066. Epub ahead of print.
5. Anft M, Blazquez-Navarro A, Paniskaki K. SARS-CoV-2–reactive cellular and humoral immunity in hemodialysis population. Kidney Int 2021;99:1489–1490.
6. Torreggiani M, Blanchi S, Fois A. Neutralizing SARS-CoV-2 antibody response in dialysis patients after the first dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine: the war is far from being won. Kidney Int 2021;99:1494–1496.
7. Billany RE, Selvaskandan H, Adenwalla SF. Seroprevalence of antibody to S1 spike protein following vaccination against COVID-19 in patients on hemodialysis: a call to arms. Kidney Int 2021;99:1492–1494.
8. Attias P, Sakhi H, Rieu P. Antibody response to the BNT162b2 vaccine in maintenance hemodialysis patients. Kidney Int 2021;99:1490–1492.
9. Simon B, Rubey H, Treipl A, et al. Hemodialysis patients show a highly diminished antibody response after COVID-19 mRNA vaccination compared to healthy controls. Nephrol Dial Transplant 2021 May 17:gfab179. doi: 10.1093/ndt/gfab179. Epub ahead of print.
10. Berar Yanay N, Freiman S, Shapira M. Experience with SARS-CoV-2 BNT162b2 mRNA vaccine in dialysis patients. Kidney Int 2021;99:1496–1498.
11. Boyarsky BJ, Werbel WA, Avery RK. Immunogenicity of a single dose of SARS-CoV-2 messenger RNA vaccine in solid organ transplant recipients. JAMA 2021;325:1784–1786.
12. Benotmane I, Gautier-Vargas G, Cognard N. Weak anti–SARS-CoV-2 antibody response after the first injection of an mRNA COVID-19 vaccine in kidney transplant recipients. Kidney Int 2021;99:1487–1489.
13. Benotmane I, Gautier-Vargas G, Cognard N. Low immunization rates among kidney transplant recipients who received 2 doses of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. Kidney Int 2021;99:1498–1500.
14. Speer C, Morath C, Töllner M, et al. Humoral responses to single-dose BNT132b2 mRNA vaccination in dialysis patients previously infected with SARS-CoV-2. Front Med (Lausanne) 2021;8:721286. doi: 10.3389/fmed.2021.721286.

Je cyklofosfamid s kortikosteroidy v léčbě membranózní nefropatie účinnější než takrolimus a rituximab?

Fernández-Juárez G, Rojas-Rivera J, van de Logt AE, et al. The STARMEN trial indicates that alternating treatment with corticostaroids and cyclophosphamide is superior to sequential treatment with tacrolimus and rituximab in primary membranous nephropathy.
Kidney Int 2021;99:986–998.

Membranózní nefropatie je u starších dospělých nejčastější příčinou nefrotického syndromu. Celkem 70–80 % pacientů s membranózní nefropatií má pozitivní protilátky proti receptoru pro fosfolipázu A2 (PLA2R) a další pacienti s membranózní nefropatií mají v séru protilátky proti několika dalším minoritním antigenům nebo lze v renální biopsii prokázat vazbu těchto protilátek na podocyty. Prognóza membranózní nefropatie je nejistá. Zatímco asi u třetiny pacientů dochází do půl roku ke spontánní remisi, přibližně u 50 % pacientů s perzistujícím nefrotickým syndromem dochází během deseti let k progresi do terminálního selhání ledvin s nutností náhrady funkce ledvin.[1]

Imunosupresivní léčba je indikována zejména u těch pacientů s membranózní nefropatií, u nichž nenastane do půl roku od diagnózy spontánní remise, ale také (bezodkladně) u pacientů s těžkým nefrotickým syndromem a horšící se renální funkcí. Kombinace kortikosteroidů a cyklofosfamidu[2] byla po mnoho let nejčastěji používaným druhem imunosupresivní léčby s přijatelnou účinností (k remisi dojde přibližně u 70 % léčených pacientů), ale se závažnými nežádoucími účinky. Inhibitory kalcineurinu (cyklosporin nebo takrolimus) jsou z hlediska navození remise podobně účinné jako cyklofosfamid (nebo chlorambucil), ale u značné části takto léčených pacientů dochází po vysazení cyklosporinu k relapsu nefrotického syndromu.[3,4] Riziko relapsu nefrotického syndromu lze snížit podáním rituximabu v době vysazování inhibitoru kalcineurinu. Recentně publikovaná studie MENTOR ukázala lepší dlouhodobý efekt monoterapie rituximabem ve srovnání s léčbou cyklosporinem.[5]

Komentovaná studie STARMEN (Sequential Treatment with Tacrolimus and Rituximab Versus Alternating Corticosteroids and Cyclophosphamide in PMN) srovnávala alternativní léčbu kortikosteroidy a cyklofosfamidem se sekvenční léčbou takrolimem a rituximabem.

STARMEN byla multicentrická, prospektivní, otevřená, randomizovaná kontrolovaná studie, která probíhala ve dvaceti centrech ve Španělsku a Nizozemsku.

Pacienti starší 18 let s biopticky prokázanou primární membranózní nefropatií byli bez imunosupresivní léčby sledováni alespoň šest měsíců. Vstupní kritéria představovala: odhadovaná glomerulární filtrace > 45 ml/min/1,73 m^2 a nefrotická proteinurie (> 4 g/24 hodin bez poklesu o > 50 % během minimálně půlroční doby sledování se současnou hypoalbuminemií [< 35 g/l]). Pacienti museli být před vstupem do studie léčeni alespoň dva měsíce inhibitory systému renin-angiotenzin (RAS) a krevní tlak musel být alespoň po tři měsíce nižší než 150/90 mm Hg. Léčbu inhibitory RAS nedostávali jen pacienti, kteří ji netolerovali nebo kteří měli nízký krevní tlak. Do studie nebyli zařazováni mj. pacienti se sekundární membranózní nefropatií, předchozí léčbou kortikosteroidy nebo jinými imunosupresivy (tři, resp. šest měsíců před zařazením do studie), rituximabem nebo jinými biologickými léky (minimálně dva roky před zařazením do studie).

Pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 buď k alternující léčbě kortikosteroidy a cyklofosfamidem (v prvním, třetím a pátem měsíci léčby tři pulsy metylprednisolonu v dávce 1 g následované perorálním metylprednisolonem v dávce 0,5 mg/den ve dnech 4–30 každého lichého měsíce a ve druhém, čtvrtém a šestém měsíci perorální cyklofosfamid v dávce 1–2 mg/kg/den – s adjustací na věk a renální funkci), nebo k sekvenční léčbě takrolimem a rituximabem (perorální takrolimus v dávce 0,05 mg/kg/den s cílem dosáhnout cílové koncentrace v krvi 5–7 ng/ml po dobu šesti měsíců s redukcí podle renální funkce a postupnou detrakcí a úplným vysazením takrolimu do konce devátého měsíce, rituximab v dávce 1 g byl podán jednorázově 180. den studie). Všichni pacienti dostávali profylaxi s trimetoprimem/sulfametoxazolem v dávce 160 mg/800 mg třikrát týdně.

Primárním cílovým ukazatelem byl kompozit kompletní nebo parciální remise ve 24 měsících. Sekundární cílové ukazatele představovaly kompozit kompletní nebo parciální remise v 6., 12., 18. a 24. měsíci, imunologická odpověď (pokles hodnot protilátek proti PLA2R) ve 3. a 24. měsíci a procento pacientů s méně než 50% vzestupem hodnoty kreatininu v séru a zachovanou renální funkcí (odhadovaná glomerulární filtrace > 45 ml/min/1,73 m²) ve 24. měsíci studie.

Kompletní remise byla definována jako pokles proteinurie pod hodnotu 0,3 g/24 hodin se stabilní renální funkcí, parciální remise jako pokles proteinurie o více než 50 % na hodnotu < 3,5 g/24 hodin při stabilizované renální funkci (odhadovaná glomerulární filtrace > 45 ml/min/1,73 m²). Relaps byl definován jako znovuobjevení se proteinurie vyšší než 3,5 g/24 hodin s alespoň 50% vzestupem proteinurie u pacientů, u nichž předtím došlo ke kompletní nebo k parciální remisi.

Ze 130 screenovaných pacientů jich bylo nakonec 86, kteří splnili vstupní kritéria, randomizováno do jedné z obou terapeutických větví. Vstupně nebyly mezi pacienty zařazenými do obou větví studie statisticky významné rozdíly (s výjimkou zastoupení mužů – viz níže); 77 % pacientů bylo v době zařazení do studie anti-PLA2R pozitivních, anti-PLA2R pozitivní pacienti se ale v žádném parametru významně nelišili od pacientů, kteří byli anti-PLA2R negativní. U 85 % pacientů šlo o první prezentaci onemocnění, u 15 % pacientů o relaps membranózní nefropatie. Celková kumulativní dávka metylprednisolonu (pulsního i perorálního) byla přibližně 1,5 g, kumulativní dávka cyklofosfamidu činila 10 ± 3,5 g. Pouze tři pacienti dostali druhou dávku rituximabu. V každé z větví bylo u pěti pacientů nutno zahájit pro nedostatek efektu léčbu nestudijní medikací.

Primárního cílového ukazatele dosáhlo 83,7 % pacientů léčených kortikosteroidy a cyklofosfamidem a jen 58,1 % pacientů léčených takrolimem a rituximabem (rozdíl byl statisticky významný, relativní riziko [RR] 1,44). Rozdíly mezi oběma větvemi byly patrné a statisticky významné již po třech měsících, ve 24. měsíci dosáhlo kompletní remise 60 % pacientů léčených kortikosteroidy a cyklofosfamidem a jen 26 % pacientů léčených takrolimem a rituximabem (rozdíl byl také statisticky významný, RR 2,36). Tendence k větší účinnosti byla pozorována ve všech predefinovaných podskupinách (podle věku, vstupní proteinurie, albuminemie, hodnot kreatininu v séru či anti-PLA2R) s výjimkou ženských pacientek, kde nebyl rozdíl mezi oběma větvemi léčby statisticky významný. Mezi non-respondéry bylo významně vyšší zastoupení mužů (80 % vs. 57 %) a non-respondéři měli také ve srovnání s pacienty, u nichž došlo k remisi, významně vyšší vstupní proteinurii.

Proteinurie klesla během 24 měsíců ze 7,4 g/24 hodin na 0,35 g/24 hodin u pacientů léčených kortikosteroidy a cyklofosfamidem a ze 7,4 g/24 hodin na 1,0 g/24 hodin u pacientů léčených takrolimem a rituximabem. Rozdíl v proteinurii mezi oběma větvemi byl ve 24. měsíci statisticky významný ($p < 0{,}005$). Po 24 měsících došlo k vzestupu hodnot kreatininu v séru o více než 50 % u 2 % pacientů léčených kortikosteroidy a cyklofosfamidem a u 12 % pacientů léčených takrolimem a rituximabem ($p = 0{,}2$).

Hodnoty anti-PLA2R protilátek významně poklesly v obou větvích, ale imunologická odpověď byla častější a rychlejší u pacientů léčených kortikosteroidy a cyklofosfamidem ve srovnání s pacienty léčenými takrolimem a rituximabem (po třech měsících 77 % vs. 45 %, $p = 0{,}036$ a po šesti měsících 92 % vs. 70 %, $p = 0{,}005$); u 80 % pacientů, kteří měli imunologickou odpověď, nastala do 24 měsíců remise nefrotického syndromu. Imunologická odpověď po třech a šesti měsících byla asociována s remisí po 24 měsících. Non-respondéři měli pomalejší pokles titru anti-PLA2R protilátek a méně často u nich nastala imunologická remise.

Relaps nastal u 2,7 % pacientů léčených kortikosteroidy a cyklofosfamidem ve srovnání s 12 % pacientů léčených takrolimem a rituximabem.

Nežádoucí účinky se objevily u většiny pacientů v obou větvích studie, významně častější ale byly u pacientů léčených kortikosteroidy a cyklofosfamidem (leukopenie, Cushingův syndrom) než u pacientů léčených takrolimem a rituximabem (akutní poškození ledvin, hyperkalemie, průjem, třes). U 84 % byly nežádoucí účinky mírné, u 13 % středně závažné a jen u 4 % závažné.

KOMENTÁŘ

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

Komentovaná studie nepotvrdila u pacientů s primární membranózní nefropatií vstupní hypotézu, že sekvenční terapie takrolimem a rituximabem je účinnější než alternující léčba kortikosteroidy a cyklofosfamidem. Právě naopak, v použitém režimu dávkování byla léčba kortikosteroidy a cyklofosfamidem z hlediska navození remise účinnější než sekvenční léčba takrolimem a rituximabem, a k vývoji remise navíc docházelo rychleji (s významným rozdílem již po třech měsících). U pacientů léčených kortikosteroidy a cyklofosfamidem byl navíc vyšší podíl kompletních remisí, zatímco u pacientů léčených takrolimem a rituximabem převládaly remise parciální.

Antiproteinurický účinek inhibitorů kalcineurinu byl v minulosti vysvětlován jednak hemodynamicky, jednak přímým vlivem inhibitorů kalcineurinu na cytoskeleton podocytů. Rychlý pokles titru protilátek proti PLA2R u pacientů léčených v této studii takrolimem ale svědčí i pro přímý imunosupresivní účinek takrolimu.

Hlavním problémem inhibitorů kalcineurinu je vysoké riziko relapsu po jejich vysazení (u 40–60 % pacientů). Ve studii MENTOR[5] bylo riziko relapsu výrazně vyšší u pacientů léčených cyklosporinem ve srovnání s pacienty léčenými rituximabem (60 % vs. 20 %).

Ve studii STARMEN došlo v šestém měsíci u pacientů léčených takrolimem k remisi méně často než u pacientů léčených kortikosteroidy a cyklofosfamidem, následné podání rituximabu zvýšilo u pacientů léčených vstupně takrolimem výskyt kompletních remisí a také významně snížilo výskyt relapsů (ve srovnání např. s pacienty léčenými ve studii MENTOR monoterapií cyklosporinem a ve shodě s některými předchozími studiemi).

Patogeneze relapsů nefrotického syndromu u pacientů s membranózní nefropatií po vysazení takrolimu ani mechanismus, jakým rituximab riziko relapsů snižuje, nejsou jasné. Nižší výskyt relapsů u pacientů léčených takrolimem a rituximabem v této studii částečně kompenzoval výskyt remisí, který byl nižší než ve větvi s kortikosteroidy a cyklofosfamidem. Odpověď na konci 24. měsíce tak byla (58 %) podobná jako u pacientů léčených v jiných studiích pouze rituximabem, ale lepší než u pacientů léčených jen inhibitory kalcineurinu.

Je třeba zdůraznit, že k horší odpovědi na léčbu ve větvi s takrolimem a rituximabem mohlo přispět významně vyšší zastoupení mužů v této větvi (72 % vs. 55 %), které bylo spojeno s trendem k vyššímu titru anti-PLA2R protilátek i k vyšší proteinurii a nižší albuminurii u mužů ve srovnání se ženami.

Oba léčebné režimy navodily pokles titru protilátek proti PLA2R, u pacientů léčených kortikosteroidy a cyklofosfamidem byl ale tento efekt rychlejší a výraznější než u pacientů léčených takrolimem a rituximabem. Tento rozdíl může souviset s přímým a širším efektem cyklofosfamidu na leukocyty a plazmatické buňky, který takrolimus a rituximab postrádají. To může být také příčinou většího efektu cyklofosfamidu ve srovnání s rituximabem u pacientů se vstupně vysokým titrem anti-PLA2R protilátek. Také studie STARMEN potvrdila těsný vztah mezi časnou imunologickou odpovědí a následným vývojem remise onemocnění.

Problémem jistě zůstává hematotoxicita cyklofosfamidu přesto, že v této studii byla (vzhledem k relativně nízké kumulativní dávce cyklofosfamidu) poměrně nízká. Autoři navrhují, že by bylo do budoucna možné zvážit zkrácení doby léčby cyklofosfamidem u pacientů, u nichž dojde k časné imunologické odpovědi, pro takovéto doporučení ale chybějí adekvátní data. Toxicitu cyklofosfamidu lze také zmírnit podáváním pulsů místo kontinuálního perorálního cyklofosfamidu. U membranózní nefropatie však není jasné, zda by tato redukce kumulativní dávky cyklofosfamidu nebyla spojena i s jeho sníženým efektem.

Studie také ponechává otevřenou otázku optimálního dávkování takrolimu a rituximabu (např. prodloužení léčby takrolimem, podání více cyklů a vyšších dávek rituximabu, ev. léčba rituximabem samotným bez takrolimu).

Hlavní nedostatek studie spočívá dle mého názoru v jejím uspořádání. Jako komparátor byl zvolen archaický režim cyklického podávání cyklofosfamidu, který je dnes používán ve většině evropských zemí i ve Spojených státech amerických jen zcela výjimečně, v řadě zemí (včetně České republiky) je perorální cyklofosfamid velmi obtížně dostupný. Tento režim má navíc poměrně (možná zbytečně) vysokou kumulativní dávku cyklofosfamidu. Pokud by byl zvolen nějaký akceptovatelnější režim s nižší kumulativní dávkou cyklofosfamidu (např. pulsní cyklofosfamid v podobném režimu, který se používá u ANCA-asociované vaskulitidy), vstoupili by sice autoři na poněkud nejistou půdu, ale případně by nabídli životaschopnou alternativu méně toxické léčby rituximabem. Sami ostatně diskutují o tom, že by dávka cyklofosfamidu měla být snížena vzhledem k vyšší toxicitě v jejich cyklofosfamidové větvi, ovšem k představě o tom, jak by tato redukce měla vypadat, nám nyní bohužel chybějí jakákoli pozitivní data.

Ve světle informací ze studie MENTOR[5] byla problematicky koncipována i větev s takrolimem a rituximabem. Za prvé není vůbec jisté, zda má (až na výjimky) smysl volit do první linie takrolimus, když je rituximab ve srovnání s inhibitorem kalcineurinu účinnější, jedinou výhodou takrolimu (nebo cyklosporinu) může být rychlejší pokles proteinurie. V každém případě se ale domnívám, že jedna paušální (bez ohledu na hmotnost) dávka rituximabu (bez monitorace dosažení deplece B lymfocytů) mohla být nedostatečná. Studie tedy srovnávala dva problematické léčebné postupy, z nichž ani jeden zřejmě není do budoucna příliš perspektivní. Nedostatkem studie je také relativně nízký počet zařazených pacientů, který prakticky znemožnil efektivní analýzu dat v jednotlivých podskupinách. Chybějí rovněž detailnější informace o dynamice poklesu hodnot anti-PLA2R protilátek.

Relativní místo jednotlivých léčebných postupů u pacientů s membranózní nefropatií tedy stále zůstává poněkud nejasné a příznivý efekt kortikosteroidů a cyklofosfamidu z hlediska účinnosti je negativně kompenzován vyšším výskytem nežádoucích účinků.

Jaké je tedy místo cyklofosfamidu, inhibitorů kalcineurinu a rituximabu v léčbě primární membranózní nefropatie?[6] Léčba inhibitory kalcineurinu je s výjimkou možného rychlého poklesu proteinurie nejméně účinná s menší a opožděnou imunologickou odpovědí, nižší pravděpodobností vývoje kompletní remise, vysokým rizikem relapsu po vysazení a s rizikem chronické nefrotoxicity u pacientů, kteří jsou léčeni inhibitory kalcineurinu déle než rok. Cyklofosfamid je ve srovnání s inhibitory kalcineurinu účinnější jak z hlediska navození imunologické odpovědi, tak i kompletní a dlouhodobé remise nefrotického syndromu a má prokázaný efekt na dlouhodobou renální prognózu pacientů (snižuje riziko vývoje do terminálního stadia selhání ledvin). Nevýhodou je ale jeho vyšší toxicita, zejména leukopenie se zvýšeným rizikem infekcí. Rituximab se jeví u většiny pacientů jako optimální léčba první linie, jeho účinnost je srovnatelná s účinností cyklofosfamidu a má významně nižší riziko závažných nežádoucích účinků. Nevýhodou může být jeho cena, která se však s vývojem biosimilárního rituximabu podstatně snížila.

V současné době probíhá u membranózní nefropatie řada dalších studií (jiné léky navozující depleci B lymfocytů – obinutuzumab, inhibitory alternativní cesty aktivace komplementu – iptacopan, monoklonální protilátky proti CD38 – felzartamab), takže se v blízké době pravděpodobně rozšíří spektrum léčebných postupů a léčba bude snad moci být více individualizována.

LITERATURA

1. Couser W. Primary membranous nephropathy. Clin J Am Soc Nephrol 2017;12:983–997.
2. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, et al. A randomized trial of methylprednisolone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy. N Engl J Med 1989;320:8–13.
3. Cattran D, Appel GB, Hebert LA, et al. Cyclosporine in patients with steroid-resistant membranous nephropathy: a randomised trial. Kidney Int 2001;59:1484–1490.
4. Praga M, Barrio V, Juárez GF, et al. Tacrolimus monotherapy in membranous nephropathy: a randomised controlled trial. Kidney Int 2007;71:924–930.
5. Fervenza F, Appel GB, Barbour SJ, et al. Rituximab or cyclosporine in the treatment of membranous nephropathy. N Engl J Med 2019;381:36–46.
6. Floege J, Rovin BH. The STARMEN trial: rethinking calcineurin inhibitor therapy in membranous nephropathy. Kidney Int 2021;99:811–813.

Porovnání účinnosti inhibitorů renin-angiotenzinového systému s blokátory kalciových kanálů u pacientů s pokročilým chronickým onemocněním ledvin: národní observační studie

Fu EL, Clase CM, Evans M, et al. Comparative Effectiveness of Renin-Angiotensin System Inhibitors and Calcium Channel Blockers in Individuals With Advanced CKD: A Nationwide Observational Cohort Study. *Am J Kidney Dis 2021;77:719–729.*

Inhibitory renin-angiotenzinového systému (RAS) jsou u pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD) s glomerulární filtrací kategorie 1–3 (G1–G3) a proteinurií se současnou přítomností diabetu nebo bez současné přítomnosti diabetu považovány na základě klinických doporučení za terapii první volby. Je jasně prokázáno, že inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) nebo blokátory angiotenzinového receptoru (ARB) u pacientů s méně pokročilým onemocněním ledvin významně zpomalují progresi CKD v porovnání s ostatními běžně používanými antihypertenzivy, jako jsou diuretika, betablokátory nebo blokátory kalciových kanálů. Evidence o přínosu léčby týkající se pacientů s pokročilým CKD kategorie G4–G5 je ale stále nedostatečná. Spolu s předsudky o negativním vlivu protrahované inhibice systému RAS na hemodynamiku glomerulu u pacientů s pokročilým onemocněním ledvin vede k nízkému využití této léčby u pacientů s CKD G3–G5. Recentní studie ukazují, že na základě neopodstatněných obav je u významné části pacientů léčba inhibitory RAS záměrně vynechána. Mezi preferovaná antihypertenziva u pacientů s CKD patří blokátory kalciových kanálů (BKK). Cílem komentované studie bylo porovnání rizika progrese CKD do terminálního stadia s nutností náhrady funkce ledvin (renal replacement therapy, RRT), mortality a závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod (MACE) při léčbě inhibitory RAS a BKK u pacientů s pokročilým CKD v běžné klinické praxi.

Jedná se o observační studii dat Švédského renálního registru. Jde o národní registr, do kterého jsou odesílána data pacientů všech stupňů CKD v nefrologické péči. Zahrnuje informace o ambulantních kontrolách včetně klinických i laboratorních dat. Do registru přispívá 96 % nefrologických pracovišť ve Švédsku, poskytuje data 75–90 % pacientů v nefrologické péči s pokročilostí CKD G4–G5. Do analýzy byli zahrnuti pacienti s odhadovanou glomerulární filtrací (eGFR) < 30 ml/min/1,73 m², u kterých byla v období mezi lednem 2007 a prosincem 2016 zahájena léčba inhibitory RAS nebo BKK. Podmínkou byla absence této medikace v předchozích 12 měsících. Prevalentní pacienti s touto léčbou byli ze studie vyloučeni, stejně jako pacienti s anamnézou transplantace ledviny, eGFR > 30 ml/min/1,73 m² nebo ti, u nichž došlo k zahájení léčby oběma přípravky současně. Analyzována byla všechna dostupná laboratorní a klinická data od vstupu do studie do smrti, odcestování ze země nebo zahájení RRT. Studována byla základní demografická data při vstupu do studie (věk, pohlaví, eGFR, komorbidity – diabetes, ischemická choroba srdeční, infarkt myokardu, srdeční selhání, arytmie, periferní onemocnění cév, cerebrovaskulární onemocnění), medikace – betablokátory, thiazidová, kličková, kalium šetřící diuretika, vazače draslíku, nesteroidní antirevmatika, statiny, systémový tlak, močový poměr albuminu/kreatininu (albumin creatinine ratio, ACR), kalemie, rychlost poklesu eGFR před zahájením a po zahájení terapie, výskyt kardiovaskulárních komplikací s nutností hospitalizace v šesti měsících před zařazením do studie, hospitalizovanost rok před inkluzí, anamnéza záchytů hyperkalemie, anamnéza akutního poškození ledvin (AKI). Primárním cílovým ukazatelem byla iniciace RRT definovaná jako zahájení pravidelné dialyzační léčby nebo transplantace ledviny. Sekundárním cílovým ukazatelem byla analýza mortality ze všech příčin a MACE definovaných jako úmrtí z kardiovaskulární příčiny, hospitalizace z důvodu cévní mozkové příhody nebo infarktu myokardu. Pro analýzu byl užit multivariantní regresní

model, data byla adjustována na plazmatickou koncentraci draslíku a ACR.

Z celkem 21 tisíc pacientů v nefrologické péči s eGFR < 30 ml/min/1,73 m² bez anamnézy transplantace ledviny jich 66 % bylo léčeno inhibitory RAS nebo BKK. Po vyloučení pacientů, kteří antihypertenziva vůbec neužívali, nebo naopak je obě skupiny užívaly současně, bylo do studie zahrnuto celkem 4 800 nemocných. Ve skupině s inhibitorem RAS bylo 2 458 (51 %) pacientů, ve skupině léčené BKK 2 345 (49 %) pacientů. Pacienti ve skupině s inhibitorem RAS byli nejčastěji léčeni enalaprilem (37 %), dále kandesartanem (23 %), losartanem (21 %) a ramiprilem (10 %). Pět pacientů ve skupině bylo léčeno duální blokádou RAS s ACEI a ARB. Pacienti ve skupině s BKK užívali nejčastěji amlodipin (55 %) nebo felodipin (37 %). Medián věku pacientů byl 74 (64–81) let, medián eGFR 20 (15–21) ml/min/1,73 m², ACR 28 (7–108) mg/mmol. Nejčastěji se vyskytující komorbidity představovaly diabetes (34 %), ischemická choroba srdeční (26 %) a srdeční selhání (19 %). Mezi oběma skupinami nebyl významný rozdíl v žádném z demografických parametrů. Stejně tak současná léčba betablokátory u 63 % pacientů, kličkovými diuretiky u 63 % pacientů a statiny u 50 % pacientů byla srovnatelná v obou skupinách. Pacienti ve skupině léčené inhibitory RAS měli při zahájení léčby nižší systolický tlak a ACR, vyšší eGFR a vyšší prevalenci komorbidit (DM, srdeční selhání, arytmie) než pacienti ve skupině léčené BKK.

Medián sledování byl 4,1 roku, nejdelší sledování trvalo 10,4 roku. Riziko renálního selhání po pěti letech bylo ve skupině s RAS signifikantně nižší (35 % vs. 39 % u pacientů léčených BKK; rozdíl rizika –3,3 % v jednom roce, –4,4 % ve třech letech) (poměr rizik [hazard ratio, HR] 0,79). Pětileté riziko mortality bylo 49,5 % ve skupině s BKK a 48,3 % ve skupině s RAS. Pětileté riziko MACE se u obou skupin nelišilo (25 %). U 18 % pacientů léčených RAS proběhla hospitalizace pro hyperkalemii, 3,4 % muselo být hospitalizováno pro rozvoj akutního selhání ledvin. Ve skupině s BKK bylo hospitalizováno pro hyperkalemii 0,8 % pacientů a 3,1 % pro AKI.

U pacientů léčených RAS byla patrna pomalejší progrese renální dysfunkce oproti pacientům léčeným BKK bez ohledu na pohlaví, přítomnost nebo absenci diabetu, míru albuminurie, eGFR, přítomnost nebo nepřítomnost srdečního selhání nebo korekci systémového tlaku. Významná interakce byla zaznamenána v souvislosti s věkem, u pacientů mladších 70 let vedlo užití RAS k významnému zpomalení alterace renální funkce v porovnání s pacienty léčenými BKK, po 70. roce života již vliv na renální funkce nebyl zřejmý. Co se týče mortality a významných kardiovaskulárních komplikací, pacienti se srdečním selháním a přítomným onemocněním ledvin CKD G4–G5 léčení inhibitory RAS měli vyšší riziko úmrtí a MACE v porovnání s pacienty léčenými BKK ($p < 0,01$). Napříč celou kohortou po adjustaci na všechny sledované parametry (demografická data, medikace, laboratorní parametry, systémový tlak, komorbidity) bylo u pacientů léčených RAS riziko vývoje renálního onemocnění do terminálního stadia oproti pacientům léčeným BKK významně nižší (HR 0,79 [0,69–0,89]). Vliv na mortalitu a MACE byl srovnatelný (HR úmrtí 0,97 [0,88–1,07], HR MACE 1,0 [0,88–1,15]).

Lze uzavřít, že terapie inhibitory renin-angiotenzinového systému v porovnání s léčbou blokátory kalciových kanálů vedla u pacientů s pokročilým chronickým onemocněním ledvin CKD G4–G5 ke zpomalení progrese do terminálního stadia s nutností RRT. Riziko úmrtí a MACE bylo srovnatelné. I u pacientů s pokročilou renální dysfunkcí dosud nedialyzovaných může stále léčba inhibitory RAS spolu s antihypertenzním účinkem mít i protektivní vliv na progresi do renálního selhání s možností oddálení nutnosti zahájení náhrady funkce ledvin.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Alena Paříková, Ph.D.

Více než 15 % pacientů s arteriální hypertenzí trpí rovněž chronickým onemocněním ledvin. Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu a blokátory angiotenzinového receptoru představují pro pacienty s albuminurií antihypertenziva první volby. Patří mezi několik málo klinicky potvrzených léčiv zpomalujících progresi renální dysfunkce u pacientů s albuminurií. Zatímco data potvrzující renální a kardiovaskulární benefit ACEI a ARB u pacientů s lehčím poškozením ledvin (CKD G1–G3), zvláště u pacientů s diabetem, jsou dostatečná, dat podporujících jejich přínos i u pacientů s pokročilým onemocněním ledvin CKD G4–G5 je málo.

Inhibitory RAS (ACEI/ARB) vedou ke ztrátě kontraktility eferentní glomerulární arterioly, což přispívá ke snížení intraglomerulárního tlaku a následně k akutnímu poklesu glomerulární filtrace. Pokles filtrace v tomto kontextu je reflexí hemodynamických změn. Zmírnění hyperfiltrace tímto mechanismem přispívá k benefitům inhibitorů RAS. Akutní hemodynamické změny glomerulární filtrace mohou, ale nemusejí nutně znamenat nastartování dlouhodobých změn v renální dynamice směřující k progresi renálního postižení.

Podle klinických doporučení pro léčbu arteriální hypertenze po zahájení léčby inhibitory RAS by měla být monitorována koncentrace kreatininu v séru a v případě vzestupu na hodnotu 30 % a více by měla být dávka přinejmenším redukována nebo léčba inhibitorem přerušena. Post hoc *analýza klinických studií ONTARGET (Ongoing Telmisartan alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a TRANSCEND (Telmisartan Randomized Assessment Study*

in ACE-intolerant Subjects With Cardiovascular Disease) *nenašla asociaci mezi poklesem eGFR ≥ 15 % a progresí CKD. Na druhou stranu, ve studii ADVANCE* (*Action of Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation*) *byl vzestup koncentrace kreatininu spojen s novým vznikem nebo s progresí stávající nefropatie. Nutno však podotknout, že polovina pacientů se zhoršenou renální funkcí byla po aktivní run-in fázi randomizována do větve s placebem, nabízí se tedy úvaha, že vzestup hodnoty kreatininu je odrazem progrese vlastního onemocnění ledvin.*

American Heart Association v guidelines pro léčbu hypertenze doporučuje ACEI/ARB jako terapii první volby u pacientů s CKD G3 a vyšší nebo u pacientů s CKD G1–G2 s albuminurií ≥ 300 mg/g. Na druhou stranu, podle doporučení KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) *by měl být ACEI/ARB „dočasně vysazen" u pacientů při poklesu glomerulární filtrace* (*GFR*) *na hodnotu nižší než 1 ml/min/1,73 m² (CKD G3a–G5), pokud je současně přítomna komorbidita zvyšující riziko akutního selhání ledvin. Nicméně dále je doporučeno nepřerušovat rutinně léčbu ACEI/ARB u pacientů s GFR < 30 ml/min/1,73 m² pro nefroprotektivní účinek této terapie. V důsledku nedostatku dat a z toho plynoucích pochybností významná část pacientů s onemocněním ledvin dosahuje stupně CKD G4–G5, aniž by byla inhibitory RAS léčena. Antihypertenzní medikaci užívá ve stadiu CKD G5 více než 90 % pacientů. Nejedná se o lokální přístup, napříč národními registry není inhibitory RAS léčeno 30 % pacientů s CKD, u pacientů s CKD G4–G5 se to týká 40–70 %. V klinické praxi často akutní změny v GFR s patrným vzestupem koncentrace kreatininu v séru vedou k vysazení inhibitorů RAS, přičemž v rámci dalšího snižování renální funkce při chronické progresi renální dysfunkce zapříčiněné vlastním onemocněním je přerušení této léčby trvalé.*

Stejná skupina autorů jako u komentované studie v observační studii z dat švédského registru analyzovala výsledky prevalentních pacientů léčených inhibitory RAS, u kterých došlo k poklesu eGFR na hodnotu nižší než 30 ml/min/1,73 m². Porovnávala skupinu, u níž byl inhibitor RAS vysazen během šesti měsíců po dosažení filtrace 30 ml/min/1,73 m², s pacienty, u nichž bylo v léčbě pokračováno i přes tento pokles filtrace. Cílovým ukazatelem bylo srovnání pětiletého přežití, MACE a dosažení terminálního stadia selhání ledvin (*ESRD*) *s nutností náhrady funkce ledvin. Ukončení léčby inhibitory RAS zvýšilo riziko úmrtí* (*41 % vs. 55 %*), *zvýšilo incidenci MACE* (*48 % vs. 60 %*) *a snížilo riziko progrese CKD s nutností RRT* (*36 % vs. 28 %*). *Zpomalení progrese u pacientů léčených inhibitory bylo v porovnání s pacienty s ukončenou léčbou vždy významné, bez ohledu na míru GFR, kdy byl inhibitor vysazen.*

Zásadní limitací komentované studie je jistě observační přístup. Data pacientů z registru jsou vždy určitým způsobem zkreslena, selektována. Důvod zahájení léčby inhibitory RAS není znám. Ne všechna data jsou známa, což je obejito statistickými metodami, které jsou zatíženy větší či menší chybou. Nicméně v současnosti jde o jednu z největších studií zabývajících se tímto tématem.

Lze shrnout, že i u pacientů s pokročilým onemocněním ledvin CKD G4–G5 lze při znalosti rizik zvažovat léčbu inhibitory renin-angiotenzinového systému pro jejich renální a kardiovaskulární benefit. Rutinní vysazování této léčby není nutné.

LITERATURA

1. Bhandari S, Ives N, Brettell EA, et al. Multicentre randomized controlled trial of angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin receptor blocker withdrawal in advanced renal disease: the STOP--ACEi trial. Nephrol Dial Transplant 2016;31:255–261.
2. Bidulka P, Fu EL, Leyrat C, et al. Stopping renin-angiotensin system blockers after acute kidney injury and risk of adverse outcomes: parallel population-based cohort studies in English and Swedish routine care. BMC Med 2020;18:195.
3. Cheung AK, Chang TI, Cushman WC, et al. Executive summary of the KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. Kidney Int 2021;99:559–569.
4. Fu EL, Trevisan M, Clase CM, et al. Association of Acute Increases in Plasma Creatinine after Renin-Angiotensin Blockade with Subsequent Outcomes. Clin J Am Soc Nephrol 2019;14:1336–1345.
5. Fu EL, Evans M, Clase CM, et al. Stopping Renin-Angiotensin System Inhibitors in Patients with Advanced CKD and Risk of Adverse Outcomes: A Nationwide Study. J Am Soc Nephrol 2021;32:424–435.
6. Ku E, McCulloch CE, Vittinghoff E, et al. Use of Antihypertensive Agents and Association With Risk of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease: Focus on Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers. J Am Heart Assoc 2018;7:e009992.
7. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J 2018;39:3021–3104.

Dlouhodobé sledování žen s Alportovým syndromem – zkušenost z pediatrického centra

Goka S, Copelovitch L, Levy, Erez D. Long-term outcome among females with Alport syndrome from a single pediatric center.
Pediatr Nephrol 2021;36:945–951.

Alportův syndrom (AS) je generalizovaná vrozená porucha bazálních membrán (BM) postihující kolagen IV, s dědičným přenosem vázaným obvykle na chromozom X (gen *COL4A5* – AS-X), méně často (asi v 20 %) na 2. chromozom s autozomálně recesivním přenosem, výjimečně s autozomálně dominantním přenosem (geny *COL4A3* a *COL4A4* – AS-AR, AD). Prevalence AS se odhaduje na 1 : 5 000–10 000 živě narozených dětí. AS se projevuje především glomerulárním postižením – glomerulonefritidou s hematurií a posléze proteinurií progredující do selhání ledvin.

Jednalo o retrospektivní studii z jednoho centra (dětská nefrologie ve Filadelfii). Byla analyzována data 36 dívek s AS. Průměrný věk dívek byl na začátku sledování 5,58 ± 3 roky; 29 pacientek (90 %) mělo pozitivní rodinnou anamnézu ohledně AS. Molekulárně genetická analýza byla provedena u 15 pacientek. U 12 pacientek byla zjištěna mutace v genu *COL4A5*, u dvou pacientek v genu *COL4A3* a u jedné pacientky v genu *COL4A4*. U deseti pacientek byla provedena renální biopsie, u osmi pacientek s nálezem Alportova syndromu, u jedné s nálezem fokálně segmentální glomerulosklerózy (FSGS) bez jednoznačného nálezu Alportova syndromu v elektronové mikroskopii a u jedné pacientky byla popsána IgA nefropatie.

Renální funkce byla na začátku sledování normální s průměrnou odhadovanou glomerulární filtrací (estimated glomerular filtration rate, eGFR) 120 ± 24 ml/min/1,73 m². Na začátku sledování měly všechny pacientky mikroskopickou hematurii, 36 % prodělalo epizodu makroskopické hematurie. U 33 % byla vstupně přítomna proteinurie.

Průměrná doba sledování byla 5,9 ± 3,9 roku. Na konci sledování byl průměrný věk pacientek 11,49 ± 4,4 roku. Na konci sledování byla u 15 pacientek (42 %) popsána minimálně jedna epizoda makroskopické hematurie, u 20 pacientek (56 %) se rozvinula proteinurie. U dvou pacientek došlo k poklesu eGFR pod 90 ml/min/1,73 m², u jedné pacientky došlo k progresi do stadia 5 chronického onemocnění ledvin (stage 5 chronic kidney disease, CKD 5). U této pacientky s progresí do renálního selhání byla ve vstupní renální biopsii popsána IgA nefropatie, následně byly molekulárně geneticky zjištěny tři suspektní mutace v genu *COL4A3*. U ostatních 33 dívek zůstala renální funkce stejná, došlo k nárůstu počtu pacientek s proteinurií (55,6 %). Při rozdělení dle poměru protein/kreatinin v moči (UP/C) měla většina pacientek malou proteinurii: 0,2–0,5 – 61 % pacientek, 0,5–1 – 4,7 % pacientek a 4,7 % pacientek bylo s nefrotickou proteinurií; 60 % (21/35) pacientek bylo na konci sledování léčeno inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) nebo sartany.

Nebyla zjištěna korelace mezi typem mutace genu *COL4A5* a klinickým průběhem onemocnění pacientek.

U 14,8 % pacientek bylo zjištěno abnormální audiometrické vyšetření sluchu. U pěti pacientek byl doložen abnormální výsledek vyšetření oční čočky ve štěrbinové lampě, makulopatie nebyla zjištěna u žádné pacientky.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

Na podkladě molekulární genetiky se odlišují dvě formy AS. Nejčastější forma AS (80 %) se přenáší přes chromozom X (AS-X), je podmíněna mutacemi genu COL4A5. *Projevuje se primárně poruchou tvorby* α5 *řetězce kolagenu. Jde o velmi rozsáhlý gen a přímou sekvenací je možno identifikovat až 90 % mutací. Až v 15 % případů byly zjištěny mutace* de

novo. *Další forma AS s AR přenosem (AS-AR) je podmíněna mutací genů* COL4A3 *nebo* COL4A4 *a projevuje se primárně poruchou tvorby řetězců α3 či α4 kolagenu. U malého procenta případů AS se předpokládá AD forma přenosu, tzv. AS-AD. V těchto případech byly nalezeny mutace pouze v jedné alele genu* COL4A3 *nebo* COL4A4. *Klinický průběh je značně variabilní, od forem připomínajících benigní familiární hematurii (BFH) po velmi těžký průběh se selháním ledvin ve 2.–3. dekádě života. Nalezení určité mutace má i prognostický význam. Pacienti s rozsáhlými delecemi genu* COL4A5 *mají nejtěžší klinický průběh se selháním ledvin ve věku okolo 20. roku. Naopak u pacientů se substitucemi v exonech 1–20 bývá mírnější klinický průběh se selháním ledvin po 30. roce života. Nalezení mutace umožní u pacientek s AS-X prenatální diagnostiku onemocnění.*

Hluchota postihuje velkou část pacientů s AS. Odhaduje se, že se vyskytuje přibližně u 80 % mužů a 30 % žen s AS. Porucha sluchu, obvykle bilaterální, může způsobit klinicky zřetelnou hluchotu či pouze mírnější deficit prokazatelný jen audiometricky (typicky ve vyšších frekvencích 2 000–8 000 Hz). Nejčastěji k ztrátě sluchu dochází na počátku adolescence. Postižení sluchu u žen je často spojeno i s těžším renálním postižením. Oční defekty jsou méně časté, vyskytují se asi u 15–40 % všech pacientů s AS. Nejvýznamnější oční abnormalitou je přední lentikonus (obvykle oboustranný), který je prakticky patognomický pro diagnózu AS. Dalšími častými očními abnormalitami u AS, které však neovlivňují vidění, jsou pigmentové (bílé či žlutavé) granulace v makulární oblasti sítnice.

Jednalo se o menší retrospektivní studii dívek s Alportovým syndromem. Dle doporučené nové klasifikace u Alportova syndromu bychom neměli u heterozygotních dívek a žen s AS-X používat pojem přenašečky AS, ale pojem pacientky s Alportovým syndromem. Ve starším 20letém sledování 42 pacientů a 16 pacientek s AS (ve věku 0–14 let) se rozvinula proteinurie u 100 % chlapců a u 56 % dívek.[1] *Největší studie popisující průběh u žen s AS byla publikována u 195 rodin s mutací v genu* COL4A5 *v roce 2003.*[4] *Mikroskopická hematurie byla popsána u 95 % žen, proteinurie se rozvinula u 75 %. Ani v této velké studii nebyla u žen zjištěna korelace mezi klinickým průběhem a typem mutace v genu* COL4A5. *Stran diagnostiky je dnes doporučována mutační analýza genů* COL4 *i u pacientů s FSGS. Pokud měli pacienti s FSGS pozitivní rodinnou anamnézu, byla mutace v genech* COL4 *nalezena u 38 % rodin, u pacientů s negativní rodinnou anamnézou ve 3 %.*[2]

Pravděpodobnost renálního selhání byla popsána u 12 % pacientek ve věku do 40 let (versus u 90 % mužů).[3] *Byla opakovaně zmiňována korelace renální progrese s postižením sluchu. V této malé studii měly všechny pacientky mikroskopickou hematurii, proteinurie byla popsána u menšího procenta pacientek, což bylo ovlivněno nižším věkem sledovaných pacientek. Progresi renální insuficience nebylo možné hodnotit, v dětském věku u žen s AS-X dochází ke zhoršení renálních funkcí výjimečně a toto zhoršení je ovlivněno dalšími faktory, v uvedené studii současnou IgA nefropatií a více nejednoznačně patogenními variantami v genu* COL4A3.

Jedná se o první hodnocení průběhu Alportova syndromu u dětských pacientek. Nedostatkem této malé retrospektivní studie je jistě i to, že nebyla hodnocena mikroalbuminurie. Všechny pacientky s AS a mikroalbuminurií by dle doporučení měly být od dětství léčeny ACEI.[4] *U některých pacientek nebyly dostupné všechny údaje, u řady z nich nebyla provedena molekulárně genetická analýza.*

LITERATURA

1. Gubler M, Levy M, Broyer M, et al. Alport's syndrome. A report of 58 cases and a review of the literature. Am J Med 1981;70:493–505.
2. Gast C, Pengelly RJ, Lyon M, et al. Collagen mutations are the most frequent mutations underlying adult focal segmental glomerulosclerosis. Nephrol Dial Transplant 2016;31:961–970.
3. Jais JP, Knebelmann B, Giatras I, et al. X-linked Alport syndrome: natural history and genotype-phenotype correlations in girls and women belonging to 195 families: a "European Community Alport Syndrome Concerted Action" study. J Am Soc Nephrol 2003;14:2603–2610.
4. Gross O, Tonshoff B, Weber LT, et al. A multicentric, randomized, placebo-controlled, double-blind phase 3 trial with open-arm comparison indicates safety a efficacy of nephroprotective therapy with ramipril in children with Alport's syndrome. Kidney Int 2020;97:1275–1286.

Stanovisko Evropské společnosti pro hypertenzi k renální denervaci 2021

Schmieder RE, Mahfoud F, Mancia G, et al.; members of the ESH Working Group on Device-Based Treatment of Hypertension. European Society of Hypertension position paper on renal denervation 2021. *J Hypertens 2021;39:1733–1741.*

V roce 2018 vyšlo stanovisko Evropské společnosti pro hypertenzi,[1] které velmi opatrně konstatovalo, že klinické důkazy, jež by renální denervaci (RDN) podpořily jako účinnou metodu snížení tlaku, jsou konfliktní a že použití instrumentálních metod nelze doporučit pro rutinní léčbu hypertenze kromě klinických a randomizovaných studií, dokud nebudou další důkazy o jejich bezpečnosti a účinnosti. Už tři roky poté pracovní skupina pro instrumentální léčbu hypertenze, součást Evropské společnosti pro hypertenzi, považovala za vhodné vydat aktualizované stanovisko na podkladě nových studií (**tab. 1**). Toto stanovisko vychází v *Journal of Hypertension* jako aktuálně komentovaný článek.

Stanovisko se věnuje následujícím tématům:

Vliv renální denervace na aktivitu sympatiku: Renální denervace zmírňuje nebo zcela přerušuje aferentní i eferentní signalizaci mezi centrálním nervovým systémem a ledvinami, která probíhá přes sympatikus. Jak bylo prokázáno na zvířecích modelech i ve studiích na lidech, následně se snižuje centrální aktivita sympatiku, což je mechanismus, který snižuje krevní tlak jak přímo, tak potlačením sekrece reninu.

Účinnost na snížení krevního tlaku: Randomizované studie první generace, které ukončila studie SYMPLICITY HTN-3, neprokázaly primární účinnost. Vzhledem k četným metodickým chybám, jež byly studii vytýkány, byla svolána konference pro klinický konsenzus v instrumentálních metodách léčby hypertenze. Konala se již třikrát a publikovala svá doporučení, na jejichž základě se zlepšilo instrumentárium tak, aby ablace zahrnovala celý obvod renální tepny, zpřísnila se kritéria zařazování pacientů a vstupní fáze studie, stejně jako analýza adherence k medikaci.

V poslední době byly publikovány výsledky studií druhé generace, kterých bylo celkem pět dokončeno a publikováno.[2–6] Všechny studie používaly buď radiofrekvenční, nebo ultrazvukovou metodu denervace a výsledky všech byly celkem podobné. U všech byl v kontrolní skupině zaznamenán jen minimální pokles tlaku. Ve skupině s intervencí byl během 24hodinového monitorování zjištěn pokles systolického tlaku o 4,7–9, 0 mm Hg a pokles diastolického tlaku o 3,7–6,0 mm. Pokles byl zaznamenán, i pokud šlo o noční tlak, a byl potlačen i ranní vzestup tlaku. V ordinaci došlo ve zmiňovaných studiích ke snížení systolického tlaku o 9,0–10,8 mm Hg a k poklesu diastolického tlaku o 5,0–5,5 mm Hg. V tomto směru lze tedy uzavřít, že RDN konzistentně snižuje krevní tlak u hypertoniků s mírnou až střední i závažnou hypertenzí, a to samostatně i v kombinaci s antihypertenzními léky.

Trvalost antihypertenzního účinku RDN: Tento účinek nebyl v dosavadních studiích dostatečně prokázán. Pouze studie RADIANCE-HTN SOLO uváděla výsledky po 12 měsících sledování. Navíc ve všech studiích bylo povoleno po určité době přidávat další medikaci jak v pla-

TAB. 1 Stanovisko 2021 (překlad z komentovaného článku)

- Na základě konzistentních výsledků klinických studií s kontrolou zaslepené procedury představuje renální denervace možnost léčby hypertenze založenou na důkazech, spolu se změnami životního stylu a léky na snižování tlaku.
- Renální denervace rozšiřuje terapeutické možnosti, jak zvládnout základní cíl léčby hypertenze, tedy efektivně snížit zvýšený krevní tlak a dosáhnout cílových hodnot krevního tlaku.
- Renální denervace je považována za bezpečnou endovaskulární metodu bez významných krátkodobých nebo dlouhodobých nežádoucích účinků podle dat, která jsou k dispozici za tři roky sledování.
- Renální denervace je alternativní nebo aditivní, nikoliv konkurenční léčebnou strategií.
- V klinické praxi se doporučuje strukturovaný postup pro zařazení renální denervace do klinické praxe.
- Pacientova prognóza a preference, stejně jako pacientovo stadium hypertenzní nemoci a jeho komorbidity by měly vést k individualizované strategii ve sdíleném procesu rozhodování, který důkladně zvažuje různé možnosti léčby včetně renální denervace.

cebové, tak v aktivní větvi. Ve studii RADIANCE-HTN SOLO po 12 měsících nebyl zaznamenán rozdíl mezi oběma větvemi v krevním tlaku, ale pacienti po RDN měli signifikantně méně léků. V mezinárodním registru Global SYMPLICITY Registry (GSR; n = 2 652, tři roky sledování) byl tlak snížen celkově o 8,9 mm Hg (systolický tlak, 24hodinové měření) a u rezistentní hypertenze o 8,7 mm Hg. Systolický tlak v ordinaci byl nižší o 14,8 mm Hg. Za tři roky nebylo pozorováno oslabování účinku. V souhrnu tedy data ukazují, že antihypertenzní efekt RDN je u lidí dlouhodobý, ale spolehlivé sledování máme k dispozici pouze za tři roky. Případná reinervace tedy nebrání dlouhodobému účinku.

Zlepšuje renální denervace kardiovaskulární výsledek? Závislost výskytu kardiovaskulárních příhod na krevním tlaku je obecně známa, stejně jako pokles počtu srdečních a kardiovaskulárních příhod po snížení tlaku medikamentózně. Pro RDN není k dispozici žádná studie, která by toto zkoumala, ani žádná v současné době neprobíhá. Byly provedeny odhady pomocí metaregresní analýzy z registru GSR, kde relativní snížení rizika vyšlo 26 % pro kardiovaskulární příhody a 34 % pro cévní mozkové příhody. Autoři z toho dovozují, že na základě těchto odhadů by měla být renální denervace považována za antihypertenzní léčebný postup, který snižuje tlak a zlepšuje kardiovaskulární prognózu pacientů.

Bezpečnost renální denervace: Periprocedurální komplikace byly velmi řídké a nelišily se mezi aktivní a kontrolní větví. Riziko stenózy renální arterie, které by vyžadovalo intervenci, bylo popsáno kolem 0,2 % v metaanalýze zahrnující 50 studií a 5 769 pacientů. Ze samotných randomizovaných studií nevyšel žádný signál týkající se bezpečnosti.

Pokud jde o renální funkci, odhadovaná glomerulární filtrace (eGFR) nižší než 40–45 ml/min/1,73m² byla vylučujícím kritériem v randomizovaných studiích. Pilotní studie u pacientů s nižší glomerulární filtrací sice nenašla ani u těchto nemocných vyšší riziko, ale zařazených pacientů bylo málo na to, aby se daly vyvozovat obecné závěry.

V souhrnu lze tedy říci, že kromě malého množství komplikací femorálního přístupu (hematom, aneurysma) žádné akutní nežádoucí příhody nebyly v randomizovaných studiích pozorovány. Autoři tedy uzavírají, že RDN je dobře tolerovaná endovaskulární intervence.

RDN a otevřené otázky: Zatím nejsou známy žádné prediktory odpovědi individuálního pacienta na RDN. Zdá se také, že pacienti s izolovanou systolickou hypertenzí mají menší odpověď. Některé menší studie popisují arteriální tuhost jako prediktor horší odpovědi na RDN. Žádné další prediktory nebyly spolehlivě ověřeny.

Není vyřešena otázka, zda výběr technologie má vliv na výsledek RDN. V současné době se používá radiofrekvenční energie a endovaskulární ultrazvuk. V testování je Peregrine Catheter System, který perivaskulárně injikuje alkohol. Tento systém zatím nemá výsledky studií kontrolovaných zaslepenou procedurou, ale tyto studie již probíhají (TARGET BP OFF-MED a TARGET BP-I). Lepší výsledky přináší denervace hlavních arterií a postranních větví, stejně jako akcesorních renálních arterií. V souhrnu lze říci, že se v současné době vynakládá velké úsilí ke zjištění klinických prediktorů účinnosti RDN a k výběru pacientů, kteří budou z metody nejvíce profitovat. Doporučuje se otevřený přístup ke všem individuálním databázím různých studií, aby bylo možno tyto prediktory určit na základě metaanalýz založených na pacientech.

Přístup k renální denervaci v klinické praxi: K zavedení bude nutné zabudování výsledků zmíněných studií do doporučených postupů léčby hypertenze. Je nutný souhlas regulačních úřadů a následné vyjednávání úhrady pojišťovnami. Náklady na léčbu hypertenze a jejích komorbidit se mezi evropskými zeměmi liší, takže poměr nákladů a efektivity je nutné stanovit v každé zemi zvlášť. Je nutné přísně určit kvalifikaci center. Návod nabízí souhlasný postup německé kardiologické, nefrologické a hypertenziologické společnosti.

Důležitou složkou je i přístup pacientů a lékařů k metodě renální denervace. U lékařů je obvykle rozhodující stadium hypertenze a množství léků, pacienti se mohou rozhodovat na základě svých osobních zkušeností s léky a jejich nežádoucími účinky.

V souhrnu je doporučován strukturovaný postup v indikaci RDN. Protože názory poskytovatelů péče, lékařů a pacientů mohou být protichůdné, doporučuje se standardizovaný postup rozhodování o optimální léčbě hypertenze, včetně RDN (**tab. 2**).

TAB. 2 Mezery v dosavadních informacích (překlad z komentovaného článku)

- Prediktory odpovědi tlaku na renální denervaci
- Prediktory procedurální účinnosti RDN
- Přímé srovnání různých ablačních technologií
- Dlouhodobá účinnost snížení krevního tlaku a bezpečnost delší než tři měsíce
- Bezpečnost u pacientů s odhadovanou glomerulární filtrací < 45 ml/min/1,73 m²
- Randomizované studie u komorbidit (např. chronické onemocnění ledvin, fibrilace síní, srdeční selhání)
- Analýza poměru nákladů a účinku založená na předběžných studiích
- Perspektivy pacientů, terapeutické preference a kvalita života

KOMENTÁŘ

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

Není úplně obvyklé měnit stanoviska odborných společností po několika málo letech. Přestože jsem v článku nenašla nic, co by nebylo založeno na dostupných důkazech, považuji za nutné upozornit na následující fakta: Téměř všichni autoři stanoviska se podíleli na citovaných studiích. Navíc udávají v „disclosures" i nějaké další placené kontakty s firmami, které jsou angažovány ve vývoji a výrobě instrumentária pro renální denervaci (ReCor, Medtronic a/nebo Ablative Solutions). Je samozřejmé, že stanoviska by měly vypracovávat osobnosti, které mají zkušenosti, nejlépe osobní, s posuzovaným postupem, ale je potřeba mít na paměti, že v tomto případě se nemusí nutně jednat o osobnosti nezaujaté.

Pokud jde o renální denervaci, názory na ni se od jejího prvního klinického použití měnily poměrně rychle. První nerandomizované studie vyvolaly příval nadšení. Po provedení randomizovaných studií, které neprokázaly lepší výsledky proti medikamentózní léčbě, zájem nejenže prudce opadl, ale metoda byla prakticky zavržena.

Komentovaný článek je projevem druhé vlny vzestupu zájmu po dokončení studií kontrolovaných zaslepenou procedurou. Tyto studie používají dvě různé metody denervace, ale mají velmi podobné výsledky, takže se dá předpokládat, že zjištěné změny jsou skutečně výsledkem RDN a že jsou v různých studiích konzistentní.

Přestože účinnost renální denervace lze těmito studiemi mít za prokázanou, rozdíly oproti kontrolní skupině v jednotlivých studiích jsou v řádu pouze jednotek mm Hg. S delším odstupem od výkonu se obvykle tlak v obou skupinách příliš neliší a u pacientů bez intervence je rozdíl pouze v množství podávaných léků. Pokud je RDN kombinována s medikamentózní léčbou, je problémem i nízká adherence pacientů k předepsané medikaci, což ztěžuje porovnání. To je ale paradoxně jednou z podstatných výhod RDN pro reálný život, protože provedený výkon eliminuje vliv non-adherence na léčbu, a to dlouhodobě.

Snížení morbidity a mortality po RDN je v komentovaném stanovisku pouze odhadováno ze snížení krevního tlaku a není podloženo přímými důkazy, které ovšem nejsou k dispozici. Jednotlivé studie jsou malé a krátkodobé na to, aby mohly vůbec tyto výsledky hodnotit, bude tedy třeba metaanalýzy nebo dlouhodobých hodnocení z registrů.

Pokud jde o bezpečnost, studie kontrolované zaslepenou procedurou skrývají další paradox: protože i kontrolní skupina je vystavena katetrizaci renální žíly, komplikace vpichu do v. femoralis se budou jistě vyskytovat u obou skupin a intuitivně mezi nimi nebude příliš velký rozdíl. To však nic neříká o bezpečnosti RDN, protože pacient léčený medikamentózně by nebyl takovému riziku vůbec vystaven. Komplikací však bylo popsáno pouze minimum, a riziko je tedy pravděpodobně přijatelné.

Jak přiznávají sami autoři stanoviska, zatím neexistuje spolehlivá možnost předpovědět, zda u konkrétního pacienta bude RDN mít klinicky významný účinek. Na rozdíl od léků, které je možno snadno vysadit a nahradit jinými, RDN je postup nevratný. Někteří jedinci tak budou vystaveni pouze rizikům, aniž by z metody měli prospěch.

Pokud jde o zavedení do praxe, doporučení nebo stanovisko odborné společnosti je prvním předpokladem pro to, aby příslušné regulační úřady výkon povolily v klinické praxi a následně byla metoda případně hrazena pojišťovnami. Přesto by podle mého názoru některé závěry z komentovaného článku měly být formulovány s větší opatrností.

LITERATURA

1. Schmieder RE, Mahfoud F, Azizi M, et al. European Society of Hypertension position paper on renal denervation 2018. J Hypertens 2018;36:2042–2048.
2. Azizi M, Schmieder RE, Mahfoud F, et al. Endovascular ultrasound renal denervation to treat hypertension (RADIANCE-HTN SOLO): a multicentre, international, single-blind, randomised, sham-controlled trial. Lancet 2018;391:2335–2345.
3. Azizi M, Sanghvi K, Saxena M, et al. Ultrasound renal denervation for hypertension resistant to a triple medication pill (RADIANCE-HTN TRIO): a randomised, multicentre, single-blind, sham-controlled trial. Lancet 2021;397:2476–2486.
4. Böhm M, Kario K, Kandzari DE, Mahfoud F. Efficacy of catheter-based renal denervation in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal): a multicentre, randomised, sham-controlled trial. Lancet 2020;395:1444–1451.
5. Townsend RR, Mahfoud F, Kandzari DE, et al. Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial. Lancet 2017;399:2160–2170.
6. Kandzari DE, Böhm M, Mahfoud F, et al. Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept randomised trial. Lancet 2018;391:2346–2355.

Voclosporin v léčbě lupusové nefritidy

Rovin BH, Teng YKO, Ginzler EM, et al. Efficacy and safety of voclosporin versus placebo for lupus nephritis (AURORA 1): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial.
Lancet 2021;397:2070–2080.

Lupusová nefritida (LN) je závažným projevem systémového lupusu erythematodes (SLE). Během deseti let od diagnózy může vést k selhání ledvin až ve 20 % případů. Pro monitorování odpovědi na léčbu se běžně využívá proteinurie, jejíž snížení po 6–12 měsících léčby je nejlepším prediktorem dlouhodobé prognózy pacienta, včetně rizika relapsu, selhání ledvin nebo úmrtí. Cílové hodnoty poměru protein/kreatinin v moči (UPCR) jsou po roce terapie 0,5–0,7 mg/mg,[1] ale až u 60 % pacientů se jich nedaří dosáhnout, a proto je nutno hledat účinnější možnosti léčby.

Přidání kalcineurinových inhibitorů ke standardní imunosupresivní terapii v léčbě LN vylepšilo ve studiích pocházejících převážně z Asie míru renální odpovědi a umožnilo podání nižších dávek kortikosteroidů i mykofenolát mofetilu (MMF), ale důkazy u jiných populací pacientů chyběly. Voclosporin je nový kalcineurinový inhibitor vyvinutý pro léčbu LN, který má oproti standardním kalcineurinovým inhibitorům několik výhod, zejména vzhledem k farmakokinetickému profilu odpadá nutnost monitorovat jeho koncentrace, příznivější jsou i účinky na hodnoty lipidů a glykemie, a navíc neovlivňuje koncentrace kyseliny mykofenolové.[2] Účinnost voclosporinu v dávce 23,7 mg 2× denně v kombinaci s terapií MMF a kortikosteroidy již byla ověřena ve studii fáze II (AURA-LV).[3] Cílem nyní prezentované mezinárodní multicentrické randomizované kontrolované studie fáze III AURORA 1 bylo posoudit účinnost a bezpečnost voclosporinu u pacientů s aktivní LN u větší heterogenní multietnické populace.

Do studie byli zařazováni pacienti se SLE a LN třídy III, IV a/nebo V do dvou let od provedení biopsie ledvin. LN musela být aktivní, s aktuálním UPCR aspoň 1,5 mg/mg (resp. 2 mg/mg v případě čisté LN třídy V). Pokud byl interval od biopsie delší než půl roku, byl vyžadován aspoň dvojnásobný vzestup proteinurie v posledních šesti měsících. Vylučovacím kritériem byla glomerulární filtrace (GFR) ≤ 45 ml/min/1,73 m². Pacienti byli v poměru 1 : 1 randomizováni k podání buď voclosporinu v dávce 23,7 mg 2× denně, nebo placeba. Všichni pacienti byli vstupně léčeni dvěma pulsy methylprednisolonu a dále p.o. kortikosteroidy v počáteční dávce 20–25 mg/den, s rychlou detrakcí na 2,5 mg/den v průběhu 16 týdnů. MMF byl podáván v dávce 2× 1 g/den u všech pacientů. Primárním cílovým ukazatelem byla kompletní renální odpověď za 52 týdnů (definovaná jako UPCR ≤ 0,5 mg/mg; GFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² nebo bez většího než 20% poklesu; bez podání záchranné medikace; s maximální povolenou dávkou kortikosteroidů danou protokolem). Hlavní sekundární ukazatele zahrnovaly např. dobu do dosažení UPCR ≤ 0,5 mg/mg; parciální renální odpověď ve 24. a 52. týdnu; dobu do 50% poklesu UPCR proti vstupním hodnotám a kompletní renální odpověď v čase ve 24. týdnu.

Do studie bylo zařazeno 357 pacientů, z nichž 179 bylo randomizováno do skupiny s voclosporinem a 178 do skupiny s placebem. Primárního cílového ukazatele se podařilo dosáhnout významně častěji u pacientů léčených voclosporinem (u 73 [41 %] ze 179 pacientů) než při podávání placeba (40 [23 %] ze 178 pacientů; poměr šancí [OR] = 2,65; 95% interval spolehlivosti [95% CI] 1,64–4,27, $p < 0{,}0001$). Také všechny klíčové sekundární ukazatele byly významně příznivější ve skupině s voclosporinem, kde více pacientů dosáhlo UPCR ≤ 0,5 mg/mg a oproti vstupním hodnotám dosáhlo také více pacientů aspoň 50% poklesu UPCR, který byl navíc při terapii voclosporinem časnější (medián 29 dní vs. 63 dní v kontrolní skupině). I při analýze dosažení primárního cílového ukazatele v různých podskupinách pacientů (dle pohlaví, věku, rasy, regionu, bioptického nálezu apod.) byl patrný trend k lepší odpovědi při terapii voclosporinem než v kontrolní skupině (OR vždy vyšší než 1), i když ne vždy byl statisticky významný.

Nejčastějším nežádoucím účinkem byly v obou větvích studie infekce. Závažné nežádoucí účinky byly pozorovány u 21 % pacientů v obou skupinách. Během studie zemřelo šest pacientů, jeden ve skupině s voclosporinem a pět ve větvi s placebem, úmrtí nebyla investigátory považována za související se studijní medikací. Voclosporin měl příznivý efekt na koncentrace lipidů a nebyl zaznamenán nepříznivý vliv na glykemie. Funkce ledvin zůstala v průměru v obou větvích po dobu studie stabilní, krátce po zahájení terapie voclosporinem byl pozorován pouze mírný pokles odhadované glomerulární filtrace (eGFR), související se známými hemodynamickými účinky kalcineurinových inhibitorů.

Závěrem autoři shrnují, že vocloporin v kombinaci s MMF a nízkodávkovanými kortikosteroidy vedl ke klinicky a statisticky lepší kompletní renální odpovědi v porovnání s kontrolní skupinou léčenou pouze MMF a kortikosteroidy, a to při srovnatelném bezpečnostním profilu.

KOMENTÁŘ

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

Lupusová nefritida (LN) je stále závažnou komplikací systémového lupus erythematodes (SLE), autoimunitního onemocnění postihujícího zejména mladší ženy. Přestože se prognóza onemocnění nepochybně zlepšila, míra dosažení kompletní odpovědi na léčbu není uspokojivá, odpověď bývá pozdní – mnoho pacientů jí dosáhne až po více než šesti měsících, či dokonce po více než roce, riziko selhání ledvin je poměrně vysoké, terapie je navíc mnohdy spojena se řadou nežádoucích účinků, a i kvalita života pacientů se SLE a LN zůstává snížená. Je tedy třeba hledat novější, účinnější a ideálně bezpečnější léčebné postupy.

V oblasti léčby LN se proto v posledních letech výrazně rozvíjí oblast biologické terapie, přes některá zklamání z randomizovaných studií[4] zůstává terapie cílená na B lymfocyty (nejvíce používaným lékem je rituximab) alternativou zejména u refrakterních případů LN nebo tam, kde standardní terapie není tolerována.[1] Nedávno byla publikována také pozitivní data o účinku belimumabu jako přídatné terapie LN.[5] Biologická terapie je ale dosud podávána převážně parenterálně a ne vždy je snadno dostupná.

V nyní komentované studii se autoři vydali jinou cestou, cestou tzv. multi-target terapie (terapie mířící na více „cílů"), která byla za využití dříve dostupných kalciuneurinových inhibitorů již úspěšně používána zejména v Asii.[6] Přínosem studie AURORA 1 proti těmto studiím je jednak využití nověji dostupného voclosporinu s příznivějšími farmakokinetickými i farmakodynamickými vlastnostmi a jednak zastoupení center a pacientů z téměř celého světa. Autoři bezprostředně navázali na předchozí studii s voclosporinem AURA-LV,[3] kde byl voclosporin na pozadí standardní terapie MMF a kortikosteroidy podáván ve dvou různých dávkách (23,7 mg a 39,5 mg 2× denně). Statisticky významně vyšší účinnosti v míře dosažení kompletní renální remise po šesti měsících (primárního cílového ukazatele) bylo v této studii dosaženo pouze ve větvi s nižším dávkováním, a ta proto byla vybrána pro pokračující studii. Ve studii AURA-LV bylo ale ve skupině pacientů léčených nižší dávkou voclosporinu pozorováno významně více úmrtí než ve skupině s vyšší dávkou i než ve skupině léčené placebem (11,2 % vs. 2,3 % vs. 1,1 %), a přestože se mohlo jednat o náhodu, panovaly mírné obavy. Je proto povzbudivé, že vyšší mortalita nebyla v nyní komentované studii pozorována a vůbec celkově byl bezpečnostní profil voclosporinu srovnatelný s placebem.

Jednoznačně pozitivním zjištěním současné studie je také dobrá účinnost terapie i při poměrně výrazné redukci dávky kortikosteroidů, která byla nižší i než v předchozích asijských studiích s kalcineurinovými inhibitory. Jinak v obecné rovině studie spíše potvrdila, co se o účinku kalcineurinových inhibitorů vědělo, jejich efekt na proteinurii nepřekvapí, a přestože výraznější a také rychlejší snížení proteinurie může být pro pacienty jistě přínosem i v dlouhodobém horizontu, sledování ve studii AURORA 1 bylo pouze roční. Dlouhodobější účinnost a bezpečnost tohoto terapeutického postupu tak bude muset být teprve ověřena v probíhající pokračující studii AURORA 2. Pro využití voclosporinu v běžné praxi bude jistě důležitá i nastavená cena tohoto přípravku, je otázkou, zda pak v nákladové efektivitě předčí současně dostupné kalcineurinové inhibitory.

Nevýhodou komentované studie je, jak autoři sami připouštějí, poměrně široké povolené okno od biopsie ledvin po zařazení do studie, optimální by jistě bylo, kdyby byla provedena těsněji před zařazením. Další nevýhodou pak jsou chybějící data o extrarenální aktivitě SLE, bylo by zajímavé vědět, zda i ta byla při terapii voclosporinem ovlivněna více než při terapii placebem.

Dalším bodem, jenž představuje téma pro diskusi a kterým se doposud zabývaly pouze menší studie[7] a komentovaná studie jej neřešila, je, zda by kalcineurinové inhibitory mohly sloužit jako léčba proliferativní LN i samy o sobě, resp. v kombinaci s kortikosteroidy, ale bez současně podávaného MMF (nebo např. aspoň s významnější redukcí jeho dávky).

Přes určité limity jsou nicméně výsledky studie celkově pozitivní a účinnost i bezpečnostní profil voclosoporinu na pozadí standardní terapie lupusové nefritidy slibné. Budoucí studie zřejmě záhy ukážou, nakolik se voclosporin nakonec zařadí do našeho běžného léčebného postupu u pacientů s LN.

LITERATURA

1. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis 2019;78:736–745.
2. van Gelder T, Huizinga RB, Lisk L, Solomons N. Voclosporin: a novel calcineurin inhibitor without impact on mycophenolic acid in patients with SLE. Nephrol Dial Transplant 2021 Feb 2:gfab022. doi: 10.1093/ndt/gfab022. Epub ahead of print.
3. Rovin BH, Solomons N, Pendergraft WF 3rd, et al. A randomized, controlled double-blind study comparing the efficacy and safety of dose-ranging voclosporin with placebo in achieving remission in patients with active lupus nephritis. Kidney Int 2019;95:219–231.
4. Rovin BH, Furie R, Latinis K, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. Arthritis Rheum 2012;64:1215–1226.
5. Furie R, Rovin BH, Houssiau F, et al. Two-Year, Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis. N Engl J Med 2020;383:1117–1128.
6. Liu Z, Zhang H, Liu Z, et al. Multitarget therapy for induction treatment of lupus nephritis: a randomized trial. Ann Intern Med 2015;162:18–26.
7. Zavada J, Pesickova S, Rysava R, et al. Cyclosporine A or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis: the Cyclofa-Lune study. Lupus 2010;19:1281–1289.

Je denzitometrie přesná v hodnocení stavu kostí u pacientů s chronickým onemocněním ledvin?

Kim K, Song SH, Kim IJ, Jeon YK. Is dual-energy absorptiometry accurate in the assessment of bone status of patients with chronic kidney disease?
Osteoporosis Int 2021;32:1859–1868.

Cílem komentované práce, která má retrospektivní charakter, je porovnat nálezy DXA u zdravých osob (N = 363) a u osob v predialýze (resp. osob s pokročilým chronickým onemocněním ledvin, N = 117) a porovnat DXA vyšetření pacientů s onemocněním ledvin s jinou metodou vyšetření obsahu kostního minerálu, konkrétně s kvantitativní výpočetní tomografií (central quantitative CT, cQCT). Označení DXA (stručně denzitometrie) se rozepisuje jako rentgenová absorpční spektrometrie s dvojitou energií (dual energy X-ray absorptiometry).

Denzitometrické vyšetření zahrnovalo oblast L páteře a krčku femuru, tedy oblasti s trabekulární kostí (radius má zejména kost kortikální a ta je predispozicí pro osteoresorpční účinek parathormonu [PTH]). Běžné denzitometrické vyšetření zahrnuje stanovení obsahu minerálu v kosti (kvantitativní ukazatel, g/cm² a T skóre, případně Z skóre). Zde bylo doplněno ještě o stanovení hodnoty tzv. trabecular bone score (TBS), v češtině lze užít název trabekulární kostní skóre. Jde o posouzení již nejen kvantity minerálu, ale kvality kosti (obratle L1–L4) ve smyslu zachování trabekulárního uspořádání, které kosti dodává pevnost.

Dalším sledovaným parametrem (u pacientů s onemocněním ledvin) bylo kalcifikační skóre abdominální aorty (AAC), stanovení bylo provedeno výpočtem z dat získaných při kvantitativním CT. Je dobře známo, že kalcifikační cévní potenciál je u těchto pacientů výrazně vyšší než u běžné populace. Nález bývá dáván do spojitosti nejen s kardiovaskulárním postižením, ale také s možností akcentace osteoporózy.

U pacientů s onemocněním ledvin byly současně stanoveny sérové koncentrace vápníku (Ca), fosforu (P), imunoreaktivního parathormonu (iPTH) (= test 2. generace), 25-hydroxyvitaminu D, kostního izoenzymu alkalické fosfatázy (ALP) a C-terminálního cross-linking telopeptidu kolagenu (CTX) (beta-cross-laps).

Věk i zastoupení mužů/žen byly v obou skupinách (pacienti s onemocněním ledvin a kontroly) shodné, věkový medián byl 65 let. Shodná byla i hodnota indexu tělesné hmotnosti (BMI) (23,7 kg/m² vs. 23,9 kg/m²). Nejčastější příčinu onemocnění ledvin představovala diabetická nefropatie (téměř polovina nefrologických pacientů měla diabetes mellitus), dále glomerulonefritida a hypertenzní nefropatie. Vylučovací funkce ledvin byla stanovena odhadem (resp. výpočtem) podle rovnice MDRD (Modification of Diet in Renal Disease). Zatímco zdravé kontroly měly hodnotu nad 1 ml/s (vyšší hodnoty MDRD neumí spolehlivě kvantifikovat), u nefrologických pacientů bylo mezikvartilové rozpětí 21–42,3 ml/min; medián hodnot činil 30,8 ml/min.

Sérové koncentrace iPTH byly u nefrologických pacientů zvýšeny. Autoři sice neudávají referenční rozmezí jejich metodiky stanovení, avšak při testech 2. generace (iPTH) jsou fyziologické hodnoty obvykle do 70 pg/ml. Medián hodnot iPTH byl 134 pg/ml (= přibližně 13,4 pmol/l) a mezikvartilové rozpětí 80,1–232,8 pg/ml, což znamená, že nejméně jedna čtvrtina pacientů měla iPTH zvýšené na více než trojnásobek horní referenční meze. Kalcemie byla u obou skupin v normě a hodnoty se nelišily (9,33 mg/dl vs. 9,3 mg/dl, 1 mg/dl = 0,25 mmol/l). U nefrologických pacientů byly však významně zvýšeny sérové koncentrace fosforu.

Hodnoty vitaminu D jsou udány v ng/ml, pro přepočet na jednotky SI tedy platí koeficient 2,5. Medián hodnot je 23,7 (mezikvartilové rozpětí 16,9–32,67) neboli nejméně jedna polovina pacientů má jasný deficit vitaminu D (dolní hranice normy je 30 ng/ml) a z nich jedna polovina až deficit velmi těžký.

Výskyt osteoporózy páteře (T skóre v L oblasti) byl vyšší (!) u kontrolní skupiny (p = 0,007, 7 % vs. 11 %). T skóre je odvozeno od hodnot kostního minerálu. Nepřekvapí tedy, že i hodnoty kostního minerálu v oblasti L páteře byly vyšší u pacientů s onemocněním ledvin než u kontrol (1,12 mg/cm² vs. 1,08 mg/cm², p = 0,008). Zde je vhodné upozornit na vyšší věk pacientů obou skupin, tj. i v kontrolní skupině je osteoporóza očeká-

vána. Současně z nálezu vyplývá, že osteoporóza páteře stanovená dle hodnoty T skóre není u pacientů s onemocněním ledvin vyšší než v běžné populaci, není tedy vázána na nefrologickou diagnózu či na daný stupeň snížení funkce ledvin.

V oblasti krčku femuru byla osteoporóza detekována u 8,5 % pacientů s onemocněním ledvin, což je více než u kontrol (4,7 %). Současně však vyšetření ukázalo normální nález v obou skupinách(pouze) u poloviny pacientů; výsledky DXA vyšetření se tedy mezi skupinami nelišily. Nálezy obou srovnávaných skupin byly shodné. Medián hodnot kostního minerálu v oblasti krčku femuru činil v obou skupinách 0,81 mg/cm^2 (NS).

Dalším sledovaným denzitometrickým parametrem bylo trabekulární kostní skóre (oblast L1–L4). Tento bezrozměrný parametr, jak již uvedeno, hodnotí nejen denzitu minerálu, ale i kvalitu kosti (kvalitu trabekulárního uspořádání). Zde byly hodnoty signifikantně vyšší (= lepší) u kontrolní skupiny (medián 1,38; rozpětí 1,33–1,43) než u pacientů s onemocněním ledvin (medián 1,27; rozpětí 1,19–1,37). Hodnoty u pacientů s onemocněním ledvin byly abnormálně nízké.

Kvantitativní výpočetní tomografie je pro posouzení kostní denzity (T skóre i kostní denzita [BMD]) v oblasti páteře zřejmě přesnější, zastoupení osteoporózy u pacientů s onemocněním ledvin se tímto vyšetřením dostalo na úroveň 17 % ($p < 0{,}001$).

Analýza vztahu mezi denzitometrickými nálezy a laboratorními ukazateli u pacientů s onemocněním ledvin ukázala mimo jiné tyto charakteristiky: koncentrace PTH v séru nijak nesouvisela s výsledky denzitometrie (mezi osteoporózou, osteopenií a normálním nálezem DXA nebyl v koncentracích PTH žádný rozdíl). Stejný výsledek platí i pro kostní izoenzym ALP, a dokonce pro koncentraci 25-hydroxyvitaminu D v krvi. Autoři tedy nezjistili, že by stav zásob vitaminu D ovlivnil výsledek měření DXA. Na druhou stranu, koncentrace byla měřena jednorázově a rozptyl mezi hodnotami byl poměrně malý. Překvapivým nálezem je zřejmě zjištění, že pacienti s osteoporózou neměli vyšší hodnoty kreatininu v séru ve srovnání s ostatními. To by značilo, resp. potvrzovalo jinou příčinu osteoporózy u pacientů s onemocněním ledvin, buď jako samostatný faktor, či přinejmenším jako aditivní, nicméně velmi důležitý faktor. Nelze tedy říci, že s postupující progresí onemocnění ledvin se zhoršuje osteoporóza.

Jedním z faktorů, který naopak se zastoupením osteoporózy i u pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD) souvisel, je BMI. Zatímco pacienti s normální kostní denzitometrií měli BMI 24,7 kg/m^2 (medián hodnot), pacienti s osteoporózou měli BMI významně nižší (medián 21,5), $p < 0{,}001$.

Souvislost s věkem byla jen hraniční, souvislost se zastoupením mužů a žen nebyla žádná.

Obsah kalcia v abdominální aortě (AAC) překvapivě nesouvisel s hodnotou T skóre, resp. s výslednou hodnotou kostního minerálu v L oblasti (DXA vyšetření), avšak negativně koreloval s hodnotou TBS i hodnotou kostního minerálu stanovenou CT vyšetřením. To mimo jiné znamená, že hodnoty DXA v oblasti páteře, které jsou často v normě, nelze vysvětlit „součtem“ s hodnotami kalcia v abdominální aortě a je nutno hledat jiné příčiny pravděpodobného nadhodnocení (degenerativní změny?).

Autoři v závěru zdůrazňují význam stanovení nejenom T skóre, ale zejména význam trabekulárního kostního skóre a doporučují jeho využití u pacientů s onemocněním ledvin.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.

V současné době je předmětem zájmu nefrologů téma osteoporózy spojené s CKD a dialýzou. Osteoporóza je dle své dominantní definice dána nízkým obsahem kostního minerálu v oblastech zájmu (kyčel, L páteř; ev. předloktí – radius; denzitometrické vyšetření, DXA), kdy hodnoty tzv. T skóre jsou nižší než minus 2,5. Hlavním, avšak nikoliv jediným klinickým důsledkem osteoporózy jsou zlomeniny.

Denzitometrické vyšetření nerozliší jednotlivý typ renální osteopatie. Při hyperparatyreóze, kdy je urychlená kostní resorpce, je stále zachována kostní novotvorba („spřažení“ osteoblastů a osteoklastů je zachováno) a kostní mineralizace může být normální (byť samotná kost je fragilní, neboť je porušena stavba kostních trámců – „plstěná“ kost – wowen bone). V minulých letech, kdy se pozornost nefrologů silně soustředila právě na odlišení adynamické kostní nemoci od patologických stavů s vysokým kostním obratem, nebyla denzitometrie preferována, neboť k tomuto rozlišení nepřispěla, resp. ani přispět nemohla. DXA vyšetření nebylo doporučováno (to však neznamenalo, že se nesmělo provést).

Doporučení KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) z roku 2017 se nově k DXA vyšetření vyjádřilo pozitivně, neboť bylo doloženo, že (nízká hodnota) DXA má určitou prediktivní hodnotu pro predikci fraktur (nejen) dialyzovaných pacientů. Přesto však je ohledně využitelnosti DXA nálezů v nefrologii řada nejasností, včetně rozvah o tom, jak vlastně výsledky hodnotit.

Na téma osteoporózy při onemocnění ledvin a selhání jejich funkce se v posledním roce objevilo vícero velmi zasvěcených kvalitních nejen původních, ale i přehledových publikací.[1–3] Přehledné texty popisují nejen diagnostické metody (komentovaná práce spadá mezi práce původní), ale i terapeutické aspekty. Léčba má za cíl jak zlepšení kostní denzity, tak i kostního objemu a kvality kosti.

Terapie „vlastní“ renální kostní nemoci je nefrologům dobře známa, a není tedy předmětem textu. Je vhodné poznamenat, že diagnostika a léčba renální osteopatie, tak jak tuto metabolickou osteopatii známe, je nutná vždy. Osteoporotickou komponentu nemůžeme řešit odděleně, avšak současně nemůžeme spoléhat na to, že léčba typické renální osteopatie (spojená s hyperparatyreózou) postačí i pro korekci osteoporózy. Platí totiž, že pokud zjistíme nízkou kostní denzitu, může sice mezi příčinami mít určitou roli například uremická toxicita, tedy faktor spojený se selháním ledvin a dialýzou, ale především se jedná o zcela jiné patogenetické mechanismy. Velmi často jsou to mechanismy shodné s rozvojem osteoporózy v běžné populaci – věk, hormonální změny. U části pacientů jde také o důsledek dlouhodobé léčby kortikoidy. Možných vlivů spojených s poškozením ledvin je však víc, včetně spojitosti s narušeným metabolismem vitaminu D (včetně jeho nedostatku), metabolické acidózy, malnutrice a zánětu a dalších okolností.[1]

Primární roli v léčbě osteoporózy mají antiresorpční léčiva. Ta lze rozdělit do tří skupin: bisfosfonáty, inhibitory RANKL (denosumab) a léčbu .[1–4] *Bohužel dat, o která bychom se mohli opřít, je v literatuře velmi málo, zejména dat o bisfosfonátech. Jsou považovány za nefrotoxické, a jejich využití je tedy limitováno. Při selhání ledvin sice nefrotoxicita léku ztrácí smysl, na druhou stranu však zde je reálné riziko přílišného utlumení kostního obratu a vzniku adynamické kosti. Lze však dohledat i sdělení, ve kterých autoři uvádějí dobré zkušenosti s malými dávkami bisfosfonátů dokonce u dialyzovaných pacientů.*[1] *Denosumab nemá žádnou přímou kontraindikaci pro selhání ledvin, avšak léčba je spojena se třemi okruhy rizik: (i) hypokalcemie následovaná významnou akcentací hyperparatyreózy, (ii) data o skutečně prokázaném snížení rizika fraktur při léčbě denosumabem u dialyzovaných pacientů prakticky chybějí, (iii) vysazení léku je silně problematické, účinek totiž záhy vymizí a mohou se objevit fraktury. Anabolickou léčbu představuje rekombinantní parathormon. Je zvažován zejména u adynamických forem renální osteopatie. Jeho indikace pro praxi jsou však velmi limitované a lék spadá do centrové léčby vymezené pro vybraná osteologická pracoviště.*

Význam DXA vyšetření u nefrologických pacientů spočívá v rozpoznání, že s kostí se může dít i něco (zcela) jiného, než je nám známá renální metabolická osteopatie. Interpretace však není snadná. Prakticky všechny práce se shodují, že oblast bederní páteře je při DXA vyšetření nadhodnocena. I když se jako důvod uvádí právě kalcifikovaná aorta, závěry komentované studie toto nepotvrzují! Pak je třeba hledat jiné vysvětlení, mimo jiné degenerativní změny páteře. Běžné denzitometrické vyšetření je pro pacienty bez onemocnění ledvin vyhovující a plně postačující, podává relevantní data a podklady pro další rozhodování. U nefrologických i dialyzovaných pacientů bychom však měli vědět, a to je cílem komentovaného článku a též i cílem tohoto komentáře, že rozhodující je výsledek trabekulárního kostního skóre.[5] *Žádanka by měla obsahovat právě tento požadavek! A ještě – co dalšího by na žádance mělo být? Je to vyšetření kostní denzity v oblasti předloktí (radius), kde nastává snížení právě vlivem PTH. Lze tak odlišit kostní nemoc asociovanou s hyperparatyreózou (která má zcela jinou léčbu).*

Poznatky o podstatě osteoporózy, shodě a odlišnostech s běžnou populací, vysokém výskytu i u onemocnění ledvin (které má každý čtvrtý pacient s osteoporózou) jsou nové, avšak rychle se rozrůstají. Zdaleka však nevíme vše a tato problematika je velkou výzvou do budoucna.

LITERATURA

1. Ginsberg C, Ix JH. Diagnosis and management of osteoporosis in advanced kidney disease. A review. Am J Kidney Dis 2021 Aug 19:S0272-6386(21)00797-6. doi: 10.1053/j.ajkd.2021.06.031. Epub ahead of print.
2. Hsu CY, Chen LR, Chen KH. Osteoporosis in Patients with Chronic Kidney Diseases: A Systemic Review. Int J Mol Sci 2020;21:6846.
3. Evenepoel P, Cunningham J, Ferrari S, et al. European Renal Osteodystrophy (EUROD) workgroup; an initiative of the CKD-MBD working group of the ERA-EDTA; and the committee of Scientific Advisors and National Societies of the IOF. Diagnosis and management of osteoporosis in chronic kidney disease stages 4 to 5D: a call for a shift from nihilism to pragmatism. Osteoporos Int 2021 Jun 15. doi: 10.1007/s00198-021-05975-7. Epub ahead of print.
4. Brunerová L, Palicka V, Dusilová Sulková S. Commentary on management of osteoporosis in advanced CKD: common view of a nephrologist and a bone specialist. Endocrine Practice 2019;25:193–196.
5. Brunerová L, Kasalický P, Verešová J, et al. Loss of bone mineral density and trabecular bone score in elderly hemodialysis patients: a 2-year follow-up, prospective, single-centre study. Int Urol Nephrol 2020;52:379–385.

Doporučení ČNS a ČSKB ČLS JEP k diagnostice chronického onemocnění ledvin (odhad glomerulární filtrace a vyšetřování proteinurie)

Prof. MUDr. Tomáš Zima, DrSc.[1]; prof. MUDr. Jaroslav Racek, DrSc.[1]; prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.[2]; doc. MUDr. Věra Čertíková Chábová, Ph.D.[2]; doc. MUDr. Jakub Zieg, Ph.D.[2]; prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., FASN, FERA[2]; prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.[2]; RNDr. Bedřich Friedecký, Ph.D.[1]; RNDr. Zdenek Kubíček[1]; RNDr. Josef Kratochvíla[1]; MUDr. Daniel Rajdl, Ph.D.[1]; MUDr. Tomáš Šálek, Ph.D.[1]; prof. MUDr. Marta Kalousová, Ph.D.[1]

[1] *Česká společnost klinické biochemie České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně (ČSKB ČLS JEP)*
[2] *Česká nefrologická společnost, z. s. (ČNS)*

Obsah

1. Definice a klasifikace chronického onemocnění ledvin
   1.1 Vyšetření u nemocných s chronickým onemocněním ledvin
2. Vyšetření glomerulární filtrace
   2.1 Úvod
   2.2 Metody vyšetření glomerulární filtrace
      2.2.1 Metody určení GF bez sběru moči
      2.2.2 Metody měření GF se sběrem moči
      2.2.3 Závěr
3. Vyšetření proteinurie
   3.1 Úvod
   3.2 Fyziologie vylučování bílkovin do moči
   3.3 Klasifikace zvýšeného vylučování bílkovin do moči
   3.4 Analytika a výsledky stanovení proteinů v moči
      3.4.1 Základní pravidla
      3.4.2 Stanovení albuminu a ACR
      3.4.3 Stanovení celkových proteinů a PCR
      3.4.4 Semikvantitativní stanovení albuminu a celkových proteinů testovacími proužky
      3.4.5 Vyšetření dalších proteinů v moči

1. Definice a klasifikace chronického onemocnění ledvin

Definice

Chronické onemocnění ledvin (CKD) je definováno jako funkční nebo strukturální abnormalita ledvin, která trvá déle než tři měsíce a má dopad na zdraví nositele. Kritéria pro CKD (kterékoliv z následujících přítomné déle než tři měsíce):

- přítomnost poškození ledvin nebo
- pokles funkce ledvin (pod 1,0 ml/s/1,73 m²).

Ukazateli poškození ledvin jsou:

- albuminurie: ≥ 30 mg/24 h nebo poměr albumin/kreatinin ≥ 3,0 g/mol (fyziologická albuminurie je < 1,0 g/mol kreatininu), u dětí jsou hodnoty normální albuminurie závislé na věku,
- nález v močovém sedimentu (např. erytrocytární válce, leukocytární válce, granulované válce),
- nález ukazující na renální tubulární poruchy = elektrolytové a jiné poruchy vnitřního prostředí způsobené tubulárními poruchami (např. renální tubulární acidóza, renální tubulární proteinurie),
- histologický nález při biopsii,
- nález zjištěný zobrazovacími metodami (např. polycystické ledviny, hydronefróza způsobená obstrukcí),
- anamnéza transplantace ledvin.

TAB. 1 Kategorie CKD podle GF[1]

Kategorie	GF (ml/s/1,73 m²)
G1	≥ 1,50
G2	1,0 až 1,49
G3a	0,75 až 0,99
G3b	0,5 až 0,74
G4	0,25 až 0,49
G5	< 0,25 = selhání ledvin

CKD – *chronické onemocnění ledvin*; GF – *glomerulární filtrace*.

Není-li přítomno poškození ledvin, kategorie G1a G2 nesplňují kritéria CKD. Tato kritéria neplatí pro děti ve věku do dvou let, u kterých jsou normální hodnoty GF nižší a je nutno je porovnat s normativními hodnotami. Pokud je koncentrace S-kreatininu více než 1 směrodatnou odchylkou pod průměrnou hodnotou pro daný věk, je tato hodnota považována za patologickou.

Klasifikace (staging)

Pacient s CKD by měl být klasifikován podle:

- příčiny (např. diabetické CKD, CKD způsobené amyloidózou),
- kategorie glomerulární filtrace (GF) (G1, G2, G3a, G3b, G4, G5) (**tab. 1**),
- kategorie albuminurie (A1, A2, A3) (**tab. 2**). Tato kategorie se nepoužívá u dětí, protože nejsou data, která spojují prognózu s albuminurií.

Riziko stoupá kontinuálně s klesající GF a stoupající albuminurií, kategorie jsou zvoleny pro zjednodušení a snazší klinickou aplikaci (**tab. 3**). Jde o orientační souhrnné riziko celkové mortality, mortality z kardiovaskulárních příčin, prognózy CKD a dalších specifických rizik. Při odhadu rizika jednotlivého pacienta je zásadní brát v úvahu (kromě GF a albuminurie) také příčinu CKD a ev. další komorbidity.

Průměrná glomerulární filtrace u zdravého mladého člověka ve věku do 40 let je 1,78 ml/s/1,73 m². Od věku 40 let nastává pozvolný pokles GF (přibližně o 0,17 ml/s/1,73 m²

TAB. 2 Kategorie CKD podle albuminurie a porovnání s proteinurií

Kategorie	Albuminurie (mg/24 h)	ACR (g/mol kreatininu)	Proteinurie (mg/24 h)	PCR (g/mol kreatininu)
A1	< 30	< 3	< 150	< 15
A2	30 až 300	3 až 30	150 až 500	15 až 50
A3	> 300	> 30	> 500	> 50

ACR – *poměr albumin/kreatinin*; CKD – *chronické onemocnění ledvin*; PCR – *poměr bílkovina/kreatinin*.

TAB. 3 Kategorie CKD podle GF a ACR sdružené do skupin se srovnatelnou prognózou

Prognóza CKD podle kategorie GF a albuminurie: KDIGO 2012				Kategorie setrvalé albuminurie Popis a rozmezí		
				A1	A2	A3
				Normální až lehce zvýšená	Středně zvýšená	Těžce zvýšená
				< 3 g/mol	3–30 g/mol	> 30 g/mol
Kategorie GF (ml/s/1,73 m²) Popis a rozmezí	G1	Normální nebo vysoká	≥ 1,5			
	G2	Mírně snížená	1–1,49			
	G3a	Mírně až středně snížená	0,75–0,99			
	G3b	Středně až těžce snížená	0,5–0,74			
	G4	Těžce snížená	0,25–0,49			
	G5	Selhání ledvin	< 0,25			

Zelená = nízké riziko (nebo bez CKD – nemá-li jiné známky poškození ledvin), žlutá = středně zvýšené riziko, oranžová = vysoké riziko, červená = velmi vysoké riziko.

ACR – *poměr albumin/kreatinin*; CKD – *chronické onemocnění ledvin*; GF – *glomerulární filtrace*.

za deset let života), která ve věku 80 až 90 let dosahuje přibližně poloviční hodnoty proti jedincům ve věku mezi 20 a 30 roky. Tento pokles GF je zřejmě důsledkem poklesu průtoku krve ledvinou. U jedinců velmi pokročilého věku nemusí glomerulární filtrace pod 1,0 ml/s/1,73 m² znamenat přítomnost onemocnění ledvin. Vedle neschopnosti ledvin starších jedinců vytvářet dostatečně hypertonickou moč je nutno přihlédnout k další důležité skutečnosti, že nejsou schopni dostatečně rychle vyloučit podanou vodní nálož.

1.1 Vyšetření u nemocných s chronickým onemocněním ledvin

Dlouhodobé monitorování funkce u nemocných s CKD je velmi důležité z hlediska určení rychlosti progrese onemocnění i úspěšnosti léčebných postupů (**tab. 4**). Vzhledem k možnosti nepřesností při sběru moči doporučujeme užít metod výpočtových. Vyšetření reziduální GF u pacientů v predialyzačním období a u dialyzovaných a transplantovaných pacientů má být prováděno na specializovaných pracovištích.

Při vyšetření u pacientů po transplantaci si musíme být vědomi, že vyšetřujeme pouze jednu ledvinu (reziduální funkce vlastních ledvin bývá většinou velmi nízká a je přítomna pouze u časných a preemptivních transplantací). Po transplantaci ledviny běžně postačuje stanovení sérové koncentrace kreatininu, protože se sledují trendy jeho změn. Po transplantaci se kreatinin stanovuje denně v průběhu první hospitalizace a následně při každé ambulantní kontrole. V delším odstupu od transplantace provádíme vyšetření GF podobně jako u jiných nemocných s CKD.

Zvláštní pozornost je třeba věnovat přesnému vyšetření glomerulární filtrace u živého potenciálního dárce. Při vyšetření renální funkce u žijícího dárce ledvin je třeba ověřit, že je GF > 1,33 ml/s/1,73 m² u dárců mladších než 50 let. Pro posouzení funkce ledvin u žijících dárců má být používána rovnice Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) pro kreatinin. Při hraničních nálezech je nutné vyšetřit GF metodami nezávisejícími na stanovení hodnoty kreatininu. Bližší informace jsou k dispozici v práci Lentine a spol.

Přesné stanovení GF je rovněž nezbytné pro indikaci kombinovaných transplantací ledviny s dalším orgánem, kdy metody závisející na kreatininu nejsou vhodné.

2. Vyšetření glomerulární filtrace

2.1 Úvod

V současné době určujeme GF pomocí clearance endogenního nebo exogenního markeru filtrace. Všechny metody pro určení clearance jsou dosti složité, hlavním limitujícím faktorem je správný sběr moči. Proto je v klinické praxi GF nejčastěji odhadována ze sérové koncentrace kreatininu, popřípadě sérové koncentrace cystatinu C.

2.2 Metody vyšetření glomerulární filtrace

2.2.1 Metody určení GF bez sběru moči

2.2.1.1 Koncentrace kreatininu v séru

Měření koncentrace kreatininu v séru (plazmě) je standardizované. Referenční systém, základ standardizace, sestává z referenčního měřicího postupu založeného

TAB. 4 Doporučená frekvence vyšetření a ambulantních kontrol u dospělého nemocného podle hodnoty GF a ACR

Frekvence monitorace pacienta (počet za rok) podle kategorií GF a albuminurie				Kategorie setrvalé albuminurie Popis a rozmezí		
				A1	A2	A3
				Normální až lehce zvýšená	Středně zvýšená	Těžce zvýšená
				< 3 g/mol	3–30 g/mol	> 30 g/mol
Kategorie GF (ml/s/1,73 m²) Popis a rozmezí	G1	Normální nebo vysoká	≥ 1,5	1 pokud CKD	1	2
	G2	Mírně snížená	1–1,49	1 pokud CKD	1	2
	G3a	Mírně až středně snížená	0,75–0,99	2	2	3
	G3b	Středně až těžce snížená	0,5–0,74	2	3	3
	G4	Těžce snížená	0,25–0,49	3	3	4+
	G5	Selhání ledvin	< 0,25	4+	4+	4+

ACR – *poměr albumin/kreatinin;* CKD – *chronické onemocnění ledvin;* GF – *glomerulární filtrace.*

na metodě ID-GC(LC)/MS a na certifikovaném referenčním materiálu NIST 967. Referenční systém umožňuje metrologickou návaznost kalibrace měření kreatininu v rutinních laboratořích jako podmínku pro pravdivost a harmonizaci výsledků měření jak kreatininu samotného, tak i následného výpočtu eGF. Metrologická návaznost kalibrace stanovení je obecně popsána v materiálech JCTLM (Joint Committee of Laboratory Medicine), uvedených na webových stránkách www.bipm.org nebo www.ifcc.org a v nové normě ISO17511:2020. Standardizace stanovení kreatininu v séru (plazmě) je navíc dostatečně popsána na webových stránkách www.niddk.nih.gov. Standardizace umožňuje dosahovat hodnot bias v intervalu ±3 % pro koncentrace u populace ve stavu zdraví s hodnotami kreatininu 60–90 µmol/l a ještě nižších u zvýšených koncentrací. Uvedená studie také ukazuje, že výsledky enzymatických metod různých výrobců jsou již zcela srovnatelné.

Ideální pro rutinní laboratoře je použití enzymatické fotometrické metody, která vykazuje nejlepší preciznost, nejnižší bias a nízké zatížení interferencemi. Alternativně lze použít i méně specifickou Jaffého metodu, pokud je její kalibrace metrologicky návazná a pokud je matematicky korigovaná odečtením hodnoty pseudokreatininových chromogenů (glukóza, kyselina močová, kyselina askorbová, acetoacetát, pyruvát, cefalosporiny, trimetoprim).

Také enzymové stanovení kreatininu může být zatíženo lékovými interferencemi, které vedou k falešnému snížení výsledků: při přímé kontaminaci vzorku infuzí při podávání katecholaminů (dopamin, dobutamin, adrenalin a noradrenalin) nebo metamizolu je nutné provést odběr vzorků před jejich podáním. V terapeutických koncentracích mohou interferovat rifampicin, levodopa, metyldopa, etamsylát (Dicynone), N-acetylcystein.

Doporučení International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) k zlepšení kvality a snížení nejistoty hodnot výpočtu eGF předpokládá nezbytnost dosažení preciznosti měření referenční meze (cut-off value, CV) ≤ 2,2 % a hodnoty bias < 4,4 µmol/l pro interval koncentrací 80 až 133 µmol/l; pak nejistota stanovení hodnoty odhadované glomerulární filtrace (eGF) nepřesáhne 10 %.

Doporučuje se vydávat výsledky kreatininu zaokrouhlené na celá čísla. Výsledky eGF (ml/s/1,73 m²) mají být vydávány zaokrouhlené na dvě desetinná místa. Výsledky eGF nižší než 1 ml/s/1,73 m² mají být v laboratorním výsledkovém protokolu označeny slovním komentářem snížená hodnota.

Hodnota kreatininu v séru sama o sobě není dostatečně citlivá pro určení GF (má hodnotu klinické senzitivity pouze asi 60 %), avšak slouží k základnímu nefrologickému vyšetření a vysoké hodnoty spolurozhodují o zahájení dialyzační léčby.

Problémy standardizace stanovení kreatininu v séru a výpočtu eGF jsou v podstatě vyřešeny. Harmonizace výsledků získaných použitím diagnostik různých výrobců jsou při aplikaci enzymové fotometrické metody nebo u Jaffého metody s odečtem pseudokreatininu v souladu s požadavky doporučení kliniků v nefrologii a diabetologii.

Při stanovení hodnoty kreatininu v moči lze enzymatické a Jaffého metody považovat za rovnocenné.

Referenční intervaly koncentrace kreatininu v séru

Ke stanovení jejich hodnot byla použita metaanalytická studie. Byly vyhodnoceny údaje databáze MEDLINE za posledních dvacet let. Autoři vybrali z velkého počtu dat jen ty studie, které měly exaktně definované soubory referenčních jedinců a které používaly metody s prokázanou návazností na referenční metodu ID-GC(LC)-MS.

***Hodnoty byly určeny pro věk 18 až 64 let*:**
Muži: 64 (63–66) až 104 (99–107) µmol/l
Ženy: 49 (46–55) až 90 (83–103) µmol/l
Hodnoty v závorkách představují 90% intervaly spolehlivosti referenčních mezí určené z 2,5. a 97,5. percentilu.

U dětí a dorostu se běžně používá odhad tzv**. maximální koncentrace kreatininu v séru pro jedince dané tělesné výšky** S_{kr}(max) – to je poslední ještě normální koncentrace kreatininu v séru při dolní hranici glomerulární filtrace (což je 1,5 ml/s/1,73 m²), počítané rovnicí podle Schwartze – viz R3. Výška se používá v cm.

S_{kr}(max) = výška × 0,4 µmol/l **R1**

Pro orientační odhad GF u dětí má znalost S_{kr}(max) značný praktický význam, např. u tříletého dítěte s výškou 100 cm je maximální hodnota S_{kr} pouze 40 µmol/l, u dítěte dvouletého s výškou 86 cm ale pouze 34,4 µmol/l. Hodnoty kreatininu po narození jsou vysoké a rychle klesají; avšak do 1,5 až 2 let špatně reflektují skutečnou GF, která v této době dozrává. U dětí ve věku do dvou let je vhodnější odhadovat GF pomocí cystatinu C (viz dále).

Přestože jsou enzymatické a neenzymatické metody obecně považovány za přijatelné pro stanovení kreatininu, u pediatrických pacientů jsou enzymatické metody jednoznačně preferovány, protože použití neenzymatické metody nadhodnocuje hodnotu GF o 20 až 40 procent.

2.2.1.2 Odhad GF pomocí vzorců

Odhad GF pomocí vzorců je praktickým způsobem, jak se přiblížit k reálné GF v klinické praxi. Musíme ale zdůraznit, že rovnice pro odhad GF dobře fungují jen na „průměrného“ pacienta. Při hodnocení konkrétního odhadu je nutné interpretovat jej v kontextu všech případných limitů u daného pacienta. Hodnoty bias a preciznosti se liší u různých rovnic a v různých populacích, avšak je pravidlem, že 10–20 % odhadů je od skutečné hodnoty GF vzdáleno o více než 30 % a 40–50 % odhadů se od reálné GF liší o více než 10 %. I proto doporučení KDIGO z roku 2012 prospektivně nabádají k přijetí nových rovnic pro odhad GF, které budou mít menší bias a lepší preciznost

(než CKD-EPI, viz níže) a budou validovány na reprezentativních populacích (včetně dětí a seniorů). Nejlepší bias a preciznosti dosahují kombinované rovnice s kreatininem a cystatinem C.

2.2.1.2.1 Odhad pomocí koncentrace kreatininu v séru

Hodnota odhadované glomerulární filtrace počítaná pomocí S_{kr} podléhá stejným analytickým (interference) a biologickým (neadekvátní svalová hmota, malnutrice, jaterní postižení) limitům jako stanovení koncentrace kreatininu v séru. Výpočtové metody pro eGF vycházející ze stanovení koncentrace kreatininu v séru je možno užít jen za podmínek stabilizované plazmatické koncentrace kreatininu. Při náhlých změnách renální funkce (např. v akutních stavech) jsou nepoužitelné.

V minulosti používané rovnice (podle Cockcrofta a Gaulta a rovnice MDRD) byly v doporučeních KDIGO z roku 2012 nahrazeny rovnicí CKD-EPI, která poskytuje výsledky bližší reálné GF a je vhodná i pro zdravou populaci.

Ve všech následujících rovnicích je věk udáván v rocích a výška v cm. Pokud je za koeficientem poznámka v závorce – např. (ženy) nebo (černošská populace), použije se koeficient jen pro příslušnou populaci.

Rovnice CKD-EPI z roku 2009 pro kreatinin

	S_{kr} (μmol/l)	Vzorec pro výpočet eGF dle CKD-EPI (S_{kr}) (ml/s/1,73 m²)	
Ženy	≤ 62	$2{,}4 \times (S_{kr}/61{,}9)^{-0{,}329} \times 0{,}993^{věk}$ × 1,159 (černošská populace)	R2
	> 62	$2{,}4 \times (S_{kr}/61{,}9)^{-1{,}209} \times 0{,}993^{věk}$ × 1,159 (černošská populace)	
Muži	≤ 80	$2{,}35 \times (S_{kr}/79{,}6)^{-0{,}411} \times 0{,}993^{věk}$ × 1,159 (černošská populace)	
	> 80	$2{,}35 \times (S_{kr}/79{,}6)^{-1{,}209} \times 0{,}993^{věk}$ × 1,159 (černošská populace)	

S_{kr} – *koncentrace kreatininu v krevním séru v μmol/l*

Odhad GF pomocí vzorce CKD-EPI není vhodné používat u dětí a těhotných.

Pro odhad GF z koncentrace kreatininu v séru u dětí ve věku od dvou let a mladistvých je doporučeno používat rovnici podle Schwartze z roku 2009:

Vzorec pro výpočet eGF dle Schwartze (S_{kr}) (ml/s/1,73 m²) **R3**

$$\frac{0{,}6 \times \text{výška [cm]}}{S_{kr}\ [\mu\text{mol/l}]}$$

Výška dítěte na žádance často chybí a s každou hodnotou S_{kr} by laboratoře měly vydávat i odhad GF. Proto byly vyvinuty rovnice, které výšku nevyžadují. Příkladem je rovnice Full Age Spectrum (FAS) a její poslední modifikace European Kidney Function Consortium (EKFC, **R4**),[9] která byla odvozena z hodnot od více než 11 tisíc jedinců, je validována pro věkové rozmezí od 2 do 90 let a zahrnuje hodnoty S_{kr} od 40 do 490 μmol/l (**tab. 5**). Logika odhadu je založena na porovnání S_{kr} u pacienta s mediánem S_{kr} u zdravých pro daný věk a pohlaví a na výše zmíněném faktu, že GF do 40 let je 1,78 ml/s/1,73 m² a následně fyziologicky klesá o 0,17 ml/s/1,73 m² za deset let. Prozatím publikované údaje svědčí o srovnatelném nebo lepším bias a preciznosti, než má Schwartzova rovnice a rovnice CKD-EPI. Nezanedbatelnou výhodou je i kontinuum odhadů při přechodu mezi věkovými kategoriemi, protože návaznost odhadů ze Schwartzovy rovnice na odhady CKD-EPI je velmi špatná. Další výhodou je validace rovnice pro seniorský věk. Rovnice EKFC může být proto považována za rozumnou alternativu pro Schwartzovu rovnici i rovnici CKD-EPI.

Věk	S_{kr}/Q	Vzorec pro výpočet eGF dle EKFC (S_{kr}) (ml/s/1,73 m²)	
2–40 let	< 1	$1{,}788 \times (\frac{S_{kr}}{Q})^{-0{,}322}$	R4
	≥ 1	$1{,}788 \times (\frac{S_{kr}}{Q})^{-1{,}132}$	
> 40 let	< 1	$1{,}788 \times (\frac{S_{kr}}{Q})^{-0{,}322} \times 0{,}99^{(věk-40)}$	
	≥ 1	$1{,}788 \times (\frac{S_{kr}}{Q})^{-1{,}132} \times 0{,}99^{(věk-40)}$	

2.2.1.2.2 Odhad pomocí koncentrace cystatinu C v séru

Cystatin C je mikroprotein (M_r 13,5 kDa), který patří do velké rodiny inhibitorů cysteinových proteáz. Tato látka je vytvářena všemi jadernými buňkami, volně prochází glomerulární membránou a je zachycována tubulárními

TAB. 5 Hodnoty Q pro rovnici R4, které reprezentují medián hodnoty kreatininu u zdravých jedinců pro příslušný věk a pohlaví

Věk	Pohlaví	Q
2–25 let	Muži	$\text{Exp}(3{,}200 + 0{,}259 \times \text{věk} - 0{,}543 \times \ln(\text{věk}) - 0{,}00763 \times \text{věk}^2 + 0{,}0000790 \times \text{věk}^3)$
	Ženy	$\text{Exp}(3{,}080 + 0{,}177 \times \text{věk} - 0{,}223 \times \ln(\text{věk}) - 0{,}00596 \times \text{věk}^2 + 0{,}0000686 \times \text{věk}^3)$
> 25 let	Muži	80 μmol/l
	Ženy	62 μmol/l

buňkami. Molekuly cystatinu C, které pronikly do nitra tubulárních buněk, jsou v jejich nitru metabolizovány, takže do peritubulární tekutiny žádný cystatin C nepřechází. Očišťování extracelulární tekutiny od cystatinu C je tedy přímo úměrné GF. Sérové koncentrace cystatinu C (S_{cyst}) jsou v průběhu dne téměř konstantní. Cystatin C je lepším prediktorem kardiovaskulárních příhod a mortality než kreatinin. Řada prací nasvědčuje tomu, že koncentrace cystatinu C v séru se zvyšují při malém poklesu GF dříve než S_{kr}, a proto je tato látka považována za citlivější indikátor mírného poklesu GF. Za normálních okolností se veškerý profiltrovaný cystatin zpětně vstřebává, jeho nález v definitivní moči ukazuje na tubulopatii.

Validní klinická interpretace výsledků stanovení cystatinu C a eGF z něj vypočtené vyžaduje potřebnou úroveň analytické harmonizace výsledků jeho měření v séru (plazmě). Nezbytnou podmínkou této úrovně je metrologická návaznost kalibrace měření na certifikovaný evropský referenční materiál ERM DA-471/IFCC. To je také důrazně vyjádřeno na webu www.niddk.nih.gov. Výsledky multicentrických studií nezbytnost tohoto požadavku jasně demonstrují a ukazují důsledky stavu, kdy není metrologická návaznost u metod některých výrobců dostatečná. Prakticky vždy při nesouladu výsledku stanovení cystatinu C a očekávaných hodnot eGF lze hledat příčinu v kalibrátoru metody a úrovni jeho metrologické návaznosti.

Jako míra analytické kvality hodnot eGF vypočtených z koncentrací cystatinu C se používá hodnota P30 (%). To je hodnota, při které se výsledek eGF neliší od referenčních metod stanovení GF (viz odstavec 2.2.1.3) o více než 30 %. U dobře standardizované metody cystatinu C se hodnoty P30 (%) pohybují v intervalu 75–85 %. Nejsou významné diference mezi imunoturbidimetrickými a imunonefelometrickými metodami stanovení. Pokud se diference naleznou, je problém v kalibraci metod.

Cystatin C by měl být využit zejména v následujících situacích:

- u pacientů, kteří ztratili svalovou hmotu (nemají adekvátní svalovou hmotu vzhledem ke svému věku, pohlaví a rase), např. při dlouhodobé imobilizaci, svalové dystrofii, malnutrici či ztrátě významné části končetiny,
- k potvrzení chronického onemocnění ledvin: GF < 1,0 ml/s/1,73 m² podle odhadu z koncentrace kreatininu v séru, zejména nejsou-li přítomny markery poškození ledvin,
- u stavů, kde koncentrace kreatininu v séru je významně ovlivněna (těhotné, generalizované otoky, malé děti – zejména ve věku do dvou let, rychlé změny stavu aj.).

Výpočet GF pomocí koncentrace cystatinu C v séru nelze použít v následujících situacích:

- při podávání glukokortikoidů (zvyšují koncentraci cystatinu C v závislosti na dávce),
- u pacientů s nekompenzovanou hypertyreózou (zvýšení koncentrace cystatinu C) či hypotyreózou (snížení koncentrace cystatinu C),
- a u pacientů s nádory (zvýšení koncentrace cystatinu C).

Pro stanovení cystatinu C a odhadu GF podle jeho sérové koncentrace platí:

- hodnota eGF má vyšší výpovědní hodnotu než samotná hodnota cystatinu C,
- výsledky stanovení cystatinu C v séru a hodnoty eGF_{cys} by se měly vydávat společně,
- k výpočtu eGF_{cys} se má používat rovnice CKD-EPI 2012,
- výsledky koncentrace cystatinu C a eGF se mají uvádět na dvě desetinná místa.

Pro odhad glomerulární filtrace z koncentrace cystatinu C v séru u dospělých lze využít rovnici CKD-EPI z roku 2012 (**R5**), cystatin C musí být stanoven metodou metrologicky navázanou na evropský referenční materiál ERM DA 471/IFCC. Další možností je použití hodnot kreatininu i cystatinu C v jedné rovnici (**R6**).

Rovnice CKD-EPI z roku 2012 pro cystatin C

S_{cyst} (mg/l)	Vzorec pro výpočet eGF dle CKD-EPI (S_{cys}) (ml/s/1,73 m²)	
≤ 0,8	$2{,}217 \times (\frac{S_{cyst}}{0{,}8})^{-0{,}499} \times 0{,}996^{věk} \times 0{,}932$ (pro ženy)	**R5**
> 0,8	$2{,}217 \times (\frac{S_{cyst}}{0{,}8})^{-1{,}328} \times 0{,}996^{věk} \times 0{,}932$ (pro ženy)	

Kombinovaná rovnice CKD-EPI z roku 2012 pro kreatinin a cystatin C

	S_{kr} (µmol/l)	S_{cyst} (mg/l)	Vzorec pro výpočet eGF dle CKD-EPI ($S_{krea+cys}$) (ml/s/1,73 m²)	
Ženy	≤ 62	≤ 0,8	$2{,}17 \times (\frac{S_{kr}}{61{,}9})^{-0{,}248} \times (\frac{S_{cyst}}{0{,}8})^{-0{,}375} \times 0{,}995^{věk} \times 1{,}08$ (černošská populace)	**R6**
	≤ 62	> 0,8	$2{,}17 \times (\frac{S_{kr}}{61{,}9})^{-0{,}248} \times (\frac{S_{cyst}}{0{,}8})^{-0711} \times 0{,}995^{věk} \times 1{,}08$ (černošská populace)	
	> 62	≤ 0,8	$2{,}17 \times (\frac{S_{kr}}{61{,}9})^{-0{,}601} \times (\frac{S_{cyst}}{0{,}8})^{-0{,}375} \times 0{,}995^{věk} \times 1{,}08$ (černošská populace)	
	> 62	> 0,8	$2{,}17 \times (\frac{S_{kr}}{61{,}9})^{-0{,}601} \times (\frac{S_{cyst}}{0{,}8})^{-0{,}711} \times 0{,}995^{věk} \times 1{,}08$ (černošská populace)	
Muži	≤ 80	≤ 0,8	$2{,}25 \times (\frac{S_{kr}}{79{,}6})^{-0{,}207} \times (\frac{S_{cyst}}{0{,}8})^{-0{,}375} \times 0{,}995^{věk} \times 1{,}08$ (černošská populace)	
	≤ 80	> 0,8	$2{,}25 \times (\frac{S_{kr}}{79{,}6})^{-0{,}207} \times (\frac{S_{cyst}}{0{,}8})^{-0{,}711} \times 0{,}995^{věk} \times 1{,}08$ (černošská populace)	
	> 80	≤ 0,8	$2{,}25 \times (\frac{S_{kr}}{79{,}6})^{-0{,}601} \times (\frac{S_{cyst}}{0{,}8})^{-0{,}375} \times 0{,}995^{věk} \times 1{,}08$ (černošská populace)	
	> 80	> 0,8	$2{,}25 \times (\frac{S_{kr}}{79{,}6})^{-0{,}601} \times (\frac{S_{cyst}}{0{,}8})^{-0{,}711} \times 0{,}995^{věk} \times 1{,}08$ (černošská populace)	

V pediatrii lze pomocí cystatinu C posoudit funkci ledvin už u plodu v děloze – cystatin C totiž oproti kreatininu neprochází fetoplacentární bariérou (krev plodu je možno získat kordocentézou při amnioskopii). Výhodou stanovení cystatinu C u dětí je nezávislost jeho hodnoty na věku nebo tělesné výšce, což je zásadní rozdíl proti koncentraci kreatininu v séru.

V pediatrii lze aplikovat výpočet eGF z cystatinu C (rovnice **R7**).[1]

Vzorec pro výpočet eGF dle Schwartze (S_{cyst}) (ml/s/1,73 m²) **R7**

$$1{,}178 \times S_{cyst}^{-0{,}931}$$

2.2.1.3 Izotopové metody vyšetření GF – ^{99m}Tc-DTPA (diethyltriaminopentaoctová kyselina), ^{51}Cr-EDTA (ethylendiaminotetraoctová kyselina), ^{125}I-thalamát

Radionuklidové metody používané k vyšetření renálních funkcí umožňují posoudit vylučování izotopem značených látek z organismu ledvinami. Rychlost poklesu aktivity v plazmě je dána velikostí GF, resp. tubulární sekrece. Při dynamické scintigrafii je také možnost posoudit odděleně funkci pravé a levé ledviny. V klinické praxi se tyto metody nyní využívají k přesnému změření GF a posouzení stranové rozdílnosti u zdravých dárců ledvin nebo pro posouzení rozsahu resekčního operačního výkonu na ledvinách.

2.2.2 Metody měření GF se sběrem moči

2.2.2.1 Renální clearance endogenního kreatininu (včetně korigované hodnoty)

U zdravého dospělého člověka clearance kreatininu (C_{kr}) pouze lehce přesahuje GF (o 10 až 20 %) v důsledku nevelké tubulární sekrece kreatininu v proximálním tubulu. U jedinců s chronickým renálním onemocněním (CKD 4 až 5) se tubulární sekrece kreatininu relativně zvyšuje (vzhledem k velmi snížené glomerulární filtraci) a v konečných stadiích chronického selhání ledvin může C_{kr} přesahovat GF o 100 i více procent. Renální clearance kreatininu se určuje na podkladě měření močového vylučování kreatininu ($U_{kr} \times V$) ve sledovaném období a sérové koncentrace kreatininu S_{kr}. Výpočet se provádí dle vzorce:

$$C_{kr} = \frac{U_{kr} \times V}{S_{kr}} \quad \textbf{R8}$$

S_{kr} – koncentrace kreatininu v krevním séru v μmol/l; U_{kr} – koncentrace kreatininu v moči v μmol/l; V – objem moči vytvořený za sledovanou časovou jednotku v ml/s.

Hodnoty C_{kr} se přepočítávají na ideální tělesný povrch (1,73 m²). Jak je zřejmé ze vzorce, je pro stanovení této veličiny nutný přesný sběr moči. Tato okolnost je v denní praxi často velkým problémem a chyby v neúplném sběru moči znemožňují správně posoudit C_{kr}. To je jedním z hlavních důvodů, proč se v klinice raději volí odhad GF na podkladě hodnocení S_{kr} nebo se užije výpočtová metoda.

2.2.2.2 Clearance inulinu

Nyní je tato metoda využívána jenom ve výzkumu, i když se ještě vyskytuje v doporučeních KDIGO pro vyšetřování zvažovaných dárců ledviny.

2.2.3 Závěr

2.2.3.1 Doporučený postup pro odhad GF u dospělých

Na základě současných poznatků Česká nefrologická společnost a Česká společnost klinické biochemie ČLS JEP doporučují pro výpočet odhadu glomerulární filtrace používat **rovnici CKD-EPI pro kreatinin** (**R2**).

2.2.3.2 Doporučený postup pro odhad GF u dětí

Na základě současných poznatků Česká pediatrická společnost ČLS JEP, Česká nefrologická společnost a Česká společnost klinické biochemie ČLS JEP doporučují pro výpočet odhadu glomerulární filtrace u dětí používat **rovnici podle Schwartze, kterou je možné použít do věku 18 let** (**R3, R7**).

3. Vyšetření proteinurie

3.1 Úvod

Vyšetření močových bílkovin stále zůstává jedním ze základních vyšetření v nefrologii. Nezastupitelné místo má jak v časné diagnostice nemocí ledvin, tak v monitorování jejich aktivity, odpovědi na léčbu a odhadu rizika vývoje selhání ledvin i kardiovaskulárního rizika. Současná diagnostika je založena na vyšetření celkové bílkoviny a albuminu v moči. V poslední době se doporučuje stanovovat poměr bílkovina/kreatinin (PCR) nebo častěji albumin/kreatinin (ACR) v náhodném vzorku moči (nejlépe v prvním ranním vzorku) – viz **tabulku 2**. Pro včasné odhalení počínajícího postižení ledvin u diabetiků a hypertoniků má význam stanovení albuminu v moči. Pojem mikroalbuminurie je již irelevantní, protože kvantita vylučování albuminu močí má hranice pouze arbitrární a jakákoliv naměřená albuminurie představuje zvýšené renální i kardiovaskulární riziko.

3.2 Fyziologie vylučování bílkovin do moči

Glomerulární kapilární stěna (zejména glomerulární bazální membrána) efektivně brání průniku bílkovin do moči. Do moči proniká jen malá část bílkovin, a to v závislosti na jejich molekulové hmotnosti (velikosti), náboji (usnadňuje vylučování kationických a znesnadňuje vylučování anionických bílkovin) a tvaru. Bílkoviny s molekulovou hmotností větší než albumin (69 kD, efektivní průměr 3,6 nm) pronikají do moči velmi omezeně, zatímco se snižující se molekulovou hmotností a menším efektivním

průměrem se filtrace dané molekuly progresivně zvyšuje (selektivita podle velikosti, ev. tvaru molekuly).

Většina plazmatických bílkovin včetně albuminu se za fyziologického pH chová jako polyanionty, jejichž filtraci brání negativní náboj bazální membrány glomerulů. Většina profiltrovaného albuminu (99 %) je reabsorbována v tubulech, takže močí se fyziologicky vyloučí méně než 30 mg albuminu denně.

Nízkomolekulární bílkoviny, které jsou volně filtrovány v glomerulech, jsou účinně resorbovány a následně katabolizovány v proximálním tubulu a jejich koncentrace v moči jsou minimální. Nejvýznamnější součástí tzv. **fyziologické proteinurie** je uromodulin (dříve Tammův–Horsfallův protein) – mukoprotein, který je secernován tubulárními buňkami v tlusté části vzestupného raménka Henleovy kličky (přibližně 30–50 mg/24 h). Dalšími složkami jsou albumin, imunoglubulin (Ig) G a sekreční IgA a volné polyklonální lehké řetězce imunoglobulinů.

Při běžné svalové aktivitě nepřesáhne fyziologická proteinurie 50–80 mg/24 h, při větší svalové aktivitě, prolongované ortostáze a sníženém příjmu tekutin může být vyšší – horní hranice fyziologické proteinurie je arbitrárně definována na 150 mg/24 h.

3.3 Klasifikace zvýšeného vylučování bílkovin do moči

Z hlediska etiologie lze proteinurii dělit do několika základních skupin:

a. **Funkční proteinurie** je přechodná proteinurie, která se může vyskytnout u osob se zdravými ledvinami, např. při těžší práci nebo cvičení, při emočním stresu. Mechanismus této glomerulární proteinurie je pravděpodobně hemodynamický, je tedy nejspíše glomerulárního původu. Hemodynamickou příčinu má zřejmě také tzv. **ortostatická proteinurie**, která se vyskytuje u asi 2–5 % mladých, jinak zdravých jedinců, častěji mužů, a je charakterizována malou proteinurií (zpravidla menší než 1 g/24 h) vstoje a nezvýšenou proteinurií vleže. Je-li zvýšena i proteinurie v nočním vzorku (tj. z doby, kdy pacient ležel), je nutno vyloučit organické onemocnění ledvin.
b. **Prerenální proteinurie** je vyvolána zvýšenou plazmatickou koncentrací nízkomolekulárních, snadno filtrovatelných proteinů, jejichž filtrace překročí resorpční kapacitu proximálního tubulu, např. vylučováním lehkých řetězců imunoglobulinů u některých monoklonálních gamapatií, myoglobinu u rhabdomyolýzy, hemoglobinu u akutní hemolýzy apod.
c. **Glomerulární proteinurie** je způsobena poškozením glomerulární filtrační bariéry. Dá se rozdělit na selektivní s převahou albuminu a vylučováním některých menších proteinů a neselektivní, kdy jsou v moči i proteiny s vyšší molekulovou hmotností. Toto rozdělení nelze spolehlivě použít k diagnostice jednotlivých glomerulárních onemocnění, a má tedy jen omezený význam.
d. **Tubulární proteinurie** vzniká při porušené zpětné resorpci profiltrovaných nízkomolekulárních bílkovin v proximálním tubulu.
e. **Postrenální proteinurie** je způsobena sekrecí bílkovin do moči ve vývodných močových cestách (krvácení, zánět); typická je přítomnost α_2-makroglobulinu a IgM.
f. **Arteficiální proteinurie** je charakterizována přítomností cizorodé bílkoviny, kterou z nějakého důvodu pacient do moči přidal. Nejčastěji se jedná pro snadnou dostupnost o vaječný bílek. Průkaz se provádí elektroforeticky, případně imunochemicky.

Podle velikosti ztrát bílkovin do moči za 24 h se proteinurie dělí na malou (0,15–1,5 g/24 h), střední (1,5–3,5 g/24 h) a velkou, nefrotickou (> 3,5 g/24 h).

U dětí rozlišujeme tyto typy proteinurie: normální (< 150 mg/m²/den), lehká (150–1 000 mg/m²/den) a nefrotická (> 1 000 mg/m²/den). U novorozenců se považuje za normální proteinurie až do hodnoty 300 mg/m²/den.

3.4 Analytika a výsledky stanovení proteinů v moči

3.4.1 Základní pravidla

Podle doporučení KDIGO 2012 přichází v úvahu k diagnóze chronické renální choroby a k její klasifikaci a léčbě následující stanovení:

- kvantitativní stanovení albuminu a albumin-kreatininového kvocientu (ACR) v moči,
- kvantitativní stanovení celkového proteinu a protein-kreatininového kvocientu (PCR) v moči,
- ev. orientační semikvantitativní stanovení proteinu testovacími proužky v moči.

Tyto tři základní uvedené testy jsou seřazeny podle klesající výpovědní schopnosti.

Několik základních pravidel k používání těchto vyšetření:

- Výsledky albuminu je doporučeno uvádět jako poměr ACR (g/mol) i jako koncentrace (mg/l).
- Výsledky celkového proteinu je doporučeno uvádět jako PCR (g/mol) i jako koncentrace (g/l).
- Preferují se jednorázové vzorky močí před vzorky časovanými.
- Pozitivní výsledky semikvantitativních stanovení albuminu a celkového proteinu je nezbytné potvrdit opakovanou kvantitativní analýzou v klinické laboratoři.
- Pokud se u náhodného vzorku stanoví hodnota ACR ≥ 3 g/mol, je zapotřebí vyšetření opakovat nejlépe s použitím vzorku první ranní moči.
- Časované vzorky jsou zatíženy prakticky neodstranitelnou chybou sběru. Doporučuje se je používat pouze v indikovaných případech, zejména pokud se na jejich základě rozhoduje o další léčbě (KDIGO 2019).
- Nejvyšší výpovědní hodnotu a současně nejnižší biologickou variabilitu vykazují vzorky první ranní moči.

3.4.2 Stanovení albuminu a ACR

Dominantní roli v analýze proteinů u chronické renální choroby zaujímá stanovení albuminu v moči. Albumin v moči je citlivějším a specifičtějším ukazatelem změn glomerulární permeability než celkový protein. Hodnoty ACR stratifikují populaci s CKD do tří kategorií podle stupně renální choroby (viz výše).

U zdravé populace nepřesahuje koncentrace albuminu v moči 30 mg/24 hodin, a proto také může být patologické zvýšení hodnoty albuminu v moči (ACR) detekováno i při nezvýšeném množství celkového proteinu v moči, jehož stanovení je mnohem méně analyticky citlivé. Albumin vykazuje ve srovnání s celkovým proteinem významně vyšší analytickou citlivost a větší analytickou specifičnost. Hodnota ACR vykazuje nižší biologickou variabilitu než hodnoty albuminu v časovaných vzorcích a má rovněž vyšší výpovědní hodnotu. Doporučuje se zaokrouhlovat výsledek ACR na jedno desetinné místo.

Imunochemické metody stanovení albuminu (imunoturbidimetrie/imunonefelometrie) vykazují mez detekce 2 až 10 mg/l (pro srovnání: mez detekce celkového proteinu v moči pomocí stanovení testovacími proužky je asi 150 mg/l). Požadovaná mezilaboratorní reprodukovatelnost měření je CV < 15 %.

V roce 2013 byla publikována studie, která srovnává výsledky stanovení albuminu v moči dosažené imunoanalytickými metodami všech hlavních výrobců s metodou LC-MS/MS. Diference jsou významné. Přesahují 10 % u vzorků se zvýšenými koncentracemi albuminu a dosahují až 35 % u vzorků s koncentracemi albuminu kolem 15 mg/l.

Stav referenčního systému měření albuminu v moči je v úplnosti popsán od roku 2013. Referenční metodou je stanovení vybraných peptidů vzniklých tryptickou digescí vzorku a jejich kvantifikace metodou kapalinové chromatografie s hmotnostní spektrometrií (LC-MS)/MS (metoda modifikovaná a validovaná na Mayo Clinic). Referenčním materiálem pro zajištění metrologické návaznosti rutinních metod může být:

- naředěný vzorek ERM DA 470 k/IFCC;
- NIST-SRM 2925 (lidský sérový albumin);
- ^{15}N albumin (není komerčně přístupný).

Validace referenční metody zjistila hodnotu CV 1–4 %, bias (recovery) 97–104 %.

Rutinní imunochemické a imunonefelometrické metody, kalibrované pomocí referenční metody a standardního referenčního materiálu NIST SRM 2925, nevykazují signifikantní diference.

Pro rutinní měření albuminurie je nejvhodnější skladování vzorků před analýzou v lednici při +2 až +8 °C a temperování vzorků před měřením na pokojovou teplotu k odstranění případných precipitací. Stabilita při této teplotě je minimálně 7 dní. Zamrazování se nedoporučuje, protože není dostatečně prostudovaná případná sorpce na stěny odběrových zkumavek ani jiné ovlivňující faktory.

3.4.3 Stanovení celkových proteinů a PCR

Metody stanovení celkového proteinu nejsou dostatečně standardizované. Není k dispozici mezinárodní referenční materiál. Výsledky měření jsou silně závislé na složení vzorku. Obecně ke stanovení používané turbidimetrické a fotometrické metody vykazují mnohem vyšší analytickou citlivost k albuminu než ke globulinům. Metody také postrádají dostatečnou preciznost v oblastech nižších koncentrací a vykazují nižší úroveň mezilaboratorní preciznosti v důsledku diferencí výsledků mezi výrobci testovacích souprav, kterých je velké množství. V indikovaných případech je však zapotřebí preferovat stanovení PCR před ACR (například u monoklonálních gamapatií). Dostatečně podrobný přehled analytických metod je obsažen v práci Lamba a spol.

3.4.4 Semikvantitativní stanovení albuminu a celkových proteinů testovacími proužky

Semikvantitativní stanovení celkového proteinu testovacími proužky má jen orientační význam. Je málo citlivé, s nestandardizovanými barevnými škálami, rozdílnými u různých výrobců. Albumin vykazuje mnohem vyšší citlivost při reakcích testovacích proužků než globuliny, což způsobuje velkou závislost výsledků měření na složení analyzovaných vzorků. Dalším zdrojem chybných výsledků je alkalické pH vzorku moči. Při vizuálním odečtu proteinurie testovacími proužky může navíc silně interferovat intenzivní zbarvení vzorku moči.

U pacientů s pozitivním nálezem při vyšetření testovacím proužkem má být přítomnost proteinurie nebo albuminurie vždy ověřena kvantitativním stanovením poměru ACR nebo PCR.

3.4.5 Vyšetření dalších proteinů v moči

Kvalitativní pohled na proteinurii poskytují elektroseparační techniky, většinou založené na principu elektroforézy, ev. v kombinaci s monoklonálními protilátkami. Kvalitativní stanovení nezohledňuje míru koncentrace moči; hraniční nálezy mohou být u některých nemocných s koncentrovanou močí falešně pozitivní, naopak s velmi zředěnou močí falešně negativní. V klinice mají tyto charakteristiky jen malý význam, nejsou součástí doporučených postupů a jsou dostupné většinou jen ve výzkumných laboratořích.

LITERATURA

1. Bachmann LM, Nilsson G, Bruns DE, et al. State of the Art for Measurement of Urine Albumin: Comparison of Routine Measurement Procedures to Isotope Dilution Tandem Mass Spectrometry. Clin Chem 2014;60:471–480.
2. Bargnoux AS, Piéroni L, Crtistol JP, et al. Multicenter evaluation of Cystatin C Measurement after Assay Standardization. Clin Chem 2017,63:833–841.
3. Ceriotti F, Boyd JC, Klein G, et al. Reference intervals for serum creatinine concentrations: assessment of available data for global application. Clin Chem 2008;54:559–566.
4. Chen Y, Liu H, Loh TP, et al. Measurement of urine albumin by liquid chromatography-isotope dilution tandem mass spectrometry and its application to value assignment of external quality assessment samples and certification of reference materials. Clin Chem Lab Med 2020 Oct 20:cclm-2020-0969. doi: 10.1515/cclm-2020-0969. Epub ahead of print. PMID: 33079695.
5. Delanghe JR, Cobbaert C, Harmoinen A, et al. Focusing on the clinical impact of standardization of creatinine measurements: a report by the EFCC Working Group on Creatinine Standardization. Clin Chem Lab Med 2011;49:977–982.
6. Floege J, Barbour SJ, Cattran DC, et al. Management and treatment of glomerular diseases (part 1): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. Kidney Int 2019;95:268–280.
7. Friedecký B, Zima T, Kratochvíla J, Springer D. Diabetes mellitus – laboratorní diagnostika a sledování stavu pacientů. Klin Biochem Metab Časopis Čes Spol Klin Biochem 2012;20:97–107.
8. Greenberg N, Roberts WL, Bachmann LM, et al. Specificity Characteristics of 7 Commercial Creatinine Measurement Procedures by Enzymatic and Jaffe Method Principles. Clin Chem 2012;58:391–401.
9. Grubb A, Blirup-Jensen S, Lindström V, et al. First certified reference material for cystatin C in human serum ERM-DA471/IFCC. Clin Chem Lab Med 2010;48:1619–1621.
10. Guder WG, Hofmann W. Differentiation of proteinuria and haematuria by single protein analysis in urine. Clin Biochem 1993;26:277–282.
11. Hofmann W, Guder WG. A diagnostic programme for quantitative analysis of proteinuria. J Clin Chem Clin Biochem 1989;27:589–600.
12. Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, et al. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study. Hypertension 2005;45:198–202.
13. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int Suppl 2013;3:1–150.
14. Lamb EJ, MacKenzie F, Stevens PE. How should proteinuria be detected and measured? Ann Clin Biochem 2009;46(Pt 3):205–217.
15. Lentine KL, Kasiske BL, Levey AS, et al. KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Care of Living Kidney Donors. Transplantation 2017;101(8S Suppl. 1):S1–S109.
16. Lieske JC, Bondar O, Miller WG, et al. A reference system for urinary albumin: current status. Clin Chem Lab Med 2013;51:981–989.
17. Miller WG, Bruns DE, Hortin GL, et al. Current issues in measurement and reporting of urinary albumin excretion. Clin Chem 2009;55:24–38.
18. Molinario R, Pocine K, Dante Deloise P, et al. Urinary albumin detection: comparison of two different methods. J Clin Lab Anal 2016;30:688–691.
19. Myers GL, Miller WG, Coresh J, et al. Recommendations for improving serum creatinine measurement: a report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program. Clin Chem 2006;52:5–18.
20. Myers GL. Standardization of serum creatinine measurement: theory and practice. Scand J Clin Lab Investig Suppl 2008;241:57–63.
21. Ohisa N, Kanemitsu K, Matsuki R, et al. Evaluation of hematuria using the urinary albumin-to-total-protein ratio to differentiate glomerular and nonglomerular bleeding. Clin Exp Nephrol 2007;11:61–65.
22. Pottel H, Björk J, Courbebaisse M, et al. Development and Validation of a Modified Full Age Spectrum Creatinine-Based Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. Ann Intern Med 2021;174:183–191.
23. van der Hagen EAE, Weykamp C, Sandberg S, et al. Feasibility for aggregation of commutable external quality assessment results to evaluate metrological traceability and agreement among results. Clin Chem Lab Med 2021,59:117–125.

Statinem indukovaná rhabdomyolýza s akutním renálním poškozením

MUDr. Mayara Elisa Knížek Bonatto; MUDr. Karolína Krátká, Ph.D.; MUDr. Martin Havrda, MHA; prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, FERA
Interní klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

KLÍČOVÁ SLOVA: akutní poškození ledvin – rhabdomyolýza – statiny

Úvod

Statiny jsou lékem první volby ke snížení sérové koncentrace cholesterolu v rámci primární a sekundární prevence kardiovaskulárních onemocnění.

Statiny jsou efektivní a obecně bezpečné. Jejich vzácným, ale obávaným nežádoucím účinkem však je svalová toxicita. Těžká myonekróza, která vede ke klinicky významné rhabdomyolýze, je raritní a postihuje asi 0,1 % léčených pacientů.[1,2]

Patogeneze rozvoje svalové toxicity či se statiny asociovaných svalových symptomů (SAMS) není stále detailněji vysvětlena. Termín SAMS se používá k vyjádření faktu, že tyto příznaky nejsou vždy skutečně způsobeny užíváním statinu. Nicméně v posledních letech došlo k pokroku pochopení některých etiopatogenetických faktorů, včetně výsledků genetických studií.[3,4]

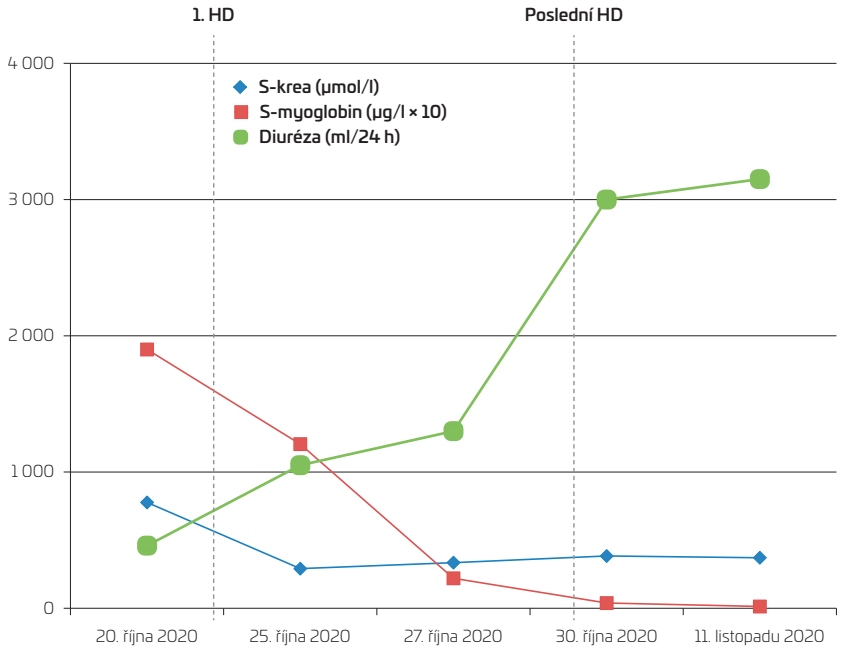
Kazuistika

Třiasedmdesátiletá pacientka s anamnézou diabetes mellitus a hyperlipoproteinemie, jinak bez komorbidit, byla ošetřena ambulantní cestou pro týdenní progresi svalové slabosti dolních končetin a neschopnost chůze, nechutenství a sníženou diurézu. Pacientka byla dlouhodobě léčena pouze metforminem a statiny. Původně užívala atorvastatin v dávce 10 mg denně, ale přibližně měsíc před naším prvním vyšetřením byla tato léčba změněna na rosuvastatin v dávce 40 mg denně pro nedostatečný pokles hodnoty LDL-cholesterolu v séru (s). Laboratorně bylo zjištěno těžké akutní renální poškození s hodnotou kreatininu v séru 832 µmol/l, se sérovou koncentrací myoglobinu zvýšenou na 1 2051 µg/l a s hodnotou kreatinkinázy 18,35 µkat/l, proto byla pacientka odeslána na naše pracoviště a zde hospitalizována na jednotce intezivní nefrologické péče. U pacientky jsme nezjistili žádné jiné rizikové faktory pro vznik rhabdomyolýzy než užívání statinu a iontovou dysbalanci, konkrétně sérové koncentrace sodíku (s-Na) 126 mmol/l a draslíku (s-K) 2,7 mmol/l. Neužívala jiné léky, nejevila známky infekce, dehydratace, užívání toxinů včetně alkoholu, nebyla přítomna anamnéza křečí, traumatu ani imobilizace, sérové koncentrace vápníku (s-Ca), fosforu (s-P), hořčíku (s-Mg), chloru (s-Cl) byly normální. Vstupně po přijetí byla pacientka hypertenzní, afebrilní, její index tělesné hmotnosti (BMI) byl 20,9, s klinicky vyjádřenou svalovou slabostí s maximem na dolních končetinách, s dominujícím postižením proximálního svalstva. U nás změřená sérová koncentrace myoglobinu činila více než 20 000 µg/l, hodnota kreatinkinázy byla vyšší než 130 µkat/l, ALT (alaninaminotransferáza) 11,83 µkat/l, AST (asparátaminotransferáza) 16,57 µkat/l, v močovém sedimentu byla přítomna erytrocyturie neglomerulárního původu, proteinurie (poměr proteinu a kreatininu 677 mg/mmol, měřeno při oligurii), hodnota glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}) činila 54 mmol/mol. Byla laboratorně vyloučena intoxikace metforminem a koncentrace protilátek anti-3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-koenzymu A reduktázy (HMGCR) byla v normě. Sonografický nález svědčil pro akutní poškození ledvin. Okamžitě po přijetí byla přerušena léčba metforminem a rosuvastatinem, byla zahájena masivní infuzní hydratační terapie, avšak pro oligurii bylo rozhodnuto o zahájení akutního hemodialyzačního léčení (celkem provedeno osm procedur). Došlo k významnému poklesu hodnot markerů svalového poškození a k rozvoji polyurické fáze akutního renálního poškození (**obr. 1**).

Po stabilizaci stavu byla provedena renální biopsie, která proběhla bez komplikací s histopatologickým nálezem akutní tubulární nekrózy s vločkovitými válci charakteru myoglobinu, diabetické poškození nebylo morfologicky zřetelné. Vzhledem k tomu, že došlo k po-

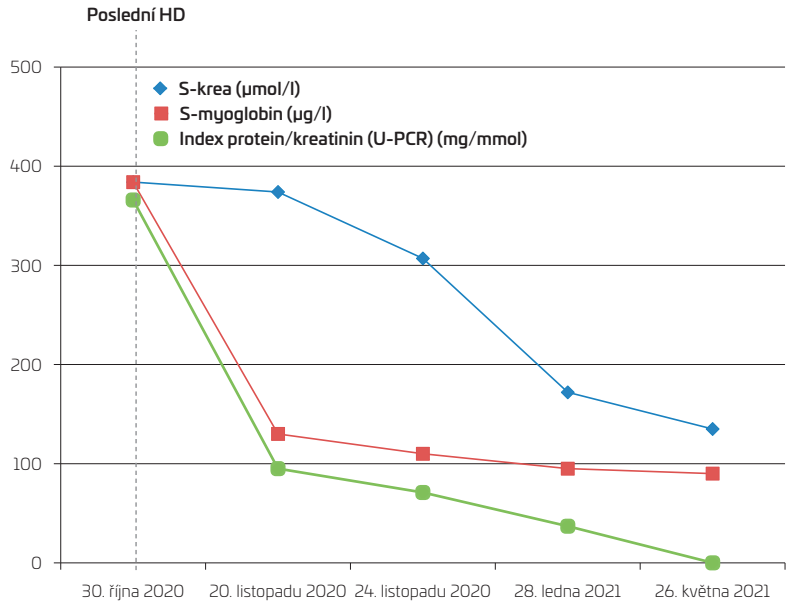
stupnému obnovení renálních funkcí a panel autoimunitních chorob byl zcela negativní, nebyla zahájena kortikoterapie.

Poslední ambulantní kontrola proběhla za sedm měsíců od prvotní hospitalizace, laboratorní výsledky ukazují přetrvávající příznivý trend se známkami přetrvávající mírné až středně těžké renální dysfunkce (s-urea 12 mmol/l, s-kreatinin 135 µmol/l), s-kreatinkináza je 1,87 µkat/l, s-myoglobin 90 µg/l, močový sediment je již zcela neaktivní (**obr. 2**).



OBR. 1 Vývoj hodnot sérového kreatininu, myoglobinu a diurézy u pacientky s AKI při rhabdomyolýze. Upozorňujeme na nezvyklou hodnotu použitou pro potřebu přehlednosti grafu, hodnoty myoglobinu v grafu odpovídají desetinásobně klasické jednotce (µg/l).

AKI – *akutní poškození ledvin;* HD – *hemodialýza;* S-krea – *sérová koncentrace kreatininu.*



OBR. 2 Vývoj hodnot sérového kreatininu, myoglobinu a poměru protein/kreatinin v moči (protein creatinine ratio, U-PCR) u stejné pacientky při sedmiměsíčním ambulantním sledování.

HD – *hemodialýza;* S-krea – *sérová koncentrace kreatininu.*

KOMENTÁŘ

Terapie statinem je již léta součástí primární prevence kardiovaskulárních onemocnění u rizikových pacientů. Naše pacientka, která v anamnéze měla diabetes mellitus a dyslipidemii, byla oprávněně považována za vysoce rizikovou stran možného rozvoje kardiovaskulárního onemocnění, proto byla správně nasazena terapie statinem a posléze navýšena dávka k dosažení cílové hodnoty LDL-cholesterolu.

Statiny mají všeobecně excelentní bezpečnostní profil, což potvrdily randomizované studie na statisícových souborech pacientů i metaanalýzy klinických studií. Zdaleka „nejznámějším" a nejobávanějším nežádoucím účinkem léčby statinem je rhabdomyolýza. Ta může mít těžkou formu charakterizovanou extrémní sérovou koncentrací svalových enzymů a myoglobinu ve spojení s akutním poškozením ledvin a s myoglobinurií. Je to závažný stav, který se naštěstí v souvislosti s léčbou statiny vyskytuje zcela ojediněle. V běžné praxi častěji zjišťujeme mírnější formu tohoto nežádoucího účinku, tzv. statinem indukovanou myozitidu, která je charakterizována jako perzistující svalové bolesti v kombinaci s alespoň desetinásobným zvýšením hodnot svalových enzymů bez poškození ledvin.[5]

Hlavním terapeutickým postupem u rhabdomyolýzy je expanze intravaskulárního objemu a odstranění základní příčiny. Měla by být zahájena včasná a agresivní objemová resuscitace zaměřená na dosažení diurézy 200–300 ml/h. V současné době neexistují žádné důkazy o tom, že vyvážené krystaloidy jsou v této indikaci lepší než fyziologický roztok, ale volíme je raději, protože fyziologický roztok může přispívat ke vzniku metabolické acidózy, a tím teoreticky ke snížení clearance myoglobinu. Zvažujeme i alkalizaci moči podáváním hydrogenuhličitanu sodného, ačkoli to není založeno na důkazech. Forsírovaná diuréza mannitolem nebo furosemidem se obecně nedoporučuje. Pokud pacient zůstane anurický nebo se u něj rozvinou jiné život ohrožující komplikace akutního poškození ledvin (acute kidney injury, AKI), měla by být zahájena terapie náhradou funkce ledvin (renal replacement therapy, RRT). Obvykle 4–20 % pacientů s AKI v důsledku rhabdomyolýzy vyžaduje RRT.[6,7]

V publikovaných velkých klinických studiích nebyl u pacientů bez přítomnosti rizikových faktorů zaznamenán výskyt rhabdomyolýzy s AKI. Mezi rizikové faktory rozvoje AKI patří konkomitantní medikace (cyklosporin, gemfibrozil, inhibitory proteázy, glukokortikoidy, niacin, makrolidová antibiotika, digoxin, antifungika, warfarin), preexistující muskulární onemocnění, hypotyreóza, akutní či chronické onemocnění ledvin, cholestatická jaterní onemocnění.[8–10]

U naší pacientky jsme neodhalili jiný rizikový faktor rhabdomyolýzy než užívání statinu a hypokalemii, která mohla však být již důsledkem akutního tubulárního poškození. Nemůžeme vyloučit genetickou predispozici nebo jiné neznámé individuální rizikové faktory.

LITERATURA

1. Grundy SM. Can statins cause chronic low-grade myopathy? Ann Intern Med 2002;137:617–618.
2. Graham DJ, Staffa JA, Shatin D, et al. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. JAMA 2004;292:2585–2590.
3. Brunham LR, Baker S, Mammen A, et al. Role of genetics in the prediction of statin-associated muscle symptoms and optimization of statin use and adherence. Cardiovasc Res 2018;114:1073–1081.
4. Mammen AL. Statin-Associated Autoimmune Myopathy. N Engl J Med 2016;374:664–669.
5. Mayer O. Je reálný důvod k obavám z bezpečnosti léčby statinem ve vysoké dávce? Med praxi 2017;14:25–27.
6. Long B, Koyfman A, Gottlieb M. An evidence-based narrative review of the emergency department evaluation and management of rhabdomyolysis. Am J Emerg Med 2019;37:518–523.
7. Esposito P, Estienne L, Serpieri N, et al. Rhabdomyolysis-associated acute kidney injury. Am J Kidney Dis 2018;71:A12–A14.
8. Norman DJ, Illingworth DR, Munson J, Hosenpud J. Myolysis and acute renal failure in a heart-transplant recipient receiving lovastatin. N Engl J Med 1988;318:46–47.
9. East C, Alivizatos PA, Grundy SM, et al. Rhabdomyolysis in patients receiving lovastatin after cardiac transplantation. N Engl J Med 1988;318:47–48.
10. Pierce LR, Wysowski DK, Gross TP. Myopathy and rhabdomyolysis associated with lovastatin-gemfibrozil combination therapy. JAMA 1990;264:71–75.

Medicína po promoci

PRÁVĚ VYCHÁZÍ NOVÉ ČÍSLO

nejvyšší tištěný náklad ze všech odborných medicínských časopisů / distribuován všem členům Společnosti všeobecného lékařství ČLS JEP / originální práce českých autorů / v každém čísle je vědomostní test odměňovaný dvěma kredity České lékařské komory

VÍCE INFORMACÍ NAJDETE NA

WWW.TRIBUNE.CZ/
PREDPLATNE