

postgraduální nefrologie

číslo 4

nezávislý informační bulletin | ročník XX | prosinec 2022

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.
Nefrologická klinika LF UK a 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 Paříková, 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 Víklík, CSc.
Klinika nefrologie TC IKEM, Praha

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

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

ČK Česká nadace
pro nemoci ledvin™
Czech Kidney Foundation



Swixx BioPharma
Modern Medicines for All

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

3 Hemodialýza zachraňuje život, ale je nefyziologická

*Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.; Ing. Petr
Moučka; doc. MUDr. Roman Šafránek, Ph.D.*

NÁZOR HOSTA

11 Močové infekce u seniorů a léčba asymptomatické bakteriurie

Doc. MUDr. Miroslava Horáčková, CSc.

15 Těhotenství u pacientek s CKD a komplikace s tím spojené z pohledu gynekologa

MUDr. Jan Dvořák

ČLÁNKY S KOMENTÁŘEM

19 Vliv hydrochlorothiazidu a metforminu na diurézu u ADPKD při podávání tolvaptanu

Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

21 Význam TMAO a CMPF u pokročilého chronického onemocnění ledvin – je to jen červené maso a ryby?

Prof. MUDr. Marta Kalousová, Ph.D.

23 Empagliflozin zpomaluje progresi renální insuficience u širokého spektra pacientů s chronickým onemocněním ledvin

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

26 Nová klasifikační kritéria pro vaskulitidy velkých cév

*MUDr. Zdenka Hrušková, Ph.D.; prof. MUDr. Romana
Ryšavá, CSc.; prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., FASN, FERA*

29 KDIGO 2022: Léčba diabetu u chronického onemocnění ledvin – doporučení pro klinickou praxi: aktualizace na základě rychle přibývajících nových důkazů

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

32 Nefrotoxicita, nebo pseudonefrotoxicita antibiotik?

Prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.

KAZUISTIKY

34 Syndrom MELAS u pacienta s terminálním selháním ledvin nejasné etiologie

*MUDr. Kamila Bednářová; MUDr. Katarína Landová;
doc. MUDr. Alena Paříková, Ph.D.*

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, Mgr. Hana Kučerová

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 © 2022 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.

Hemodialýza zachraňuje život, ale je nefyziologická

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.; Ing. Petr Moučka; doc. MUDr. Roman Šafránek, Ph.D.
Nefrologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

SOUHRN

Hemodialyzační procedura je intermitentní a eliminace katabolitů je neúplná. Přínos dialýzy je kompromisem mezi prodloužením života a komplikacemi indukovanými dialýzou.

K závažným akutním komplikacím patří intradialyzační hypotenze (IDH), která je podmíněna nerovnováhou mezi snížením intravaskulárního objemu podmíněným ultrafiltrací a kompenzačními regulačními mechanismy (zvýšení srdečního výdeje a zvýšení periferní cévní rezistence). Nepřiměřená ultrafiltrace, resp. ultrafiltrační rychlost, má i chronické důsledky ve smyslu poškození, jmenovitě poškození srdce, mozku, ledvin a dalších orgánů. Hemodynamickou stabilitu významně ovlivňuje koncentrace sodíku v dialyzačním roztoku. Pokles koncentrace sodíku v krvi během dialýzy zvyšuje riziko intradialyzační hypotenze. Naopak pokud je sodíková bilance během dialýzy pozitivní, zvyšuje se mezidialyzační hmotnostní přírůstek, ale nejen to. Celkové množství sodíku v organismu je vyšší, než bychom usuzovali z koncentrace v extracelulární tekutině, resp. v krvi. Prokázalo se, že sodík přijatý do organismu, resp. v organismu retinovaný, se ukládá v osmoticky neaktivní formě do cév, kůže a svalů, což samo o sobě má negativní dopad.

Při znalosti, že pacienti mají svůj individuální sodíkový „set-point“, tj. jejich natremie je v čase poměrně stabilní, je nyní trendem tzv. izonatremická dialýza. Při ní zůstane koncentrace sodíku v krvi stejná, avšak sodík z organismu se odstraní konvekci, resp. ultrafiltrací. Tím se umožní, aby ve tkáních deponovaný sodík byl uvolněn. Předpokladem pro snížení sodíkové zátěže organismu je snížený přívod soli v mezidialyzačním období.

Nový „sodíkový modul“ umožňuje průběžně upravovat koncentraci sodíku v dialyzačním roztoku, a tedy izonatremickou dialýzu zajistit. Tato nová technologická inovace je další z možností, kterými lze nefyziologičnost dialýzy minimálně teoreticky zmírnit.

KLÍČOVÁ SLOVA: akumulace sodíku ve tkáních - hemodialýza - hemodialyzační nestabilita - sodíkový modul - sodík v dialyzačním roztoku - ultrafiltrace - ultrafiltrační rychlost

Hemodialyzační procedura je intermitentní a eliminace katabolitů je neúplná. Retence tekutin, zejména u anurických pacientů, je nevyhnutelná a vede k převodnění, které je třeba korigovat (odstranit) během několika hodin. Terapeutické okno je úzké, neboť převodnění i hemodynamická nestabilita jsou rizikové.

Dialýza je tedy určitým kompromisem mezi velkým přínosem pro pacienta a současně tím, že v důsledku své nefyziologičnosti může vyvolat (a vyvolává) komplikace.^{1,2}

Důsledky nefyziologičnosti dialýzy jsou nejen akutní, ale i dlouhodobé. Bylo přesvědčivě dokumentováno poškození srdce („myocardial stunning“).³⁻⁵ Poprvé popsal důsledek postdialyzačního „poškození“ myokardu McIntyre. Přesvědčivě doložil, že průtok krve myokardem během

dialýzy klesá. Pokles do 30 % není významný, avšak vyšší pokles je spojen s poklesem kontraktility myokardu o více než 10 %. S rozvojem tzv. myocardial stunning jsou spojeny především velká ultrafiltrační rychlost a hypertenze (**tab. 1**).

Je tedy patrné, že čím vyšší ultrafiltrace, tím větší riziko vzniku poškození myokardu po dialýze; současně platí, že čím vyšší pokles krevního tlaku během dialýzy, tím je riziko rovněž vyšší. Přitom však míra rizika je více spojena s ultrafiltrací a pro ultrafiltraci 2 litry během dialýzy je riziko zvýšené dokonce až více než 25krát! Naopak, pokles systolického tlaku o 30 mm Hg je svým rizikem spojeným se „stunning“ myokardu srovnatelné s ultrafiltrací 1 000 ml za dialýzu. V každém případě data ukazují,

TAB. 1 Faktory spojené s rozvojem „myocardial stunning“.

Zdroj: <https://kdigo.org/conferences/bp-volume-management-in-dialysis>

Faktory spojené s rozvojem „myocardial stunning“	OR	Hodnota p
Ultrafiltrační objem během hemodialýzy 1 l	5,1	0,007
Ultrafiltrační objem během hemodialýzy 1,5 l	11,6	
Ultrafiltrační objem během hemodialýzy 2 l	26,2	
Maximální pokles STK během hemodialýzy o 10 mm Hg	1,8	0,002
Maximální pokles STK během hemodialýzy o 20 mm Hg	3,3	
Maximální pokles STK během hemodialýzy o 30 mm Hg	6,0	

STK – systolický krevní tlak.

že dialýza je vlastně kardiotoxická a že čím více je dialýza z hlediska volumových a tlakových změn nefyziologická, tím je kardiotoxicita vyšší.⁴

Nedávná konference KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) zaměřená na „dialyzační stres“ uvádí, že pacienti, u kterých během dialýzy dojde k poškození myokardu ve smyslu „stunningu“, mají v horizontu jednoho roku o 20 % vyšší mortalitu ve srovnání s pacienty, u kterých tento fenomén nenastane (viz <https://kdigo.org/conferences/bp-volume-management-in-dialysis>).

Analogicky byla doložena intradialyzační mozková hypoperfuze, dokonce i se snížením kognitivních funkcí.^{6,7} Dialyzovaní pacienti mají porušenou mozkovou autoregulaci vzhledem k cévnímu poškození, které je dáno koexistujícími nemocemi: diabetes mellitus, hypertenze, ateroskleróza, vyšší věk, zánět a cévní kalcifikace v důsledku poruchy fosfokalciového metabolismu (mediokalcinóza). Takto podmíněné cévní poškození zhoršuje schopnost regulovat cévní tonus (tzv. stiffening cév, ztráta elasticity a snížení poddajnosti). Současně dochází (může docházet) během dialýzy k depleci intravaskulární tekutiny a ke snížení osmolality plazmy, což vede k úbytku intracelulární tekutiny v buňkách centrálního nervového systému (CNS). Mozková hypoperfuze je provázána ischemií, která vede k zánětlivé a další reakci (lokální acidóza, tvorba volných kyslíkových radikálů, aktivace katabolických enzymů, s vyústěním do buněčného poškození až buněčné smrti).⁸

Ischemické důsledky postihují i další orgány (střevo, ledviny a další). V současné době jsou tyto důsledky shrnovány pod širší pojem (zahrnující více mechanismů než jen ty, které jsou podmíněny hemodynamickou nestabilitou) dialýzou indukovaný stres (dialysis induced stress).⁹

Převodnění: role vody i sodíku

Převodnění je obvykle spojeno se zvýšením krevního tlaku. Hypertenze (napsáno zjednodušeně) je dána expanzí extracelulární tekutiny a ztrátou elasticity tepen („stiffening“) podmíněnou zejména poruchou fosfokalciového metabolismu.

V současné době, kdy dialyzovaní pacienti jsou vyššího věku a mají četné komorbidity, je často nutné k léčbě hypertenze použít farmaka, antihypertenziva. Ta jsou však nekompletním, a někdy i nefunkčním řešením. V první řadě musí být normalizován intravaskulární objem tekutin, resp. nesmí trvat převodnění.

Ultrafiltrace při hemodialýze (stejně tak jako při online hemodiafiltraci) může odstranit tekutiny, avšak normalizace krevního tlaku nastává až po delším čase (několik týdnů), tato skutečnost se označuje jako „lag-period“¹⁰ a je důležité ji v kontextu o současných znalostech sodíkové homeostázy znovu připomenout. Podmínkou normalizace krevního tlaku je totiž úprava nejen nadměrného množství tekutin, ale i úprava, resp. odstranění retinovaného sodíku. V praxi nás tedy nesmí mást, že sice snižujeme hyperhydrataci, ale vysoký krevní tlak nadále po určitou dobu zůstává. V tom případě je nutné se cíleně na sodík zaměřit.

Dialyzovaným pacientům často připomínáme nutnost omezení tekutin. Pokud však současně nevysvětlíme nutnost omezit/vynechat přívod soli ve stravě, je naše doporučení neúčinné.¹¹ Pacient má při pokračujícím příjmu soli (a omezeném množství tekutin) extrémní žízeň a naši radu, resp. náš požadavek restrikce tekutin nemůže splnit. Víme, že doporučené maximální množství soli přijaté potravou je 5 gramů, tj. 2 gramy sodíku (85 mmol/l) za den.

Ultrafiltrace při hemodialýze

Jak uvedeno, dialýza je prakticky vždy spojena s potřebou odstranění tekutin, tedy s ultrafiltrací. Je však časté, že ultrafiltrace není ideální. Buď je příliš nízká, a potom přetrvává převodnění a jeho důsledky, nebo je naopak příliš vysoká. Hlavním důsledkem příliš vysoké ultrafiltrace (resp. ultrafiltrační rychlosti) je hemodynamická nestabilita (**obr. 1**).

Podle (starší) literatury postihuje až 20–30 % hemodialyzačních procedur. Dominujícím, ale nikoliv jediným důsledkem je symptomatická hypotenze (viz dále). Reálný skutečný počet je na našich pracovištích jistě nižší, přesná data ale nemáme. Sars a van der Sande uvádějí v práci z roku 2020 incidenci 10–12 % hemodialyzačních

procedur,¹² dokument konference KDIGO z téhož roku udává výskyt mezi 15 a 50 % a doplňuje, že daný rozptyl je podmíněn i rozdílnou definicí.¹³

Důležitým faktorem, který sám o sobě zasahuje proti intravaskulární hypovolemii, je zpětné doplňování tekutin během ultrafiltrace (tzv. refill). Hlavní hnací silou pro refill je hydrostatický tlak v intersticiu. Čím více je pacient převodněn, tím je tento tlak větší a tím snáze přestupuje tekutina z intersticia do cév. Na tomto principu jsou založeny tzv. ultrafiltrační profily. Refill je však podmíněn i koncentrací bílkovin (albuminu) v krvi, při hypoalbuminemii (malnutrici) je refill malý, pokud vůbec nastává. To jsou ty situace, kdy pacient má při ultrafiltraci hypotenzi, ale otoky dolních končetin nadále zůstávají. Další velmi důležitou okolností je sodíkový gradient mezi plazmatickou tekutinou a dialyzačním roztokem. Koncentrace sodíku v dialyzátu, které jsou nižší než koncentrace v krvi, způsobí mechanismem difuze (přechod sodíku z krve po koncentračním spádu do dialyzátu) hyponatremii. Pak chybí další hnací síla pro zpětné doplnění tekutin z intersticia do cév. Výslednou hemodynamickou situaci ovlivní i léky, zejména s antihypertenzním účinkem (jejich podání při převodnění je často neúčinné, a naopak, účinek se plně projeví při odstranění retinované tekutiny).¹⁴ K hemodynamické nestabilitě přispívá i anémie, malnutrice (hypalbuminemie, zejména spojená se zánětem) a pochopitelně zásadní důležitost má koncentrace sodíku v krvi i dialyzátu.

Ultrafiltrační rychlost (UFR) a ultrafiltrace není totéž. Dané množství tekutin lze odstranit i s menší ultrafiltrační rychlostí, pokud se zkrátí mezidialyzační interval či prodlouží délka dialyzační procedury. Pro praxi je užitečné vědět, že pokud ultrafiltrační rychlost převyší 10 ml/kg/h, významně se zhoršuje prognóza pacienta (při UFR nad 13 ml/kg/h až o téměř 60 %).¹⁵

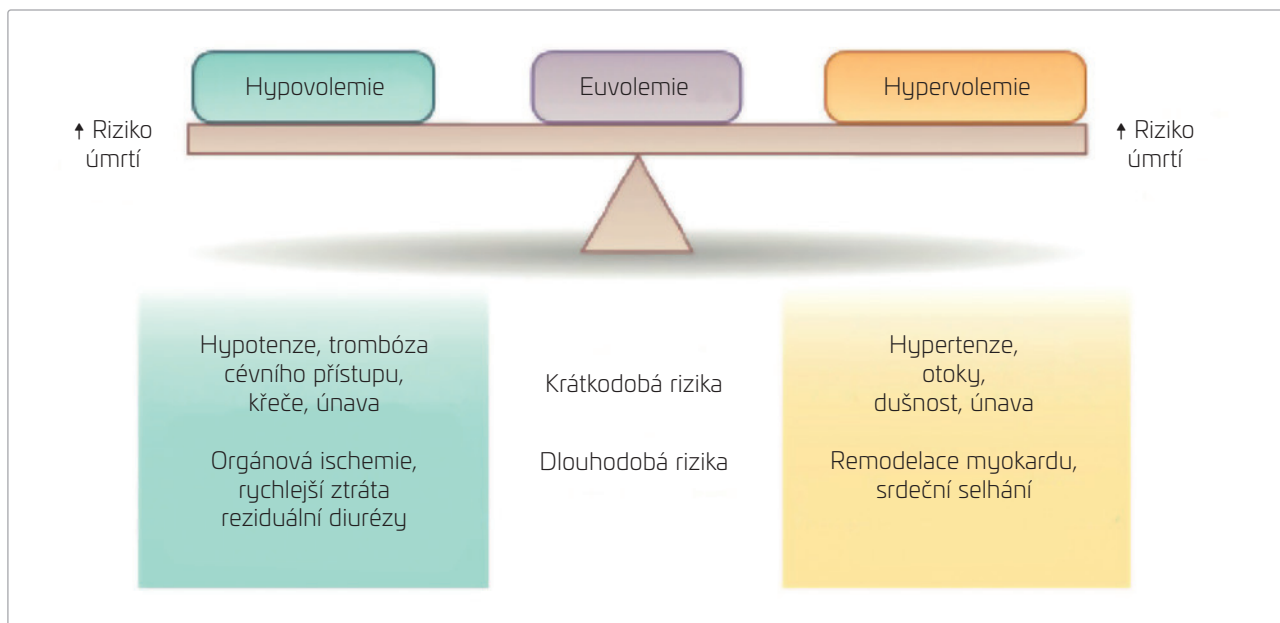
Hypotenze během dialýzy

Hypotenze během dialýzy, resp. intradialyzační hypotenze (IDH) je podle guidelines KDIGO z roku 2005, citovaných v dokumentu KDIGO z roku 2020,¹³ definována jako pokles systolického tlaku o 20 a více mm Hg nebo jako pokles středního krevního tlaku o 10 a více mm Hg spolu se symptomy (křeče, bolesti hlavy, světloplachost, zvracení nebo bolesti na hrudi či nutnost intervence – tj. redukce ultrafiltrace nebo doplnění tekutin).

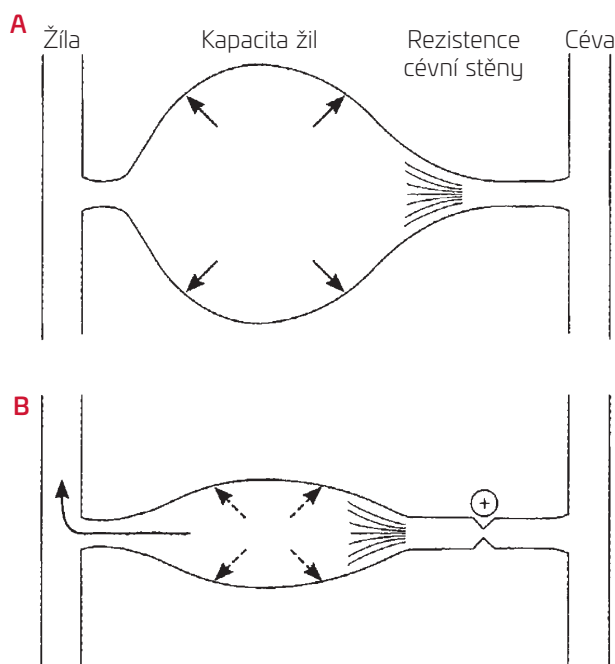
Situace je však komplikována existencí dalších definic IDH. K nim patří například jakýkoliv pokles systolického krevního tlaku, který vyžaduje intervenci typu doplnění tekutin, případně koncentrovaného NaCl, zpomalení či přerušení ultrafiltrace nebo zpomalení otáček krevní pumpy. Další definice definuje konkrétní pokles krevního tlaku, přitom tento pokles může být různý, o 20 či 30 či 40 mm Hg. Důležitá definice se opírá o nejnížší naměřenou hodnotu systolického tlaku během hemodialýzy, opět i zde je hranice různá (90, 95 či 100 mm Hg). Je doložen minimální systolický krevní tlak nižší než 90 mm Hg, u pacientů s predialyzačním krevním tlakem vyšším než 160 mm Hg je spojen se zvýšenou mortalitou.¹³

Právě spojení mezi rizikem mortality a hodnotou nejnížšího systolického TK během HD méně než 90 mm Hg vedlo k nově navržené definici dle KDIGO:¹³ jakýkoliv pokles systolického krevního tlaku nebo nejnížší systolický krevní tlak méně než 90 mm Hg má vést k opakování měření krevního tlaku a přehodnocení „managementu“ ultrafiltrace, resp. stanovené „suché“ hmotnosti pacienta.

V multicentrické americké studii s více než 4 300 pacienty, u kterých v době sledování bylo provedeno více než 785 tisíc dialyzačních procedur, bylo dokumentováno důležité spojení času (doby), ve kterém během hemodialýzy nastane hypotenze s klinickými parametry, a morta-



OBR. 1. Problémy spojené s hypovolemií a hypervolemií u dialyzovaných pacientů.
Zdroj: <https://kdigo.org/conferences/bp-volume-management-in-dialysis>.



OBŘ. 2 DeJager-Krogh reflex. Podle ¹⁶.

A – Žilní tonus je nízký a venózní náplň je vysoká.

B – Žilní tonus se zvýšil, krev je mobilizována směrem k srdci.

litou. Za „časný“ nástup hypotenze byl považován vznik IDH v první polovině dialýzy. Ve srovnání s výskytem IDH v druhé polovině dialýzy byl významně víc rizikový z hlediska dlouhodobých důsledků.¹⁷

Hypotenze při dialýze je spojena s akutními, ale i následnými komplikacemi (vyšší riziko trombózy arteriovenózní fistule, vyšší riziko mezenterické ischemie, ischemizace orgánů (srdce, mozek, ledviny – rychlejší ztráta reziduální diurézy), akutní a později i chronické kardiovaskulární komplikace, vyšší počet hospitalizací, riziko úmrtí).

Je velmi důležité, abychom intradialyzační hypotenzi předcházeli. Dříve oblíbené „profilování koncentrace sodíku v dialyzačním roztoku“ je ze současného pohledu rizikové, neboť obvykle vede k pozitivní sodíkové bilanci, resp. nikdy nemáme jistotu, že zprvu dodaný sodík bude v dalším čase skutečně všechen odstraněn. Zkušenosti ukazují, že profilování koncentrace sodíku sice zlepší hemodynamickou toleranci procedury jako takové, ale o 36 % zvýší riziko celkové mortality a o 34 % riziko úmrtí z kardiovaskulárních příčin. Přibližně o jednu pětinu se zvýší i riziko nefatálních kardiovaskulárních příhod. Současně zvýší krevní tlak i mezidialyzační přírůstky neboli zvýší pravděpodobnost intradialyzační hypotenze při dalších mimotělních eliminačních procedurách. V současné době se profilování sodíku nedoporučuje.¹³

Jak již bylo výše uvedeno, vznik IDH však závisí nejen na velikosti ultrafiltrace, ale i na individuálních kompenzatorních mechanismech, které se fyziologicky aktivují při poklesu intravaskulárního objemu. Vlastní ultrafiltraci částečně kompenzuje zpětné doplňování tekutiny z intersticia do cév (tzv. refill).

Ke kompenzatorním mechanismům na pokles intravaskulárního objemu (který je výslednicí mezi ultrafiltrací a zpětným doplňováním tekutin z intersticia do cévního řečiště) patří především zvýšení periferní cévní rezistence, aktivace žilního návratu (Jager fenomén)¹⁶ (obr. 2) a zvýšení srdečního výdeje. Srdeční výdej se zvyšuje dvojnásobným mechanismem: zvýšením srdeční kontrakility a zvýšením srdeční frekvence.

Pokud jsou kompenzatorní mechanismy dysfunkční, intradialyzační hypotenze vznikne snáze. Víme, že srdeční výdej je u mnoha dialyzovaných pacientů snížen, že ejekční frakce je nízká a nelze ji automaticky zvýšit. Mnoho pacientů užívá betablokátory a pak zvýšení srdeční frekvence nenastane. Dialyzovaní pacienti mají i autonomní neuropatii, která rovněž kardiovaskulární kompenzatorní možnosti snižuje. Cévní rezistence při arterioskleróze klesne jen obtížně, cévy mají malou elasticitu. Antihypertenziva působící na cévní rezistenci (například blokátory kalciového kanálu) tuto odpověď zablokují.

Jak již bylo uvedeno, zásadní význam pro vznik hemodynamické nestability a IDH má příliš velká ultrafiltrační rychlost, která převyší regulační možnosti organismu. Pak je nutno ultrafiltrační rychlost snížit. K tomu jsou dvě možnosti, které lze kombinovat: prodloužení dialýzy a/nebo zvýšení počtu dialýz v týdnu (obě znamenají prodloužení týdenní doby dialýzy). Ještě důležitější je potřebě vysoké ultrafiltrace předcházet. K tomu je třeba omezení příjmu sodíku (a vody).

Trojkompartmentový model rozložení sodíku v organismu

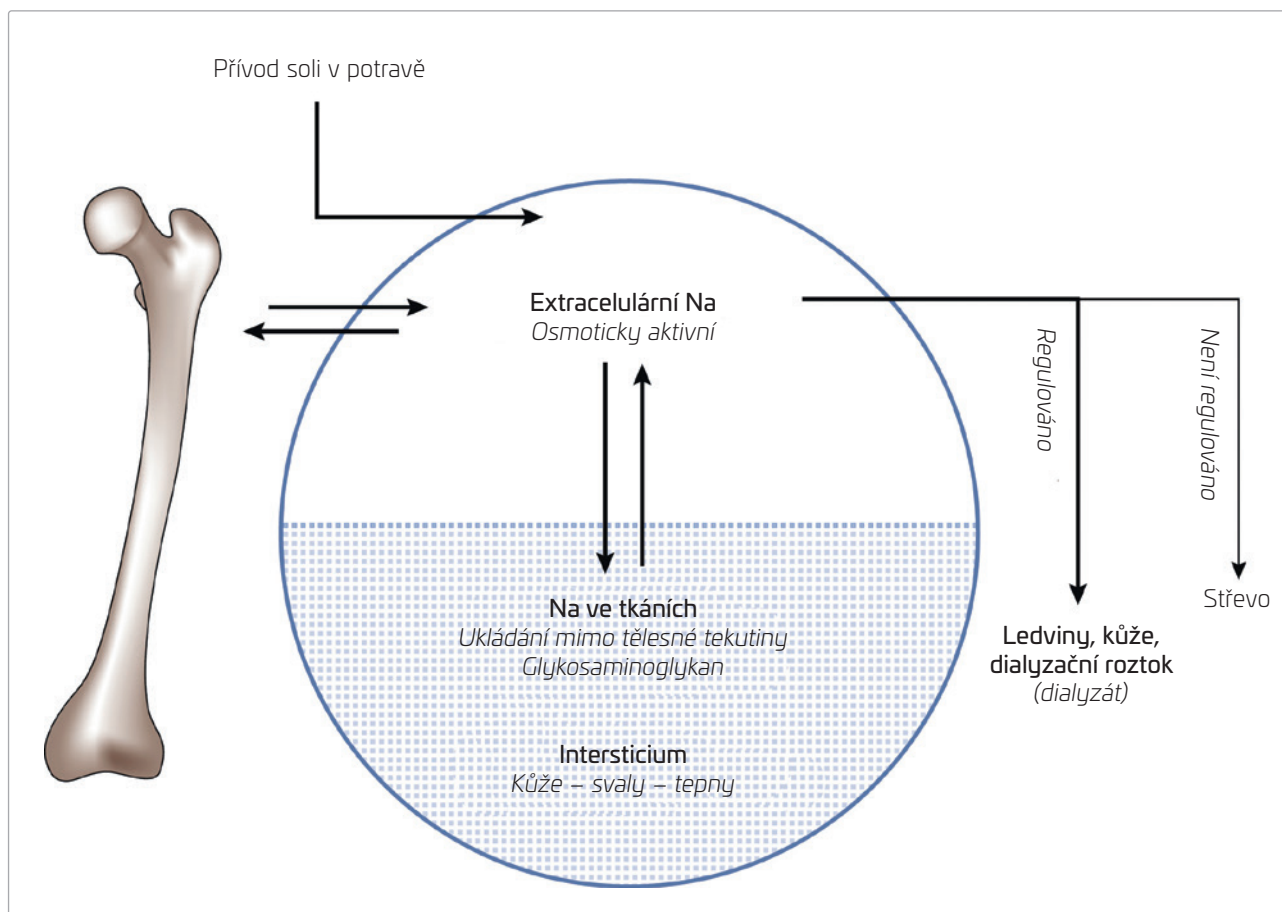
Klasické rozložení sodíku v organismu uvádí dva kompartmenty: intracelulární a extracelulární, kdy extracelulární je totožný s intersticiálním plus intravaskulárním. Extracelulárně lokalizovaný sodík je osmoticky aktivní. Intravaskulární a intersticiální koncentrace sodíku jsou za rovnovážných podmínek shodné. Během hemodialýzy se však v závislosti na koncentraci sodíku v dialyzátu mění koncentrace sodíku v krvi (v intravaskulárním prostoru), a až následně se mění koncentrace v intersticiální tekutině (se zpožděním).

V současnosti je však přesvědčivě doložena existence dalšího sodíkového kompartmentu (obr. 3).¹⁸

Osmoticky aktivní sodík ovlivňuje hemodynamiku a tonicitu. S osmoticky aktivním sodíkem je velmi těsně spojeno množství extracelulární tekutiny, srdeční výdej, krevní tlak i tkáňová perfuze; tonicita podmiňuje distribuci vody a objem vody v těle.

Osmoticky aktivní sodík je rozložen v extracelulárním prostoru (ECT), tedy nejen v intersticiu, ale i intravaskulárně. Při onemocnění/selhání ledvin dochází vlivem sodíku a tekutin k expanzi ECT, tj. k převodnění s následným přetížením kardiovaskulárního systému.

Sodík deponovaný ve tkáních (= ve třetím prostoru) je osmoticky neaktivní. Preferenční lokalizací, jak ukázaly studie se značeným izotopem (²³Na⁺) při vyšetření



OBR. 3 Rozložení sodíku v organismu. Podle ¹⁸.

magnetickou rezonancí, jsou kůže (zde se sodík ukládá pod keratinovou vrstvu), svaly a cévy (zde je preferenčně uložen v endoteliální výstelce). Sodík navázaný na glykosaminy, proteoglykany či adsorbované plazmatické proteiny pokrývající vnitřní výstelku cév působí významné poškození funkce endotelu i cévní stěny.

Se znalostí fenoménu „sodíkový set-point“ (viz dále) nepřekvapí, že pozitivní sodíková bilance nezmění natremii, ale změní (zvýší) hlavně obsah sodíku v uvedených tkáních. Tkáňová depozita sodíku jsou vyšší nejen u pacientů s CKD a terminálním stadiem selhání ledvin (ESRD), ale i u diabetiků a pacientů s jinými onemocněními. Byť je tento sodík osmoticky neaktivní, má stále aktivitu biologickou, mimo jiné zhoršuje průběh daných onemocnění (viz dále).

Akumulace sodíku ve tkáních byla měřena magnetickou rezonancí s využitím značeného sodíku ($^{23}\text{Na}^+$ -MR). Vzhledem k tomu, že měření sodíku bylo při dané metodice spíše podhodnoceno, udávají autoři výsledek v arbitrárních jednotkách.¹⁹ Zajímavé je zjištění, že po úspěšné transplantaci se sodík z tkání uvolní.²⁰

Důsledky akumulace sodíku ve tkáních

Byla dokonce dokumentována souvislost mezi obsahem sodíku v kůži a hypertrofií levé komory, a to nezávisle na hydrataci či na krevním tlaku.²¹ Dále bylo doloženo,

že hemodialyzovaní pacienti s kardiovaskulárním onemocněním mají vyšší obsah sodíku v tkáních ve srovnání s pacienty bez kardiovaskulárního poškození.¹⁹ V této zcela recentní studii měli hemodialyzovaní pacienti s předchozí kardiovaskulární komplikací vyšší obsah sodíku v kůži (30,2 vs. 21,7 arbitrárních jednotek oproti dialyzovaným pacientům bez předchozí KV komplikace), analogicky, byť s menším rozdílem, byl i vyšší obsah sodíku ve svalové tkáni (24,7 vs. 21,5 arbitrárních jednotek), přitom hydratace, resp. převodnění (měřeno biospektroskopií) byly srovnatelné. Všichni pacienti byli ve věku nad 50 let a byli dialyzováni déle než šest měsíců.

Studií o orgánových a dalších dopadech osmoticky neaktivního, ale přesto v organismu retinovaného sodíku je zatím poměrně málo. Je však doloženo, že osmoticky neaktivní sodík přispívá ke svalovému úbytku a slabosti, k remodelaci srdce i cév, k inzulinové rezistenci; zvyšuje zánět (inflamaci), lymfangiogenezi, poškození CNS, plic a dalších orgánů a vyvolává lokální (nikoliv systémovou) hypertonicitu.¹⁹

Určitou (vizionářskou) predikci tkáňového ukládání sodíku uvedl již Charra v roce 1998, kdy vysvětloval tzv. lag-fenomén neboli zpožděnou úpravu hypertenze po úpravě hyperhydratace a dosažení suché váhy tím, že musí být uvolněn i „water-free“ sodík v hladké cévní svalovině, což může trvat i několik měsíců.¹⁰

Salerno a spol.²² studovali 52 dialyzovaných pacientů, u kterých stanovili obsah sodíku v kůži (Na^+ -MR).²³ Ukázali, že stoupající obsah Na v kůži je spojen s kratší dobou přežívání (nejen úmrtí, ale i významná KV příhoda); čtvrtý kvartil (rozdělení podle koncentrace sodíku v kůži) má čtyřikrát vyšší mortalitu. Multivariantní regresní model ukázal, že obsah sodíku v kůži závisí na obsahu sodíku v dialyzátu a je zvýšen i při městnavém srdečním selhání a nízké koncentraci albuminu v krvi.

Je třeba doplnit, že byl popsán i negativní metabolický a zánětlivý důsledek akumulace sodíku ve tkáních dialyzovaných pacientů.⁹

Sodík v dialyzačním roztoku

Koncentrace sodíku v dialyzátu, resp. v dialyzačním roztoku, je opakovaně a velmi široce diskutována od počátku dialyzačního léčení. V dobách, kdy délka dialýzy byla 8–12 hodin, byla koncentrace sodíku v dialyzačním roztoku celkem uniformně kolem 130 mmol/l. Zkrácení dialýzy na čtyři hodiny však významně ovlivnilo ultrafiltrační rychlost, která se nutně zvýšila. S vyšší ultrafiltrační rychlostí, navíc u pacientů s kardiovaskulárními a dalšími komplikacemi, se zákonitě často objevila hemodynamická nestabilita.

Zatímco v osmdesátých letech minulého století byla obvyklá koncentrace sodíku v dialyzátu 134–136 mmol/l, před koncem století to bylo již 138–140 mmol/l. V roce 2010 se koncentrace sodíku v dialyzačním roztoku pohybovala mezi 136 až 149 mmol/l, optimální koncentrace nebyla známa, avšak vědělo se, že terapeutické okno mezi převodněním spojeným s akumulací sodíku a riziko intradialyzační hypotenze při příliš velkém/rychlém odstranění sodíku z organismu je poměrně úzké. Medián byl 140 mmol sodíku v jednom litru dialyzátu, resp. dialyzačního roztoku (obr. 4).²³

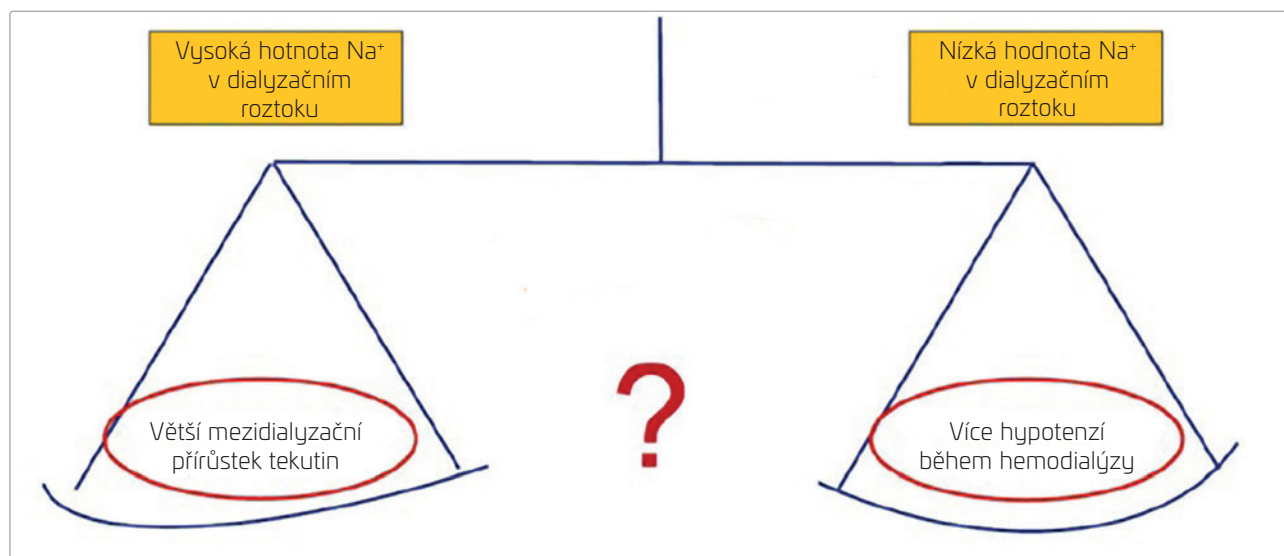
Před šesti lety byla publikována metaanalýza 23 studií s více než 76 tisíci pacientů, které srovnávaly různé kon-

centrace sodíku v dialyzačním roztoku.²⁴ Jen tři studie sledovaly mortalitu a všechny tři byly observační. Riziko úmrtí bylo větší při větším sodíkovém gradientu. Pacienti léčení s použitím vyšších koncentrací sodíku měli vyšší mezidialyzační hmotnostní přírůstek, některé studie s použitím nižších koncentrací sodíku referovaly více intradialyzačních hypotenzí. Víme tedy, že podstatným cílem je volit takovou koncentraci sodíku (obr. 4), která by sodíkový gradient (viz níže) co nejvíce minimalizovala. Z tohoto pohledu by ideální koncentrace sodíku měla být shodná jako koncentrace v krvi, taková dialýza by byla izotonická.

Důležitým pojmem je sodíkový „set point“: koncentrace sodíku v séru je u každého pacienta stabilní, a to bez ohledu na koncentraci sodíku v dialyzátu. Tj. pozitivní bilance Na během HD nevede ke zvýšení natremie. Mezi pacienty se však koncentrace sodíku ve smyslu „set-point“ individuálně liší.²⁵

Dalším důležitým pojmem je sodíkový gradient. Je definován jako rozdíl mezi koncentrací sodíku v krvi a koncentrací sodíku v dialyzačním roztoku. Zvýšení gradientu o 1 mmol/l zvyšuje o třetinu mezidialyzační hmotnostní přírůstek s potřebou ultrafiltrační rychlosti vyšší než 10 ml/kg/h, přitom je doloženo, že tato rychlost je již prognosticky nepříznivá. Je žádoucí, aby sodíkový gradient byl s využitím technických možností minimalizován, avšak současně aby byla zajištěna eliminace sodíku z organismu (ta je dominantně pak zajištěna konvekcí, ultrafiltrací). Bylo doloženo, že aktivní kontrola sodíku v dialyzátu (s využitím zpětné vazby, viz dále) snižuje sodíkový gradient.²⁶

Hlavní cíl izonatremické/izotonické HD je stabilní buněčná hydratace. Při hyponatremii (hypotonii) se buňky naplní vodou (snaha po dosažení identické osmolality v celém organismu), při hypernatremii se buňky „dehydratují“. Obojí je provázáno klinickými komplikacemi.



OBŘ. 4 Volba koncentrace sodíku v dialyzačním roztoku – možné komplikace.
Zdroj: <https://kdigo.org/conferences/bp-volume-management-in-dialysis>.



OBR. 5 Ilustrativní obrazovka – sodíkový modul v pasivním zapojení.

Požadavek na stabilní buněčnou hydrataci během hemodialýzy je tedy požadavkem zásadním. Technické možnosti současných dialyzačních přístrojů nabízejí v tomto směru řešení. Pro správné stanovení koncentrace sodíku směřující k zachování izotonicity (izonatremie) jsou k dispozici dvě technické možnosti: (i) stanovení Na^+ v laboratoři, (ii) odvození od konduktivity. Obě možnosti zajistí izotermickou hemodialýzu, avšak obě jinou.²⁷

Sodíkový modul

Jak vyplývá z dosavadního rozboru, snad nejlepší cestou k eliminaci zátěže organismu sodíkem by byla dialýza s neutrálním (nulovým) rozdílem mezi koncentrací sodíku v krvi a v roztoku. Nadbytečný sodík by se odstranil konvekci a žádný sodík z dialyzátu by nebyl dodán, sodíková bilance procedury by byla negativní. K udržení set pointu by se sodík uvolňoval v mezidobí do intersticiální tekutiny, avšak aby byla tato strategie opravdu účinná, je třeba, aby pacient byl srozuměn s nízkosodíkovou dietou (max. 2 gramy sodíku, tj. 5 gramů NaCl) a dodržoval ji.

Nové technické možnosti umožňují, aby dialýza byla izotonická. Během takovéto hemodialýzy je udržena stabilní koncentrace sodíku v krvi, a je tedy zachován „set point“ (který je při všech jiných postupech vlivem dialyzační procedury narušen). Současná aplikace opěrných bodů v sodíkovém dialyzačním managementu („Na handling“) zahrnuje tři na sebe navazující body.²⁸ Patří k nim: (i) ochrana reziduální funkce ledvin plus případně diuretika a souběžně dodržování neslané diety, (ii) optimalizace léčebného schématu (čas/délka dialýzy, frekvence, technické provedení) a (iii) automatizovaná a kontrolovaná sodíková bilance pomocí „sodíkového modulu“ (který je součástí dialyzačních přístrojů, konkrétně přístrojů 6008, firma Fresenius) (obr. 5).

Je inspirující vidět vizionářské přístupy, zejména pokud se naplní. Vidáme je pochopitelně i v dialyzační nefrologii.

Výše byla uvedena hypotéza Charry¹⁰ ohledně akumulace sodíku v cévách, a to v souvislosti s důležitou klinickou okolností (lag-time). Jen o sedm let později, v roce 2005, předpovídal Locatelli, že v budoucnu dosáhneme kardiovaskulární stability během hemodialýzy tím, že předepsaná koncentrace sodíku v dialyzačním roztoku bude taková, aby vstupní a a postdialyzační koncentrace sodíku zůstala stejná (a odstranění sodíku z organismu se bude dít konvekci, resp. ultrafiltrací).²⁹ V tomto roce již byla k dispozici stále dosud užívaná a stále moderní technická vylepšení: měření konduktivity („ionic dialyzance“) a online měření dialyzační dávky, online měření recirkulace v cévním přístupu s využitím termodilučního principu, izotermická dialýza, monitorování změn relativního objemu krve během dialýzy. Na splnění své vize si však autor musel počkat prakticky více než 15 let. Podobným způsobem uvažovali i Covic a spol. o osm let později. Myšlenku sodíkové řízené bilance s využitím biofeedback principu v té době však považovali za „fatu morgánu“.

Individualizace a biofeedback řízení koncentrace sodíku v dialyzačním roztoku není dnes hůdkou budoucnosti. Systém monitoruje koncentraci sodíku v dialyzátu (s využitím konduktivity) a souběžně stanovuje koncentraci sodíku v krvi. Při „pasivním“ zapojení se nastavená koncentrace sodíku v dialyzátu nemění, zůstává konstantní. Je však načtena sodíková bilance během dialýzy (odstraněné celkové množství NaCl v gramech, s rozlišením celkového odstraněného množství a množství odstraněného difúzí). Množství odstraněné difúze může být záporné (tj. difúzní bilance procedury je pozitivní), pokud je koncentrace sodíku v krvi nižší než koncentrace v dialyzátu. Množství odstraněného sodíku tak mimo jiné závisí na sodíkovém gradientu a také na ultrafiltraci. Při aktivním zapojení se koncentrace sodíku v dialyzačním roztoku průběžně upravuje podle námi zadaných podmínek. Pokud je požadavkem provést izonatremickou hemodialýzu či

hemodiafiltraci, průběžně se mění koncentrace sodíku v dialyzačním roztoku tak, aby kopírovala sodík v krvi. Tímto způsobem se zcela minimalizuje sodíkový gradient.

Je třeba doplnit, že systém je vyvinut, je k dispozici (i u nás) a je funkční, ale skutečný přínos pro praxi, pro

(další) zlepšení péče o pacienty je dosud pouze teoretický, byť teoretický podklad je robustní. Na definitivní „tvrdá data“ si ještě budeme muset počkat.³¹ Přesto však současné podklady mohou být pro praxi využity. K ulehčení této možnosti by tento článek snad mohl přispět.

LITERATURA

- Kjellstrand CM, Evans RL, Petersen RJ, et al. The “unphysiology” of dialysis: a major cause of dialysis side effects? *Kidney Int Suppl* 1975;(2):30–34.
- Kim GH. Dialysis unphysiology and sodium balance. *Electrolyte Blood Press* 2009;7:31–37.
- Burton JO, Jefferies HJ, Selby NM, et al. Hemodialysis-induced cardiac injury: determinants and associated outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:914–920.
- McIntyre CW. Haemodialysis-induced myocardial stunning in chronic kidney disease – a new aspect of cardiovascular disease. *Blood Purif* 2010;29:105–110.
- Huang SH, Crowley LE, Jefferies HJ, et al. The impact of hemodialysis on segmental and global longitudinal myocardial strain. *Can J Cardiol* 2014;30:1422–1428.
- McIntyre CW, Goldsmith DJ. Ischemic brain injury in hemodialysis patients: which is more dangerous, hypertension or intradialytic hypotension? *Kidney Int* 2015;87:1109–1115.
- Eldehni MT, Odudu A, McIntyre CW. Brain white matter microstructure in end-stage kidney disease, cognitive impairment, and circulatory stress. *Hemodial Int* 2019;23:356–365.
- Wolfgram DF. Intradialytic Cerebral Hypoperfusion as Mechanism for Cognitive Impairment in Patients on Hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2019;30:2052–2058.
- Canaud B, Stephens MP, Nikam M, et al. Multitargeted interventions to reduce dialysis-induced systemic stress. *Clin Kidney J* 2021;14(Suppl 4):i72–i84.
- Charra B, Bergström J, Scribner BH. Blood pressure control in dialysis patients: importance of the lag phenomenon. *Am J Kidney Dis* 1998;32:720–724.
- Thomson CR. Advising dialysis patients to restrict fluid intake without restricting sodium intake is not based on evidence and is a waste of time. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:1538–1542.
- Sars B, van der Sande FM, Kooman JP. Intradialytic Hypotension: Mechanisms and Outcome. *Blood Purif* 2020;49:158–167.
- Flythe JE, Chang TI, Gallagher MP, et al. Blood pressure and volume management in dialysis: conclusion from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) controversies conference. *Kidney Int* 2020;97:861–876.
- Chang TI. Impact of drugs on intradialytic hypotension: Antihypertensives and vasoconstrictors. *Semin Dial* 2017;30:532–536.
- Flythe JE, Kimmel SE, Brunelli SM. Rapid fluid removal during dialysis is associated with cardiovascular morbidity and mortality. *Kidney Int* 2011;79:250–257.
- Daugirdas T. Dialysis hypotension. A hemodynamic analysis. Editorial review. *Kidney Int* 1991;39:233–246.
- Keane DF, Raimann JG, Zhang H, et al. The time of onset of intradialytic hypotension during a hemodialysis session associates with clinical parameters and mortality. *Kidney Int* 2021;99:1408–1417.
- Canaud B, Kooman J, Selby NM, et al. Sodium and water handling during hemodialysis: new pathophysiologic insights and management approaches for improving outcomes in end-stage kidney disease. *Kidney Int* 2019;95:296–309.
- Friedrich AC, Linz P, Nagel AM, et al. Hemodialysis Patients with Cardiovascular Disease Reveal Increased Tissue Na⁺ Deposition. *Kidney Blood Press Res* 2022;47:185–193.
- Dahlmann A, Linz P, Zucker I, et al. Reduction of Tissue Na⁺ Accumulation After Renal Transplantation. *Kidney Int Rep* 2021;6:2338–2347.
- Schneider MP, Raff U, Kopp C, et al. Skin Sodium Concentration Correlates with Left Ventricular Hypertrophy in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:1867–1876.
- Salerno FR, Akbari A, Lemoine S. Outcomes and predictors of skin sodium concentration in dialysis patients. *Clin Kidney J* 2022;15:1129–1136.
- Flythe JE, McCausland FR. Dialysate Sodium: Rationale for Evolution over Time. *Semin Dial* 2017 Mar; 30:99–111.
- Basile C, Pisano A, Lisi P, et al. High versus low dialysate sodium concentration in chronic haemodialysis patients: a systematic review of 23 studies. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31:548–563.
- Trinh E, Weber C. The Dialysis Sodium Gradient: A Modifiable Risk Factor for Fluid Overload. *Nephron Extra* 2017;7:10–17.
- Ságová M, Wojke R, Maierhofer A, et al. Automated individualization of dialysate sodium concentration reduces intradialytic plasma sodium changes in hemodialysis. *Artif Organs* 2019;43:1002–1013.
- Gaillard F, Petitclerc T. From Isonatric to Isotonic Hemodialysis. *Blood Purif* 2018;46:77–80.
- Canaud B, Morena-Carrere M, Leray-Moragues H, et al. Fluid Overload and Tissue Sodium Accumulation as Main Drivers of Protein Energy Malnutrition in Dialysis Patients. *Nutrients* 2022;14:4489.
- Locatelli F, Buoncrisiani U, Canaud B, et al. Haemodialysis with on-line monitoring equipment: tools or toys? *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:22–33.
- Covic A, Voroncanu L. Dialysis fata morgana: can we finally successfully tackle intradialysis hypotension with plasma sodium biofeedback system? *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:250–253.
- Petitclerc T, Mercadal L. Automated adjustment of dialysate sodium by the hemodialysis monitor: Rationale, implementation, and clinical benefits. *Semin Dial* 2022 Dec 2. Epub ahead of print.

Močové infekce u seniorů a léčba asymptomatické bakteriurie

Doc. MUDr. Miroslava Horáková, CSc.
Interní klinika 2. LF UK a FN v Motole, Praha

SOUHRN

Tento článek je zaměřen na definici asymptomatické bakteriurie (ABU) a jsou diskutovány situace, ve kterých je plně indikována antibiotická terapie ABU a kdy je naopak tato léčba nevhodná. Je také diskutován přístup k diagnostice a léčbě infekce močového traktu (IMT) se zaměřením na rozpoznání klinických situací, ve kterých seniori profitují z antibiotické léčby a kdy nikoli. Jsou uvedeny principy antimikrobiální léčby IMT u seniorů.

KLÍČOVÁ SLOVA: asymptomatická bakteriurie – infekce močového traktu – seniorský věk

Infekce močového traktu je významnou příčinou morbidity seniorů, avšak předepisování antibiotik pro klinické obtíže, které nejsou specifické pro IMT, pouze na podkladě močového nálezu, je nevhodné a je příčinou stupňujícího se problému rezistence bakteriálních kmenů vůči antibiotikům. U mladších jedinců je klinická symptomatologie IMT typická a diagnóza většinou nečiní obtíže. Jinak je tomu u seniorů, zejména těch, kteří jsou klienty ústavů sociální péče. Symptomatologie IMT u nich bývá nespecifická a interpretaci může modifikovat výchozí kognitivní porucha, která omezuje odebrání anamnézy. Správné stanovení diagnózy IMT ztěžují u seniorů i) špatně definovaná klinická diagnostická kritéria; ii) spoléhání se na laboratorní kritéria IMT; iii) omezené pokyny pro použití a interpretaci diagnostických testů a iv) obtížné odlišení ABU od IMT. Tyto faktory vedou k „alibistickému“ podávání empirické antibiotické terapie (ABT) v nejistých případech a k nadměrnému užívání antibiotik, jež zhoršuje problém rezistence mikrobu na antibiotika a zvyšuje riziko poruchy střevního a močového mikrobiomu rezultující do dysmikrobiálních průjmů, klostridiové kolitidy a zvýšeného výskytu plísňových infekcí. Zvyšuje rovněž riziko nežádoucích účinků ABT v důsledku lékových interakcí.

ABU je kvantitativně definovaná bakteriurie ve vzorku moči odebrané jedinci bez příznaků IMT. Prahovou hodnotu ABU ze středního proudu moči představuje izolace jednoho typu bakteriálního organismu v počtu ≥ 105 jednotek tvořících kolonie (CFU)/ml.¹ U žen by měl být získán druhý vzorek (nejlépe do dvou týdnů), aby se potvrdil růst stejného organismu přes stejný kvantitativní

práh. Prahovou hodnotou ABU ze vzorku moči získané katetrizací močového měchýře je izolace jednoho typu organismu v počtu ≥ 105 CFU/ml.² Vzorek se pro potvrzení nemusí opakovat. Pacienti s dlouhodobě zavedenými močovými katétry mívají bakteriurii nízké úrovně, často s více organismy, což odráží kolonizaci katétru. U asymptomatických pacientů je proto práh pro významnou bakteriurii vyšší než u pacientů se symptomy IMT, aby se zvýšila specifita a snížilo se nadměrné užívání antimikrobiálních látek.¹ Bakteriální kmeny asociované s ABU mohou být méně virulentní, a proto nemusejí být nutně skutečnými patogeny. Výskyt ABU stoupá s věkem. Prevalence ABU je vysoká zejména u institucionalizovaných seniorů (15–50 %).³ V pečovatelských domovech je velmi častá kolonizace močových cest rezidentů multirezistentními organismy, které se šíří do dalších prostředí spolu s kolonizovanými pacienty. Tyto multirezistentní bakterie produkují beta-laktamázu s rozšířeným spektrem (ESBL), mohou to být karbapenem-rezistentní *Enterobacteriaceae* (CRE) a v poslední době i gramnegativní bakterie rezistentní na kolistin. Močové katétry jsou nejdůležitějším rizikovým faktorem pro ABU i rozvoj IMT. Fungují jako vstupní brány pro bakterie a bakteriurie je u katetrizovaných jedinců všudypřítomná. Antibiotika mohou sice dočasně sterilizovat moč, po jejich vysazení však dochází rychle k opětovné bakteriální kolonizaci močových cest. Setrvalé sterilní kultivace moči není proto pro pacienta se zavedeným močovým katétrelem realistickým cílem a pokus o eliminaci bakteriurie opakovaným předepisováním antibiotik vede k selekci multirezistentních organismů. ABU

nezvyšuje (po adjustaci na další komorbiditu) mortalitu seniorů. Antibiotika podávaná pro ABU nesnižují četnost následných komplikací a paradoxně mohou zvyšovat riziko následné IMT.

Screening ABU a preventivní léčba ABU jsou indikovány pouze u jedinců před urologickými procedurami traumatizujícími sliznici močového traktu. Naopak není vhodné pátrat po bakteriurii a léčit ABU u institucionalizovaných seniorů, jedinců s dysfunkcemi nebo rekonstruovanými močovými cestami, s permanentním močovým katétre (PMK) a před plánovanou náhradou kloubů.⁴

V klinické praxi se často přeceňuje laboratorní nález leukocyturie. Přítomnost významné leukocyturie (≥ 10 leukocytů/ μ l v necentrifugované moči) není zástupným laboratorním příznakem bakteriurie nebo IMT. Pyurie je citlivá, ale není specifická pro IMT, zejména u katetrizovaných pacientů, u kterých je pyurie všudypřítomná. **Absence leukocyturie vylučuje IMT, přítomnost leukocyturie diagnózu IMT nepotvrzuje!**

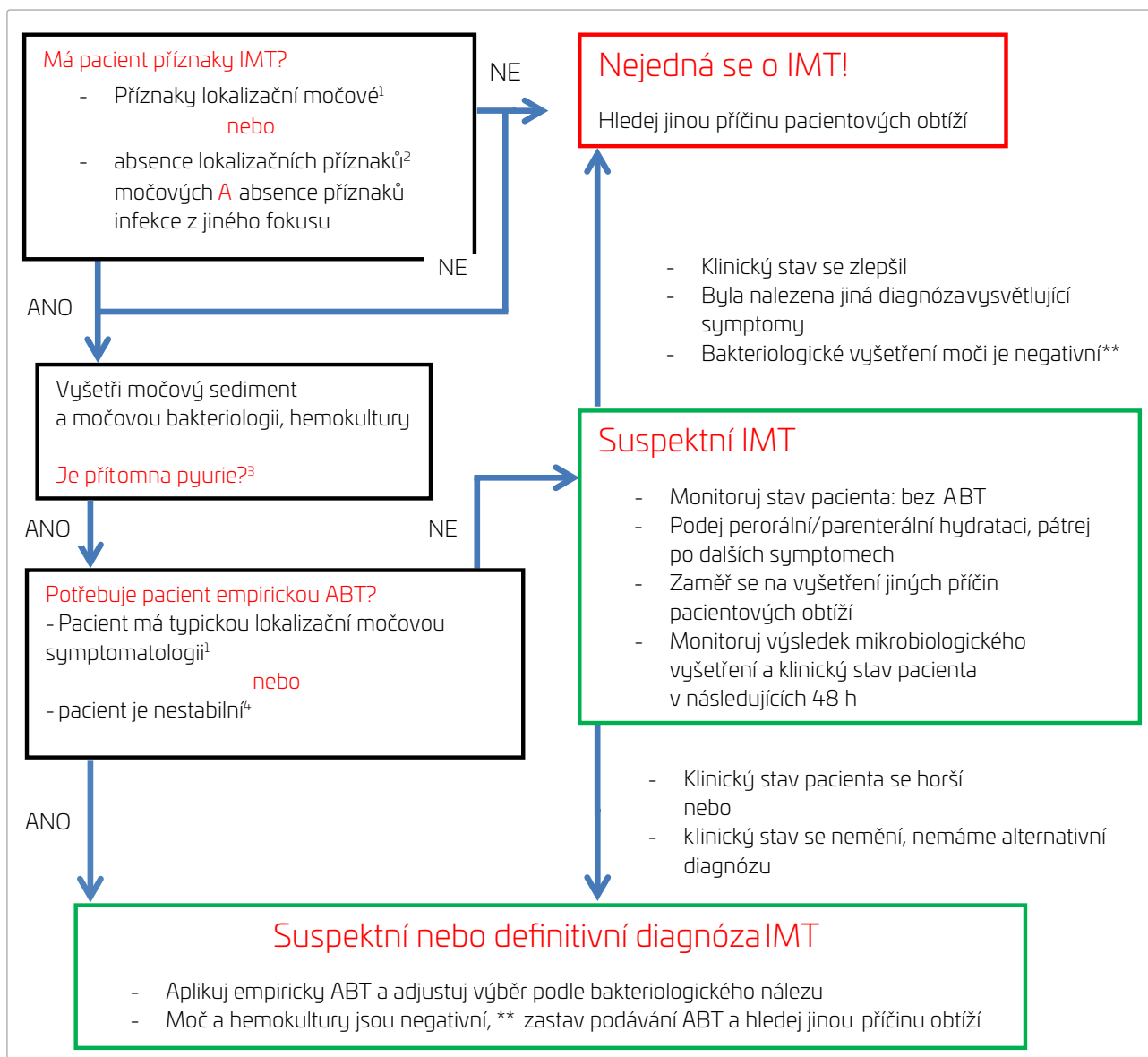
Potvrzení diagnózy IMT vyžaduje současné splnění tří diagnostických komponent: i) klinické příznaky lokalizující infekci do močového traktu nebo nespecifické příznaky při absenci příznaků naznačujících infekci jinde; ii) laboratorní průkaz pyurie a bakteriurie; iii) nepřítomnost jiné infekce nebo neinfekčního procesu, kterému lze snadno připsat pacientovy symptomy.

Akceptovaná klinická kritéria pro lokalizaci infekce do močového traktu zahrnují dysurii samotnou nebo horečku doprovázenou frekvencemi (časté nucení na močení), suprapubickou bolestí, velkou hematurií, citlivostí v kostovertebrálním úhlu, novou či zhoršující se urgenci (urgentní nucení na močení) nebo inkontinencí moči. Nespecifické příznaky, jako je horečka provázená celkovým útlumem nebo amentním/amentně-delirantním stavem či nově se objevivší bolest v kostovertebrálním úhlu, bývají předzvěstí s permanentním katétre asociované IMT (catheter-associated urinary tract infection, CAUTI). CAUTI je často spojena s rozvojem urosepsy. Tyto příznaky se mohou rozvinout i do 48 hodin po odstranění PMK. Správné posouzení souvislosti mezi IMT a apatií či amencí/amentně-delirantním stavem je pro personál ošetrovatelských institucí obtížné. Naštěstí je dysurie (název zahrnuje bolestivé močení, frekvence, urgence, náhle vzniklou inkontinenci) identifikována spolehlivě. Přítomnost dysurie se zdá být jedním z nejsilnějších prediktorů bakteriurie a pyurie u rezidentů pečovatelských institucí. Nově vzniklá dysurie je nejužitečnějším klinickým nálezem při identifikaci IMT u seniorů. K dezinterpretaci může dojít u starých žen, které trpí genitourinárním syndromem, způsobeným hypoestrogenním stavem, imitujícím dysurie nepříjemnými senzacemi v oblasti zevního genitálu.⁵ Jiné příznaky mohou být zavádějící a často jsou nesprávně interpretovány jako symptomatická IMT. Například pády jsou často považovány za projev IMT. Asociace pádů a IMT je kontroverzní a prospektivní studie nenašly souvislost mezi pády a přítomností bakteriurie a pyurie.

Také zákal moči, barva sedimentu a zápach spolehlivě nekorelují s přítomností močové infekce a samy o sobě nejsou příznaky IMT; jsou však spojeny s nadměrným předepisováním antibiotik. Takové změny v moči mohou naznačovat potřebu zvýšené perorální hydratace odrážející snížený pocit žízně u seniorů nebo mohou být způsobeny léky (např. multivitaminy) nebo některými potravinami.

V klinické praxi je důležité rozpoznat situaci, kdy je iniciace empirické ABT nezbytná, a odlišit ji od situace, ve které je možné vyčkávat na další klinický vývoj a výsledky vyšetření. Pacienta se spektrem příznaků, které mohou souviset s fokusem bakteriální infekce v močovém traktu, nebo horečnatého nemocného bez zjevných klinických příznaků bakteriálního fokusu v jiné lokalizaci, než jsou močové cesty (například pneumonie), podrobíme vyšetření močového sedimentu a odebereme moč a krev k bakteriologickému vyšetření. Iniciace empirické ABT závisí na klinickém stavu pacienta. Nevážíme s podáním antibiotika u nemocného se zjevnou symptomatologií IMT a/nebo u hemodynamicky nestabilního pacienta s počínajícími příznaky sepse. ABT měníme podle výsledků mikrobiologického vyšetření. U stabilních nemocných bez jednoznačných lokalizačních symptomů IMT lze vyčkat a postupovat podle vývoje klinického stavu a dát přednost hydratační terapii před antibiotiky. Schéma upravené podle pracovní skupiny Cortése-Penfielda⁶ lze použít k odlišení seniorů, kteří pravděpodobně budou mít prospěch z užívání antibiotik, od těch, kteří z ABT profitovat nebudou (**obr. 1**).

Volba antimikrobiálního přípravku bude významně závislá na posouzení rizikových faktorů IMT v individuální anamnéze. U nemocných často hospitalizovaných nebo rezidentů ošetrovatelských ústavů, kteří byli v nedávné době léčeni antibiotiky a/nebo mají v recentní anamnéze nález multirezistentních kmenů bakterií z jakéhokoli fokusu infekce a/nebo měli přechodně močový katétr či trpí závažnou urologickou komorbiditou a mají zavedený PMK nebo jinou arteficiální derivaci močových cest, lze předpokládat IMT způsobenou nozokomiálními bakteriemi rezistentními na běžně užívaná antibiotika. Gramnegativní patogeny ESBL⁺ jsou rezistentní nejenom na betalaktamová, ale také na nebetalaktamová antibiotika (fluorochinolony, aminoglykosidy, kotrimoxazol). Kromě ESBL⁺ kmenů (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*) musíme počítat i s gramnegativními kmeny bakterií produkujícími karbapenemázu a s multirezistentními kmeny *Acinetobacter* a *Pseudomonas aeruginosa*. Výběr antibiotika je u těchto nemocných obtížnější a vyžaduje konzultace s problémově zaměřeným mikrobiologem, který je obeznámen s lokální situací rezistence. V každém případě lze považovat za postup *non lege artis* zahájení ABT bez předchozího zajištění biologického materiálu k mikrobiologickému vyšetření. Preferujeme parenterální aplikaci empiricky zvoleného antibiotika, přinejmenším v prvních dnech léčby. V první volbě zůstávají karbapenemy a piperacilin/tazobaktam. Cefalosporiny 3. generace jsou většinou aktivní proti fluo-



OBR. 1 Algoritmus diagnostiky a iniciace empirické antibakteriální terapie (ABT) infekce močového traktu (IMT) u seniorů (upraveno podle ⁶).

¹ Strangurie, urgencye, frekvence, cystalgie, mikro/makrohematurie, bolest v kostovertebrálním úhlu, nově se objevivší nebo zhoršená urgencye nebo inkontinence.

² Horečka, apatie, amentní, amentně-delirantní stav.

³ > 10 leukocytů/μl necentrifugované moči nebo pozitivní esterázový test.

⁴ Horečka, sepse (systémová zánětová odpověď organismu [systemic inflammatory response syndrome, SIRS] nebo sepse podle skóre Sepsis-related Organ Failure Assessment [qSOFA]) nebo akutní stav vyžadující pobyt na JIP.

* IMT lze zvažovat u nemocných s neutropenií nebo při jiných příčinách vysvětlujících absenci pyurie.

** Kultivace moči může být negativní, pokud byl pacient před odběrem léčen antibiotiky, v tomto případě je třeba podávání antibiotika zastavit, pokud pacient nejvíe známky klinického zlepšení.

rochinolon-rezistentním kmenům gramnegativních bakterií. Ceftriaxon a cefotaxim nejsou vhodné pro terapii IMT způsobenou kmeny *Pseudomonas aeruginosa*. Ceftazidim je aktivní proti fluorochinolon-rezistentním a mnohým kmenům karbapenem-rezistentních gramnegativních bakterií, u nás je vyhrazen jen pro terapii *Pseudomonas aeruginosa*. Karbapenemy jsou účinné vůči ceftriaxon-rezistentním a fluorochinolon-rezistentním gramnegativním bakteriál-

ním kmenům. Ceftozolam/tazobaktam a ceftazidim/avibaktam jsou rezervou pro léčbu IMT, která je způsobena multirezistentními gramnegativními bakteriemi. Oba přípravky jsou vyhrazeny pro nemocné s život ohrožující urosepsí. Aminoglykosidy by neměly být používány v monoterapii. Účinnost antibakteriální léčby je nutné kontrolovat opakovaným mikrobiologickým vyšetřením. Deeskalace ABT na perorální formu není možná v přípa-

dech následně zjištěné rezistence bakteriálního kmenu na antibiotika, která lze podávat perorálně.

Závěr

Vysoká prevalence ABU u seniorů provázená pyurií často svádí k tomu, že zhoršení jejich klinického stavu, které vyžaduje pečlivou diferenciální diagnózu, je zjednodušeně interpretováno jako projev IMT, a tak dochází relativně často k neindikovanému podávání antibiotické léčby nebo opožděnému stanovení jiné diagnózy. Diagnóza IMT u seniorů by měla být diagnózou *per exclusionem*,

pokud nejsou přítomny zcela typické symptomy. Velká část nevhodného předepisování antibiotik pro IMT pochází z diagnózy založené na nespecifických nálezech, jako jsou leukocytóza, leukocyturie, slabost, malátnost, zhoršení mobility a soběstačnosti. Riziko poškození při oddálení léčby IMT u klinicky stabilních pacientů je nízké.⁷ Poměr rizika a přínosu upřednostňuje opatrný přístup k diagnostice a předepisování antibiotik pro IMT, když nejsou přítomny příznaky lokalizující bakteriální infekci do močového traktu a/nebo klinický stav hrozící rozvojem sepse.

LITERATURA

1. Nicolle LE, Gupta K, Bradley SF, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Asymptomatic Bacteriuria: 2019 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2019;68:e83–e110.
2. Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD, et al.; Infectious Diseases Society of America. Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010;50:625–663.
3. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, et al. Infectious diseases society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis* 2005;40:643–654.
4. Boncat G, Bartoletti R, Bruyère F, et al. EAU Guidelines on Urological Infections 2022. <https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Urological-Infections-2022.pdf>. Navštíveno 21. 11. 2022.
5. Angelou K, Grigoriadis T, Diakosavvas M, et al. The Genitourinary Syndrome of Menopause: An Overview of the Recent Data. *Cureus* 2020;12:e7586.
6. Cortes-Penfield NW, Trautner BW, Jump RLP. Urinary Tract Infection and Asymptomatic Bacteriuria in Older Adults. *Infect Dis Clin North Am* 2017;31:673–688.
7. Knottnerus BJ, Geerlings SE, Moll van Charante EP, ter Riet G. Women with symptoms of uncomplicated urinary tract infection are often willing to delay antibiotic treatment: a prospective cohort study. *BMC Fam Pract* 2013;14:71.

Těhotenství u pacientek s CKD a komplikace s tím spojené z pohledu gynekologa

MUDr. Jan Dvořák

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

SOUHRN

Těhotenství u pacientek s CKD je vysoce rizikové. Těhotenství vede k četným změnám ve funkci ledvin a vyžaduje specifický přístup při péči o těhotné s CKD. Pacientky ve fertilním věku je nutné o tomto riziku poučit a těhotenství plánovat. Pacientka by se neměla snažit otěhotnět, pokud nemá kompenzované základní onemocnění. Je nutné pravidelné sledování koncentrace kreatininu v séru, jehož hodnota je v těhotenství v korelaci s rizikem předčasného porodu. V případě těhotenství u pacientky s CKD je nutné pečlivé monitorování a úprava medikace. Péče o těhotné pacientky s CKD vyžaduje mezioborovou spolupráci.

KLÍČOVÁ SLOVA: chronické onemocnění ledvin - nízká porodní hmotnost - porod - proteinurie - předčasný porod - těhotenství

Těhotenství u pacientek s chronickým onemocněním ledvin (CDK) je spojováno s vysokým počtem komplikací, a to i u pacientek s CKD ve stadiu 1.¹ S přibývajícím počtem pacientek s CKD, lepší diagnostikou a včasnou terapií je stále větší počet pacientek, které CKD onemocní ve fertilním věku před dosažením reprodukčních plánů. Počet pacientek s CKD není přesně znám, zvláště u pacientek s mírným stupněm onemocnění, ale prevalence CKD v populaci žen ve fertilním věku se dle literatury odhaduje na 3 %. CKD má ovšem negativní vliv na fertilitu, kdy hlavně vyšší stadia ji významně snižují, přesto jsou popsány případy těhotenství u žen s CKD ve stadiu 5.

CKD je klasifikováno dle glomerulární filtrace, která je s proteinurií nejčastěji používaným markerem CKD. Ovšem v těhotenství dochází v ledvinách k velkým změnám. Velikost ledviny se zvětšuje o přibližně 30 %. Častým náhodným nálezem je fyziologická hydronefroza, kterou nacházíme obvykle vpravo vzhledem k útlaku pravého ureteru interní ilickou arterií. Změna tlaku krve je pozorovatelná již v průběhu menstruačního cyklu a po otěhotnění dochází multifaktoriálně ke snížení středního tlaku krve přibližně o 10 mm Hg. Zvýšení glomerulární filtrace je ovlivněno v těhotenství hodnotou progesteronu, který rovněž pravděpodobně zvyšuje průtok krve ledvinami. Dochází k produkci reninu v ovariu a decidue a hodnota

angiotenzinu se zvyšuje následkem zvýšené hodnoty estrogenu. I přes zvýšené koncentrace reninu a angiotenzinu dochází v těhotenství k vazodilataci vlivem nízké odpovědi na angiotenzin II následkem zvýšené koncentrace progesteronu a vaskulárním endotelovým růstovým faktorem (VEGF) indukovaným prostacyklinem. V prvním trimestru těhotenství se zvyšuje průtok krve ledvinami a následně se ve třetím trimestru normalizuje. Zvyšuje se rovněž permeabilita kapilár, což vede ke zvýšení proteinurie. Glomerulární filtrace se v těhotenství zvyšuje s délkou gestace až o 40 % v době porodu v porovnání s netěhotnou populací. Tyto změny by měly vymizet do šesti týdnů od porodu.² Z těchto důvodů glomerulární filtrace není vhodná jako marker progresu CKD u těhotných žen. Za nejběžnější marker funkce ledvin v těhotenství se považuje koncentrace kreatininu v séru a proteinurie. Monitorace hodnoty urey je také nutná a na některých pracovištích je používána jako primární marker funkce ledvin. Pro klinickou praxi je důležité poukázat v prvé řadě na to, že v těhotenství se za fyziologické považují jiné hodnoty než u běžné populace. Tyto změny fyziologických hodnot je důležité si uvědomovat, protože laboratoře většinou neudávají rozptyl fyziologických hodnot pro těhotné a může snadno dojít k přehlédnutí nefyziologického výsledku či k reakci na jinak fyziologickou hodnotu. Hodnota hemoglobi-

TAB. 1 Vybrané potenciálně škodlivé léky v těhotenství

Název/skupina léku	Účinky na plod	Období největšího účinku na plod
Inhibitory ACE	Růstová restrikce plodu, selhání ledvin plodu, hypoplazie plic, mikrocefalie, úmrtí plodu,...	Od 13. týdne
Betablokátory	Růstová restrikce plodu	Do 34. týdne
Amiodaron	Dysfunkce štítné žlázy	Od 10. týdne
Antiepileptika	Urogenitální defekty, faciální dysmorfie, hypoplazie končetin, růstová restrikce, poruchy vývoje CNS a srdce,...	Od 18. do 60. dne
Warfarin	Vertebrální abnormality, intrakraniální hemoragie, defekty CNS,...	Od 6. do 9. týdne
Cyklofosfamid	Rozštěpové vady, skeletální defekty	Od 18. do 60. dne
NSA	Oligohydramnion, anurie plodu, předčasný uzávěr <i>ductus arteriosus</i>	Od 13. týdne
Metotrexát	Abnormální tvar hlavy – předčasný uzávěr švů, zrakové a skeletální defekty	Od 18. do 60. dne
Retinoidy	Defekty CNS, rozštěpové vady, abnormality cév, defekty končetin	Od 18. do 60. dne
Antiepileptika (karbamazepin, fenobarbital, trimetidin, ...)	Abnormality CNS, gastrointestinální defekty, dysmorfismus, růstová restrikce,...	Od 18. do 60. dne
Lithium	Kardiální defekty	Od 18. do 60. dne
Tetracyklinová ATB	Vznik skvrn na dentici	Od 13. týdne
Chinolonová ATB	Teoretické poškození kloubních chrupavek	Od 13. týdne
Benzodiazepiny	Rozvoj závislosti plodu	Peripartální období
Mykofenolát mofetil	Intrauterinní úmrtí, abnormality CNS, ledvin, obličeje, končetin	Od 18. dne

ACE – angiotenzin konvertující enzym; ATB – antibiotikum; CNS – centrální nervový systém

nu v těhotenství klesá vlivem hemodiluce a eventuálně nedostatkem železa a za hranici anémie je považována hodnota hemoglobinu 110 g/l. Rovněž leukocytóza je v těhotenství normální a fyziologická hodnota je stanovena na $15 \times 10^9/l$. Počet trombocytů v těhotenství mírně klesá, ale pokles pod $150 \times 10^9/l$ je varovný. Kvůli zvýšené filtrační schopnosti ledvin v těhotenství je za fyziologickou hranici sérového kreatinu považována hodnota 77 $\mu\text{mol/l}$.³ Vzhledem k fyziologické proteinurii v těhotenství je za její fyziologickou hranici považována hodnota 0,3 g/24 h. Hranice hypertenze je v těhotenství snížena a za hypertenzi se v těhotenství považuje tlak krve $\geq 140/90$ mm Hg naměřený opakovaně v rámci alespoň dvou ze tří po sobě jdoucích vyšetření.

Spektrum onemocnění ledvin, se kterým se v těhotenství setkáváme, je široké. Mezi nejčastější se řadí vrozené vývojové vady ledvin, hypertenzní nefroskleróza, diabetická nefropatie, glomerulonefritidy, jako např. IgA nebo systémový lupus erythematosus (SLE), výjimkou nejsou dnes ani pacientky po transplantaci ledvin.

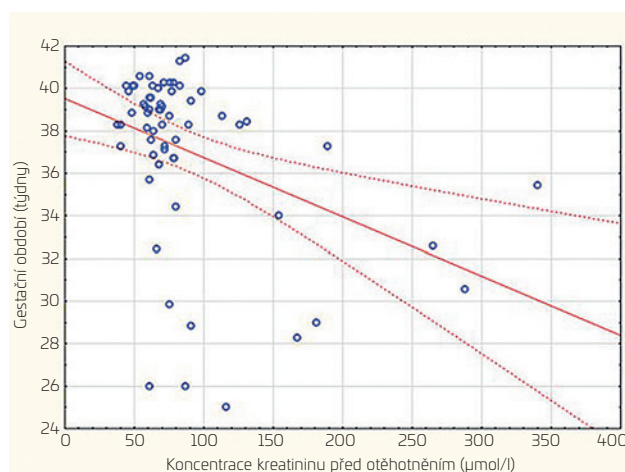
Pokud má pacientka diagnostikované CKD již před početím ve fertilním věku, je vhodné prodiskutovat její reprodukční plány a graviditu plánovat poté, co je pacientka informována o možných rizicích pro ni a pro plod. Otázka na plánování gravidity by měla být položena při každé návštěvě ve fertilním věku pacientky. Každá pacientka

s CKD by měla být poučena o vhodnosti užívání antikoncepce a nutnosti plánování těhotenství. Má-li pacientka kontraindikované užívání hormonální antikoncepce, je ke zvážení použití jiných metod antikoncepce jako např. nitroděložního tělíska či minimálně bariérové antikoncepce. Pacientka by se neměla snažit o početí, pokud nemá stabilizované základní onemocnění. Rovněž již v případě plánování těhotenství je vhodná úprava medikace. Mezi léky striktně kontraindikované v těhotenství patří např. inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, které jsou jinak lékem volby. Úprava medikace u pacientek s potvrzeným těhotenstvím a CKD je nutná a je ke zvážení např. míra imunosuprese včetně sledování hodnoty imunosupresiva. Výběr další často používané a nevhodné medikace v případě těhotenství je uveden v **tabulce 1**. V případě diagnostiky těhotenství je vhodné nejen stanovení koncentrace lidského choriového gonadotropinu (hCG) nebo stanovení hCG z moči, ale i zapojení kontroly ultrazvukem. Elevovaná koncentrace hCG může být u pacientek s významně sníženou renální funkcí i bez přítomnosti těhotenství vlivem nedostatečného vylučování hCG.

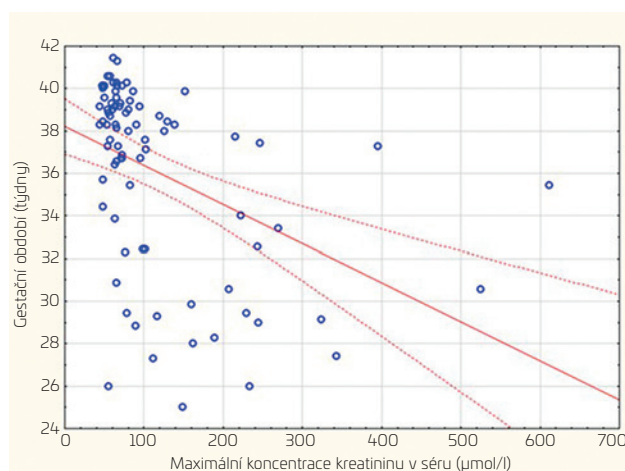
S CKD je spojována řada komplikací pro ženu i pro plod. U pacientek s CKD je vysoká frekvence císařského řezu (na našem pracovišti 64 %), což může být spojeno s nutností ukončit těhotenství předčasně v případě horších se renálních parametrů. Předčasný porod s nutností

intenzivní péče o novorozence na jednotce intenzivní péče je častým jevem u pacientek s CDK a je nutno o riziku předčasného porodu pacientku důkladně informovat. Je patrné, že riziko předčasného porodu je v přímé korelaci s koncentrací kreatininu v séru.⁴ Z toho důvodu je nutné znát koncentraci kreatininu v séru před plánovanou graviditou a těhotenství plánovat pouze v případě kompenzace základního onemocnění ledvin. U pacientek, které nemají renální funkci sníženou, není riziko předčasného porodu zvýšené oproti běžné populaci. Korelace koncentrace kreatininu v séru před otěhotněním a v případě předčasného porodu u pacientek s CKD je znázorněna na **obrázku 1**. Riziko předčasného porodu se rovněž zvyšuje u pacientek s preexistující hypertenzí a CKD.⁵ Také koncentrace kreatininu v séru v graviditě negativně koreluje s délkou gestace, viz **obrázek 2**. Proteinurie je rovněž popsána jakožto významný rizikový faktor pro předčasný porod. Studie udávají vyšší riziko nízké porodní hmotnosti plodu u pacientek s CKD, riziko růstové retardace plodu je však sporné.^{1,6} Ze současných dat je patrné, že koncentrace kreatininu v séru jak před porodem, tak i maximální naměřená v těhotenství je v nepřímé korelaci k porodní hmotnosti plodu.⁴ Riziko úmrtí plodu v děloze je srovnatelné s běžnou populací dle práce autorů Piccoli a spol.¹ Sporná je otázka zhoršení renálních parametrů po porodu u pacientek s CKD. Pacientky s IgA glomerulonefritidou, které mají základní kompenzované onemocnění, nemají riziko zhoršení renálních parametrů po porodu.^{7,8} U těhotných pacientek s IgA glomerulonefritidou 3. a 4. stadia došlo ke zhoršení renálních parametrů oproti pacientkám s IgA, které těhotné nebyly.⁸ Tato problematika je zatím nedostatečně prozkoumána a data ohledně vlivu těhotenství na zhoršení renálních funkcí jsou nyní nedostatečná k vytvoření jasného závěru a je nutný další intenzivní výzkum na toto téma.

Diagnostika CKD v těhotenství je značně problematická. Není dána jasná klasifikace a klinický obraz se značně překrývá s jinými onemocněními v těhotenství. Mezi problematické patří otázka preeklampsie, která je definována jako hypertenze s proteinurií vznikající po 20. týdnu těhotenství. V případě rozvinutých symptomů je obtížné odlišit preeklampsii od CKD, které se projevilo v těhotenství, či zdali nedošlo ke zhoršení základního onemocnění ledvin. Jakožto možný diagnostický marker lze použít poměr rozpustné tyrozinkinázy 1 podobné fms (sFlt-1) a placentárního růstového faktoru (PlGF). Poměr sFlt-1/PlGF se dle dostupných dat jeví jakožto možný marker invaze trofoblastu a jeho elevované hodnoty svědčí pro vysoké riziko rozvoje preeklampsie v krátké době, kdy jeho hodnoty jsou hlavně negativně prediktivní. Frekvence preeklampsie u žen s CKD není jasně stanovena a značně se liší mezi jednotlivými studiemi. Obecně je CKD uváděno jakožto rizikový faktor pro rozvoj preeklampsie v těhotenství. Projevy preeklampsie by měly vymizet po šestinedělí, a pokud po porodu stále přetrvává zvýšení tlaku krve či proteinurie, je nutno pátrat po příčině. Biopsie jako definitivní



OBR. 1 Vliv pregestační hodnoty kreatininu na délku těhotenství.



OBR. 2 Vliv maximální koncentrace kreatininu v séru na délku těhotenství.

diagnostická metoda, i když není striktně kontraindikována v 1. a 2. trimestru, se pro vysoké riziko krvácení z místa biopsie ledviny v těhotenství běžně nepoužívá a je vhodné ji provést až po šestinedělí.

Britský doporučený postup pro péči o těhotné pacientky s CKD je vzhledem k absenci českého doporučeného postupu možné dobře implementovat i do naší situace.⁹ Níže v tomto odstavci lze nalézt vybraná doporučení z britského doporučeného postupu a interní doporučení Gynekologicko-porodnické kliniky 1. LF UK. Péče o těhotné pacientky s CKD vyžaduje vždy multioborovou spolupráci nefrologa s perinatologem. U pacientek je nutné včasné nasazení profylaxe preeklampsie podáváním nízkodávkované kyseliny acetylsalicylové (v naší klinické praxi 100 mg tbl. p.o. 1× denně) již co nejdříve od potvrzení těhotenství až do 36. týdne těhotenství. Vhodné je nasazení nízkomolekulárního heparinu u těhotných pacientek s CKD v profylaktické dávce. Cílový tlak krve by se měl pohybovat mezi 120/70 mm Hg a 149/90 mm Hg, ale přílišné snižování tlaku krve může být na úkor perfuze placenty, a proto je nutno tlak krve snižovat velmi

šetřně. Těhotenská anémie nemusí být způsobena pouhou hemodilucí a nedostatkem železa, ale může být zaviněna rovněž nedostatečnou produkcí erytropoetinu ledvinami s nutností jeho suplementace. U těhotných pacientek je obecně popisováno vyšší riziko infekce močových cest a u pacientek s CKD je toto riziko ještě zvýšené. Průběh močové infekce v těhotenství může být oligosymptomatický a je třeba na něj pomýšlet i v případě absence subjektivních obtíží pacientky. U těhotných pacientek je doporučováno léčit i asymptomatickou bakteriurii pro obavy ze zvýšeného rizika předčasného porodu. Minimální péče gynekologa-porodníka spočívá v provedení všech doporučených vyšetření dle českého doporučeného postupu pro péči o těhotnou pacientku. Pravidelná monitorace tlaku krve a laboratorních parametrů je nutná při každé návštěvě. Kontrola krevního obrazu a renálních parametrů je vhodná od druhého trimestru minimálně jednou měsíčně. Pravidelné ultrazvukové měření plodu je vhodné ve třetím trimestru pro vyloučení hypotrofizace plodu. Dialýza není běžná u těhotných pacientek s CKD a nese s sebou rizika pro plod, ale je ke zvážení v případě elevace urey nad 15 mmol/l. Těhotné pacientky s CKD by neměly přenášet a je vhodné porod indukovat již mezi 38. a 40. týdnem těhotenství pro snížení rizika pro plod. Po porodu je vhodné opět změnit medikaci pacientky,

eventuálně zastavit laktaci a nasadit účinnější terapii. Kojení jako takové není kontraindikováno v případě CKD a je vhodné v něm pacientky podporovat. U pacientek s CKD je namístě zvážit nutriční podporu se zvýšenou suplementací bílkovin a eventuálně kontaktovat nutričního specialistu.

Otoky, zvláště distálně na končetinách, jsou běžným projevem v těhotenství. Pokud dochází k rychlé progresi otoků, je namístě pomýšlet v diferenciální diagnostice na rozvoj preeklampsie či zhoršení CKD. Terapie otoků v případě, že pacientku značně obtěžují, je problematická pro nízkou efektivitu. Primární terapie spočívá v režimových opatřeních (elevace dolních končetin, vyvarování se přílišné námahy) či ve zvýšeném příjmu bílkovin. Intravenózní podávání přípravku albuminu či jiných bílkovin je značně finančně neefektivní v případě signifikantní proteinurie. K úpravě otoků dochází s odstupem po porodu při stabilizaci CKD. Podání diuretik jako terapie otoků či tlaku krve je doporučováno pouze v případě hrozícího či rozvinutého plicního edému nebo edému mozku.

Péče o těhotné pacientky s CKD je komplikovaná a vždy vyžaduje mezioborovou spolupráci. Pacientky je vhodné referovat do zařízení, které má možnost zajistit vyšetření jak nefrologem, tak perinatologem, ale i do zařízení disponujícího oddělením neonatologie s možností intenzivní péče o plod.

LITERATURA

1. Piccoli GB, Cabiddu G, Attini R, et al. Risk of adverse pregnancy outcomes in women with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:2011–2022.
2. Hussein W, Lafayette RA. Renal function in normal and disordered pregnancy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2014;23:46–53.
3. Wiles K, Bramham K, Seed PT, et al. Serum Creatinine in Pregnancy: A Systematic Review. *Kidney Int Rep* 2018;4:408–419.
4. Dvořák J, Koucký M, Jančová E, et al. Chronic kidney disease and pregnancy outcomes. *Sci Rep* 2021;11:24535.
5. Wiles K, Webster P, Seed PT, et al. The impact of chronic kidney disease Stages 3–5 on pregnancy outcomes. *Nephrol Dial Transplant* 2021;36:2008–2017.
6. Kendrick J, Sharma S, Holmen J, et al. Kidney disease and maternal and fetal outcomes in pregnancy. *Am J Kidney Dis* 2015;66:55–59.
7. Piccoli GB, Kooij IA, Attini R, et al. A systematic review on maternal-foetal outcomes in pregnant women with IgA nephropathy: A case of “late-maternal” preeclampsia? *J Clin Med* 2018;7:212.
8. Su X, Lv J, Liu Y, et al. Pregnancy and Kidney Outcomes in Patients With IgA Nephropathy: A Cohort Study. *Am J Kidney Dis* 2017;70:262–269.
9. Wiles K, Chappell L, Clark K, et al. Clinical practice guideline on pregnancy and renal disease. *BMC Nephrol* 2019;20:401.

Vliv hydrochlorothiazidu a metforminu na diurézu u ADPKD při podávání tolvaptanu

Kramers BJ, Koorevaar IW, van Gastel MDA, et al. Effect of hydrochlorothiazide and metformin on aquaresis and nephroprotection by a vasopressin V2 receptor antagonist in ADPKD.

Clin J Am Soc Nephrol 2022;17:507–517.

KLÍČOVÁ SLOVA: hydrochlorothiazid – metformin – polycystóza ledvin – polyurie – tolvaptan

Autozomálně dominantní polycystická choroba ledvin (ADPKD) je v 90 % případů způsobena mutacemi ve dvou genech – PKD1 a PKD2. Pacienti s mutacemi v genu PKD1 mají horší prognózu onemocnění, k selhání ledvin dochází většinou ve věku mezi 50. a 60. rokem. K léčbě pacientů s předpokládanou rychlou progresí ADPKD byl již v roce 2015 schválen k léčbě blokátor vazopresinových V₂ receptorů tolvaptan. Podávání tohoto léku vede v průměru k oddálení zahájení dialýzy o šest let, užívání tohoto léku je však s výraznou polyurií (6–10 litrů moči denně).

Jednalo se o randomizovanou, kontrolovanou, dvojité zaslepenou studii u 13 pacientů s ADPKD léčených tolvaptanem. Průměrný věk pacientů v souboru byl 45 ± 8 let, 54 % byly ženy, mGFR (měřená glomerulární filtrace) činila 55 ± 11 ml/min/1,73 m². Celkem 85 % pacientů bylo léčeno maximální dávkou tolvaptanu 90/30 mg denně. Denní diuréza byla v průměru 6,9 ± 1,4 litru/24 hodin. Pacienti byli randomizováni do skupin s léčbou hydrochlorothiazidem (1. týden 12,5 mg ráno, 2. týden 25 mg ráno, večer placebo), metforminem (1. týden 500 mg ráno, 2. týden 500 mg ráno a večer) nebo s podáváním placebo ráno a večer. Pacienti dostávali léčbu ve třech dvoutýdenních periodách. Primárně byla sledována diuréza za 24 hodin, elektrolyty v séru, sekundárně hodnota koeptinu (marker vazopresinu), mGFR a tolerabilita léků. V moči byly dále analyzovány markery poškození různých částí nefronu (H-FABP – heart type fatty acid binding protein, NGAL – neutrophil gelatinase-associated lipocalin, beta₂-mikroglobulin, MCP – monocyte chemoattractant protein) a metabolické markery (laktát, pyruvát, sukcinát, pyruvátkináza). Dále byly měřeny markery objemového stavu a aktivity vazopresinu – frakční exkrece lithia, ex-

krece akvaporinu 2, extracelulární objem za použití clearance iohexolu.

Po dvou týdnech podávání hydrochlorothiazidu došlo k poklesu diurézy na 5,1 ± 1,5 litru/24 hodin, po podávání metforminu diuréza poklesla na 5,4 ± 1,5 litru/24 hodin. Oba poklesy byly statisticky významné, $p < 0,001$ (t-test, Bonferroniho korekce). Pokles diurézy po podávání hydrochlorothiazidu byl tím větší, čím byla před podáváním vyšší mGFR. Ze sekundárních cílů hydrochlorothiazid snížil hodnotu koeptinu o 5,6 pmol/l ($p = 0,001$), metformin hodnotu koeptinu nezměnil. Po podávání hydrochlorothiazidu udávalo 54 % (7 pacientů) zlepšení kvality života, na rozdíl od podávání metforminu nebo placebo.

Během podávání obou léků byla snížena frakční exkrece lithia, což ukazuje na zvýšenou resorpci natria v proximálním tubulu. Exkrece akvaporinu 2 byla u obou léků nezměněna. Dále při podávání hydrochlorothiazidu došlo k poklesu hodnoty MCP v moči, ostatní markery tubulárních poškození v moči byly beze změny.

Po podávání hydrochlorothiazidu došlo k poklesu mGFR (z 55 ± 11 na 51 ± 10 ml/min) a kalie v séru (z 3,9 ± 0,2 na 3,6 ± 0,4 mmol/l). Při podávání metforminu byly popsány častější gastrointestinální nežádoucí účinky jako nauzea a průjem.

Závěrem této krátké studie bylo, že metformin i hydrochlorothiazid u pacientů s ADPKD léčených tolvaptanem významně snižují polyurii. Hydrochlorothiazid snížil polyurii více a jeho podávání bylo spojeno se zlepšením kvality života pacientů s ADPKD léčených tolvaptanem. Hydrochlorothiazid snížil i koncentraci koeptinu v séru a došlo k poklesu hodnot některých markerů poškození ledvin.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

Inhibitor V_2 receptoru pro vazopresin tolvaptan (Jinarc®) zpomaluje růst cyst a rychlost ztráty funkce ledvin. Tolvaptan snižuje cAMP (cyklickým adenosinmonofosfátem) vázanou sekreci tekutin do cyst. V největší studii s tolvaptanem TEMPO 3:4 došlo u 1 500 pacientů během tříletého sledování k významnému zpomalení nárůstu objemu polycystických ledvin (2,8 % při podávání tolvaptanu versus 5,5 % při podávání placeba) a ke zpomalení poklesu glomerulární filtrace ($-2,72 \text{ ml/min/1,73 m}^2/\text{rok}$ versus $-3,7 \text{ ml/min/1,73 m}^2/\text{rok}$).³ Nejvíce z terapie profitovali muži ve věku do 35 let s velkým objemem ledvin (nad 1 000 ml hodnoceno magnetickou rezonancí) a pacienti, u kterých došlo k výraznému poklesu osmolality moči. V Evropě byl tolvaptan (přípravek Jinarc®) schválen k podávání u pacientů s ADPKD s doloženou rychlou progresí onemocnění a s negativními prognostickými faktory v roce 2015. Od podzimu 2019 je k dispozici k léčbě pacientů s ADPKD i v České republice. K léčbě tolvaptanem jsou indikováni pacienti s ADPKD ve věku 18–50 let s chronickým onemocněním ledvin (CKD) stadia 3 (eGFR 30–60 ml/min/1,73 m²) s předpokládanou rychlou progresí choroby do renálního selhání.

Tolvaptan (Jinarc®) zpomaluje rychlost ztráty funkce ledvin u pacientů v časně fázi onemocnění téměř o 50 %, u pacientů v pozdní fázi onemocnění o přibližně 30 %. Z následných analýz vyplývá, že tolvaptan v průměru oddaluje dobu konečného selhání ledvin o 6,5 roku a dobu přežití prodlužuje o 2,6 roku. Tolvaptan výrazně snižuje i bolesti v bocích a bedrech, které původně byly přítomny u 50 % pacientů, při léčbě pak u 10 % pacientů. Podávání tolvaptanu vede i k poklesu mikroalbuminurie, která je spojena s horší prognózou onemocnění. Polyurie jako předpokládaný nežádoucí efekt tolvaptanu se rozvine u všech pacientů. Dávka léku se musí navyšovat pomalu dle tolerance pacienta. Přesto u řady pacientů dosahuje polyurie první tři měsíce léčby až deset litrů denně. Nykturie přispívá k únavě pacientů a je častým důvodem ukončení léčby. Po třech

měsících léčby většinou dochází k poklesu polyurie na 6–7 litrů denně. U pacientů s pokročilejší renální insuficiencí (většinou od CKD 3b) bývá polyurie o něco nižší, okolo 5–6 litrů denně.

Metformin vedl u zvířat, kterým byl podáván tolvaptan, až k 50% redukci tvorby moči.² Metformin vede ke zvýšení hodnoty akvaporinu 2, proto dochází k zvýšené resorpci vody ve sběrných tubulech. V této studii klesla produkce moči jen o 22 % a exkrece akvaporinu zvýšená nebyla. Navíc vykazoval metformin u dvou třetin pacientů nežádoucí gastrointestinální účinky.

Antidiuretický vliv hydrochlorothiazidu se využívá k léčbě pacientů s diabetes insipidus. Hydrochlorothiazid vede k mírnému zmenšení extracelulárního objemu, což je doprovázeno zvýšenou resorpcí sodíku v proximálním tubulu, a nižší objem primární moči přechází pak do oblasti sběrných kanálků. V souladu s tímto předpokladem došlo k redukci frakční exkrece lithia po podávání hydrochlorothiazidu a sekrece akvaporinu 2 byla nezměněna. Tento efekt byl nejvíce vyjádřen u pacientů se zachovanou renální funkcí (CKD 2), což jsou pacienti většinou s nejvýraznější polyurií na tolvaptanu.¹ Tito pacienti s ADPKD budou pravděpodobně z hydrochlorothiazidu nejvíce profitovat. Podávání hydrochlorothiazidu nebylo spojeno s nežádoucími účinky, a jak studie naznačuje, mohl by hydrochlorothiazid i jinými mechanismy chránit polycystické ledviny. Hydrochlorothiazid vedl i k poklesu hodnoty kopeptinu (indikátor vazopresinu) v séru, což je pravděpodobně spojeno s poklesem osmolality.

Závěrem lze říci, že podávání hydrochlorothiazidu by mohlo vést ke zlepšení tolerance tolvaptanu snížením polyurie. Metformin také vede ke snížení polyurie, ale méně než hydrochlorothiazid, neovlivňuje markery renálního poškození a jeho podávání je častěji spojeno s nežádoucími gastrointestinálními příznaky. Delší sledování většího počtu pacientů je ale jistě nutné.

LITERATURA

1. Devuyst O, Chapman AB, Shoaf SE, et al. Tolerability of aquaretic-related symptoms following tolvaptan for autosomal dominant polycystic kidney disease, results from TEMPO 3:4. *Kidney Int Rep* 2017;2:1132–1140.
2. Efe O, Klein JD, LaRocque LM, et al. Metformin improves urine concentration in rodents with nephrogenic diabetes insipidus. *JCI Insight* 2016;1:e88409.
3. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al. TEMPO 3:4 trial investigators: Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2012;367:2407–2418.

Význam TMAO a CMPF u pokročilého chronického onemocnění ledvin – je to jen červené maso a ryby?

Dai L, Massy ZA, Stenvinkel P, et al.; EQUAL study investigators. The association between TMAO, CMPF and clinical outcomes in advanced chronic kidney disease; results from the European QUALity (EQUAL) Study.

Am J Clin Nutr 2022 Sep 27:nqac278. doi: 10.1093/ajcn/nqac278. Online ahead of print.

KLÍČOVÁ SLOVA: CKD – CMPF – hemodialýza – kardiovaskulární – TMAO – uremický toxin

Je velmi dobře známo, že kardiovaskulární riziko je u nemocných s chronickým onemocněním ledvin vysoké a není vysvětlitelné jen klasickými rizikovými faktory. Pozornost se proto zaměřuje na uremické toxiny. TMAO – trimethylamin N-oxid – má zřejmě vztah ke kardiovaskulárnímu riziku. Zdrojem jeho prekursorů je především červené maso a ryby. CMPF – 3-karboxy-4-methyl-5-propyl-2-furanopropionát – souvisí s příjmem ryb. Autoři testovali hypotézu, že „TMAO pocházející z ryb působí méně škody ve srovnání s TMAO pocházejícím z červeného masa“. Současně posuzovali CMPF jako marker konzumace ryb.

Do studie byli zapojeni pacienti ze studie EQUAL (European QUALity) týkající se léčby pokročilého onemocnění ledvin. Jednalo se o prospektivní kohortovou studii probíhající v Německu, Itálii, Polsku, Švédsku, Nizozemsku a Spojeném království v letech 2012–2019. Zahrnuto bylo 737 nemocných ve věku 65 a více let, jejichž odhadovaná glomerulární filtrace (eGFR) poprvé poklesla na 20 a méně ml/min na 1,73 m² během posledních šesti měsíců. Sledování byli po dobu 48 měsíců (medián 39 měsíců); 232 ne-

mocných v průběhu sledování zemřelo a 258 nemocných zahájilo léčbu zajišťující náhradu funkce ledvin. Obě látky byly stanoveny ultravýkonnou kapalinovou chromatografií spojenou s tandemovou hmotnostní spektrometrií (UPLC-MS/MS). Vyšší hodnoty TMAO (hodnoty nad mediánem hodnot v daném souboru) byly spojeny se zvýšeným rizikem celkové mortality. Naopak vyšší hodnoty CMPF (hodnoty nad mediánem hodnot v daném souboru) souvisely s nižším rizikem celkové mortality i s rizikem zahájení léčby zajišťující náhradu funkce ledvin. Nemocní s nízkými hodnotami TMAO a vysokými hodnotami CMPF měli ve srovnání s nemocnými s nízkými hodnotami TMAO i CMPF snížené riziko celkové mortality, ale u nemocných s vysokými hodnotami TMAO i CMPF nebyl po přihlédnutí k dalším faktorům (adjustované modely) prokázán žádný vztah ke sledovaným rizikům. Autoři shrnují, že vysoké hodnoty CMPF jsou ze zdravotního hlediska výhodné, a dokonce mohou převážet negativní prognostický význam TMAO. Zvýšení hodnot CMPF autoři přičítají zvýšené konzumaci ryb, i když složení stravy nebylo ve studii blíže posuzováno.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Marta Kalousová, Ph.D.

CMPF byl původně uváděn jako uremický toxin, jehož hodnota je u nemocných léčených hemodialýzou (HD) proti zdravým jedincům významně zvýšena a který je prakticky ve 100 % vázán na bílkoviny.¹ Jeho koncentrace u starších HD nemocných (> 72 let) jsou ve srovnání s mladšími nemocnými dvojnásobné.^{2,3} Dřívější studie popisují především jeho negativní vliv

na buňky proximálního tubulu vlivem oxidačního stresu⁴ či zvýšení u diabetiků působící dysfunkci beta buněk,⁵ nicméně pozdější studie ukazují souvislost s konzumací ryb⁶ a jeho pozitivní účinky, např. v prevenci jaterní steatózy⁷ či inzulinové rezistence.⁸ Pohled na CMPF byl postupně přehodnocen s výsledkem, že jeho zařazení mezi uremické toxiny je zavádějící,

a naopak je považován za marker zdravé stravy a konzumace omega 3-mastných kyselin.⁹

Hodnota TMAO se zvyšuje při onemocnění ledvin¹⁰, a naopak je významným biomarkerem kardiovaskulárního rizika.¹¹ Kromě aterosklerózy, hypertenze a srdečního selhání souvisí TMAO také s inzulinovou rezistencí, diabetem, nádory či s neurodegenerativními onemocněními, především s Alzheimerovou chorobou.¹² TMAO vzniká ve dvou krocích: z cholinu, karnitinu a betainu z potravy vlivem působení střevní mikroflóry je tvořen TMA (trimethylamin) a ten je pak přeměňován flavinovými monooxygenázami v játrech na TMAO (trimethylamin N-oxid). Většina TMAO (> 95 %) je za fyziologických okolností vyloučena ledvinami do moči. Celkové množství TMAO v organismu tedy souvisí s nabídkou jeho prekursorů ve stravě, se složením střevního mikrobiomu, s aktivitou enzymů v játrech a s funkcí ledvin. Zdrojem prekursorů TMAO je jednak červené maso, ale také vejce či ryby. Co se týče mikrobiomu, hlavními bakteriemi produkujícími TMA jsou Firmicutes a Proteobacteria. Pro CKD je typická střevní dysbióza se zvýšením přítomnosti Proteobacteria. Navíc složení stravy kromě přítomnosti prekursorů TMAO ovlivňuje také složení střevního mikrobiomu – západní strava založená na živočišných produktech zvyšuje množství bakterií Firmicutes. Kromě toho je třeba vzít v úvahu možné genetické

změny enzymů, jejich ovlivnění vlivem stravy (fenolové látky) a také sníženou funkci ledvin a tím snížené vylučování TMAO u CKD. Řada prací se zabývala možností ovlivnění hodnoty TMAO a v experimentech byly studovány různé látky, ovšem s různými výsledky. Jako prospěšná se ukázala např. prebiotika (vláknina), probiotika (zde je třeba podotknout, že i různé druhy bakterií *Lactobacillus* mohou mít různý vliv na tvorbu TMAO), resveratrol přítomný v hroznech, červeném víně či ostružinách, allicin z česneku nebo vitamin D v kombinaci s vitaminem B. Naopak paleolitická dieta či dieta s vysokým obsahem tuku a bílkovin vedla ke zvýšení hodnoty TMAO. Dále např. zelený čaj či kakao neměly na TMAO vliv, na rozdíl od čaje oolong, který hodnotu TMAO snižoval.^{10,12} Na červené maso, které je zdůrazňováno jako zdroj prekursorů TMAO, je ovšem potřeba pohlížet také jako na významný zdroj bílkovin, vitaminů a stopových prvků (železo, zinek). Jeho konzumace je ale také bohužel spojena s příjmem nasycených tuků, cholesterolu a soli.¹³

V souvislosti s předloženou studií je vhodné zamyslet se nad tím, jak se vývoj názorů v čase mění, i nad tím, jak se objevují nové poznatky. Původně „špatná“ molekula CMPF se stala „dobrou“. Stran TMAO a možností jeho ovlivnění je třeba vyčkat na další studie a na problematiku se dívat v širším kontextu.

LITERATURA

1. Vanholder R, De Smet R, Glorieux G, et al.; European Uremic Toxin Work Group (EUTox). Review on uremic toxins: classification, concentration, and interindividual variability. *Kidney Int* 2003; 63:1934–1943.
2. Rroji M, Elloot S, Dhondt A, et al. Association of advanced age with concentrations of uremic toxins in CKD. *J Nephrol* 2016;29:81–91.
3. Kalousová M. Je koncentrace uremických toxinů ovlivněna věkem, pokud bereme v úvahu funkci ledvin? *Postgraduální nefrologie* 2016;14:9–11. (Komentář k článku Rroji M, Elloot S, Dhondt A, et al. Association of advanced age with concentrations of uremic toxins in CKD. *J Nephrol* 2016;29:81–91.)
4. Miyamoto Y, Iwao Y, Mera K, et al. A uremic toxin, 3-carboxy-4-methyl-5-propyl-2-furanpropionate induces cell damage to proximal tubular cells via the generation of a radical intermediate. *Biochem Pharmacol* 2012;84:1207–1214.
5. Prentice KJ, Luu L, Allister EM, et al. The furan fatty acid metabolite CMPF is elevated in diabetes and induces β cell dysfunction. *Cell Metab* 2014;19:653–666.
6. Lankinen MA, Hanhineva K, Kolehmainen M, et al. CMPF does not associate with impaired glucose metabolism in individuals with features of metabolic syndrome. *PLoS One* 2015;10:e0124379. doi: 10.1371/journal.pone.0124379. eCollection 2015.
7. Prentice KJ, Wendell SG, Liu Y, et al. CMPF, a Metabolite Formed Upon Prescription Omega-3-Acid Ethyl Ester Supplementation, Prevents and Reverses Steatosis. *EBioMedicine* 2018;27:200–213.
8. Mohan H, Brandt SL, Kim JH, et al. 3-carboxy-4-methyl-5-propyl-2-furanpropanoic acid (CMPF) prevents high fat diet-induced insulin resistance via maintenance of hepatic lipid homeostasis. *Diabetes Obes Metab* 2019;21:61–72.
9. Luce M, Bouchara A, Pastural M, et al. Is 3-Carboxy-4-methyl-5-propyl-2-furanpropionate (CMPF) a Clinically Relevant Uremic Toxin in Haemodialysis Patients? *Toxins (Basel)* 2018;10:205.
10. Zixin Y, Lulu C, Xiangchang Z, et al. TMAO as a potential biomarker and therapeutic target for chronic kidney disease: A review. *Front Pharmacol* 2022;13:929262.
11. Guasti L, Galliazzo S, Molaro M, et al. TMAO as a biomarker of cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Intern Emerg Med* 2021;16:201–207.
12. Coutinho-Wolino KS, de F Cardozo LFM, de Oliveira Leal V, et al. Can diet modulate trimethylamine N-oxide (TMAO) production? What do we know so far? *Eur J Nutr* 2021;60:3567–3584.
13. Mafrá D, Borges NA, Cardozo LFM, et al. Red meat intake in chronic kidney disease patients: Two sides of the coin. *Nutrition* 2018;46:26–32.

Empagliflozin zpomaluje progresi renální insuficience u širokého spektra pacientů s chronickým onemocněním ledvin

EMPA-Kidney Collaborative Group, Herrington WG, Staplin N, Wanner C, et al. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease.

N Engl J Med 2022 Nov 4, doi: 10.1056/NEJMoa2204233.

KLÍČOVÁ SLOVA: empagliflozin – chronické onemocnění ledvin – inhibitor SGLT2 – kardiovaskulární komplikace – progres CKD

Recentní studie ukázaly, že je možné u pacientů s diabetickým onemocněním ledvin potencovat příznivý efekt inhibice systému renin-angiotenzin na progresi chronického onemocnění ledvin (CKD) inhibitorem sodíko-glukózoového kotransportéru 2 (SGLT2) kanagliflozinem (studie CREDENCE)¹ nebo inhibitorem mineralokortikoidního receptoru finerenonem (studie FIDELIO-DKD).² Blokáda systému renin-angiotenzin byla donedávna jedinou léčbou s prokázaným efektem na progresi chronické renální insuficience u pacientů s nediabetickým onemocněním ledvin. Ve studii DAPA-CKD³ však dapagliflozin ovlivnil progresi chronického onemocnění ledvin nejen u diabetiků 2. typu, ale i u nediabetiků. Všechny tyto studie již byly v Postgraduální nefrologii komentovány.

Albuminurie je u pacientů s CKD nejen rizikovým faktorem progrese renální insuficience, ale i zvýšené kardiovaskulární morbiditu a mortality. Většina nediabetiků s chronickým renálním onemocněním má ale poměr albumin/kreatinin < 30 mg/mmol (nemá tedy ani „mikroalbuminurii“),⁴ a přesto jejich onemocnění může progredovat do terminálního selhání ledvin. Pro tuto skupinu pacientů jsme zatím neměli ohledně možného příznivého efektu inhibitorů SGLT2 žádná data, protože do studie DAPA-CKD3 byli zařazeni jen pacienti s poměrem albumin/kreatinin < 20 mg/mmol (což odpovídá přibližně 200 mg/24 hodin). Podobně byla dosud k dispozici velmi omezená data pro renoprotektivní efekt inhibitorů SGLT2 u pacientů s velmi nízkou odhadovanou glomerulární filtrací (< 30 ml/min/1,73 m²).

Studie EMPA-KIDNEY (Study of Heart and Kidney Protection with Empagliflozin) si dala za cíl posoudit účinnost a bezpečnost inhibitoru SGLT2 empagliflozinu

na progresi renální insuficience a kardiovaskulární morbiditu/mortalitu u širokého spektra pacientů s chronickým onemocněním ledvin (diabetiků i nediabetiků, včetně pacientů s nízkou albuminurií a nízkou glomerulární filtrací).

EMPA-KIDNEY byla randomizovaná, placebem kontrolovaná studie probíhající ve 241 centrech v osmi zemích v různých částech světa, konkrétně v Severní Americe, Evropě a východní Asii.⁵

Do studie byli zařazeni pacienti s chronickým onemocněním ledvin s odhadovanou glomerulární filtrací (eGFR – dle rovnice CKD-EPI) 20–45 ml/min/1,73 m² bez ohledu na albuminurii nebo pacienti s odhadovanou glomerulární filtrací 45–90 ml/min/1,73 m² a albuminurií alespoň 200 mg/g kreatininu (tj. cca 20 mg/mmol kreatininu). Pacienti zařazení do studie měli užívat průměrnou dávku inhibitoru systému renin-angiotenzin, ale do studie mohli být zařazeni také, když investigátor nepokládal léčbu inhibitorem systému renin-angiotenzin za indikovanou nebo pacienti inhibitoru systému renin-angiotenzin netolerovali. Zařazení mohli být pacienti s diabetem i bez diabetu, ale ze studie byli vyloučeni pacienti s autozomálně dominantním polycystickým onemocněním ledvin.

Před randomizací podstoupili všichni pacienti prerandomizační „run-in“ fázi trvající alespoň šest týdnů, ve které všichni užívali jednu tabletu placeba denně. Po této době byli pacienti splňující vstupní kritéria randomizováni k léčbě empagliflozinem (10 mg jednou denně) nebo placebem.

Primárním sledovaným parametrem byl vývoj progrese chronického onemocnění ledvin nebo úmrtí z kardiovaskulárních příčin. Progrese chronického onemocnění ledvin byla definována jako nutnost zahájit náhradu funkce led-

vin dialýzou nebo transplantací nebo trvalý pokles eGFR pod 10 ml/min/1,73 m², trvalý pokles eGFR (vzhledem ke vstupní hodnotě) o 40 % nebo úmrtí z renálních příčin. Hlavními sekundárními sledovanými parametry byly kompozit hospitalizace pro srdeční selhání nebo úmrtí z kardiovaskulárních příčin; hospitalizace z jakékoli příčiny (první nebo opakovaná) a celková mortalita. Dalšími sekundárními sledovanými parametry byly progresse chronického onemocnění ledvin, mortalita z kardiovaskulárních příčin a kompozit vývoje terminálního chronického selhání ledvin a mortality z kardiovaskulárních příčin.

V protokolu bylo specifikováno, že jediná formální „interim“ analýza účinnosti léčby proběhne, až se u 150 pacientů vyvine terminální selhání ledvin. Studie mohla být předčasně zastavena z důvodu jasné účinnosti, pokud byly splněny předem definované dvě podmínky (snížení rizika vývoje primárního sledovaného parametru o 22,2 % na hladině významnosti < 0,0017 a snížení rizika vývoje terminálního selhání ledvin nebo úmrtí z kardiovaskulárních příčin také o 22,2 % na hladině významnosti < 0,05) na základě „intention-to-treat“ analýzy (zahrnující všechny pacienty, kteří začali užívat studijní medikaci).

Do studie bylo randomizováno 6 609 pacientů průměrného věku 63,8 roku, 33,2 % pacientů byly ženy, 54 % pacientů nemělo diabetes. Průměrná eGFR představovala 37,3 ± 14,5 ml/min/1,73 m², 34,5 % mělo eGFR < 30 ml/min/1,73 m². Střední albuminurie představovala 329 mg/g kreatininu a 48,3 % pacientů mělo albuminurii ≤ 300 mg/g kreatininu (tj. < cca 30 mg/mmol kreatininu).

Dne 7. března 2022 rozhodl nezávislý DSMB (Data and Safety Monitoring Board), že po dosažení primárního sledovaného parametru u 624 pacientů byly obě „účinnostní“ podmínky pro předčasné zastavení studie splněny. Střední doba sledování byla v době ukončení sledování pacientů ve studii (5. 7. 2022) dva roky. Studii ukončilo 99,1 % pacientů, kteří buď absolvovali poslední klinickou vizitu, nebo zemřeli v průběhu studie; 16,9 % pacientů léčených empagliflozinem a 19,4 % pacientů v placebové větvi přerušilo v průběhu studie léčbu, ale jen méně než 1 % z důvodu užívání nestudijního inhibitoru SGLT2.

Primární sledovaný parametr (progrese chronického onemocnění ledvin nebo úmrtí z kardiovaskulárních příčin) se vyskytl u 13,1 % pacientů léčených empagliflozinem a u 16,9 % pacientů v placebové větvi (snížení rizika o 28 %, $p < 0,001$). Pacienti léčení empagliflozinem měli významně nižší riziko hospitalizace z jakékoli příčiny (24,8 hospitalizace vs. 29,2 hospitalizace na 100 patientských let, snížení rizika o 14 %, $p < 0,003$).

Empagliflozin neměl statisticky významný vliv na snížení rizika sledovaného parametru složeného z hospitalizace pro srdeční selhání nebo úmrtí z kardiovaskulárních příčin (4 % vs. 4,6 %, snížení rizika 16 %, $p = 0,15$) ani na celkovou mortalitu (4,5 % vs. 5,1 %, snížení rizika 13 %, $p = 0,21$).

Empagliflozin snížil statisticky významně (o 29 %) riziko progresse chronického onemocnění ledvin a také sledovaný parametr složený z vývoje terminálního chronického selhání ledvin a mortality z kardiovaskulárních příčin (o 27 %).

Účinek empagliflozinu byl ohledně primárního sledovaného parametru i hlavních sekundárních sledovaných parametrů (včetně progresse chronického onemocnění ledvin) konzistentní v předem definovaných klíčových podskupinách, zejména u diabetiků a nediabetiků a pacientů s různou úrovní eGFR v době randomizace. Efekt empagliflozinu se zdál být o něco větší u pacientů s vyšším poměrem albumin/kreatininu.

Roční rychlost poklesu eGFR v placebové větvi byla v průběhu studie konstantní. U pacientů léčených empagliflozinem došlo k očekávanému akutnímu poklesu eGFR a poté se rychlost poklesu eGFR ve srovnání s placebovou větvi statisticky významně zpomalila. „Chronický“ pokles eGFR (s vynecháním časného poklesu) byl u pacientů léčených empagliflozinem o 1,37 ml/min/1,73 m²/rok pomalejší, a to ve všech hlavních predefinovaných podskupinách, včetně pacientů s nízkou albuminurií.

Rozdíly v rychlosti poklesu eGFR mezi empagliflozinovou a placebovou větvi byly větší u pacientů s vyšší ztrátou eGFR (tj. u pacientů s vyšší vstupní eGFR a vyšší vstupní albuminurií).

V žádné podskupině pacientů léčených empagliflozinem nebyla ve srovnání s placebem vyšší celková mortalita ani kardiovaskulární mortalita či morbidita. Ketoacidóza se vyskytla jen u šesti pacientů léčených empagliflozinem a u jednoho pacienta na placebo. Amputace dolních končetin se vyskytly u 28 pacientů léčených empagliflozinem a u 19 pacientů na placebo. Mezi oběma větvemi nebyl žádný rozdíl ve výskytu infekcí močových cest, hyperkalemie, akutního poškození ledvin, symptomatické dehydratace, poškození jater nebo fraktur. Celkový počet závažných nežádoucích příhod byl v obou větvích srovnatelný.

Pacienti léčení empagliflozinem měli ve srovnání s pacienty na placebo o 19 % nižší albuminurii a také mírně nižší hmotnost (−0,9 ± 0,1 kg), systolický (−2,6 ± 0,3 mm Hg) a diastolický (−0,5 ± 0,2 mm Hg) krevní tlak a glykovaný hemoglobin (−0,39 mmol/mol).

KOMENTÁŘ

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

V komentované studii EMPA-KIDNEY empagliflozin snížil u pacientů s chronickým onemocněním ledvin v širokém

rozmezí příčin chronického onemocnění ledvin, albuminurie a glomerulární filtrace riziko progresse chronického onemocnění

ledvin a mortality z kardiovaskulárních příčin ve srovnání s placebem o 28 %.

Efekt empagliflozinu byl srovnatelný u diabetiků a nediabetiků a byl prokázán i u pacientů s výrazně sníženou eGFR až do cca 20 ml/min/1,73 m². Současně empagliflozin snížil statisticky významně riziko hospitalizace z jakýchkoliv příčin o 14 %.

Vliv inhibitorů SGLT2 na progresi chronického onemocnění a mortalitu z kardiovaskulárních příčin byl kvantitativně podobný ve většině studií primárně kardiovaskulárních i dvou primárně renálních (CREDENCE a DAPA-CKD, 2020).^{1,3}

Studie CREDENCE zahrnovala jen pacienty s diabetem 2. typu a poměrem albumin/kreatinin < 300 mg/g kreatininu a eGFR < 30 ml/min/1,73 m². Studie DAPA-CKD sice zahrnuje i pacienty s nediabetickým chronickým onemocněním ledvin, ale zařazení pacienti museli mít albuminurii alespoň 200 mg/g kreatininu a eGFR 25–75 ml/min/1,73 m².

Ve studii EMPA-KIDNEY bylo 3 569 pacientů bez diabetu a 2 282 pacientů s eGFR < 30 ml/min/1,73 m², zatímco ve studii DAPA-CKD bylo jen 1 398 pacientů bez diabetu a 624 pacientů s eGFR < 30 ml/min/1,73 m².

U 3 192 pacientů (48,3 %) s poměrem albumin/kreatinin < 300 mg/g kreatininu byl výskyt primárního sledovaného parametru nízký, protože v této skupině progreduje chronické onemocnění ledvin pomaleji než u pacientů s vysokou albuminurií.

Empagliflozin ale snížil (v prespecifikované exploratorní analýze) statisticky významně rychlost ztráty eGFR i u pacientů nejen s poměrem albumin/kreatinin < 300 mg/g kreatininu, ale dokonce i u pacientů s poměrem albumin/kreatinin < 30 mg/g kreatininu. Efekt na zpomalení rychlosti ztráty eGFR se může

v této nízkorizikové skupině projevit až po době delší, než byla průměrná doba sledování ve studii EMPA-KIDNEY (dva roky).

Hlavním přínosem komentované studie je její velikost, široká vstupní kritéria a také vysoký podíl pacientů, které se podařilo udržet ve studii. Hlavní limitací studie je nižší než předpokládaný počet kardiovaskulárních příhod, jehož důsledkem byla nižší statistická síla pro sekundární a terciární kardiovaskulární cílové ukazatele. Nicméně i za této situace byl vliv empagliflozinu na kardiovaskulární cílové ukazatele konzistentní s efektem inhibitorů SGLT2 v jiných studiích.

Metaanalýza studií u pacientů s chronickým onemocněním ledvin⁶ ukázala, že inhibitory SGLT2 snížily riziko úmrtí z kardiovaskulárních příčin o 14 % a riziko hospitalizace pro srdeční selhání nebo mortality z kardiovaskulárních příčin o 23 %.

Ve studii EMPA-KIDNEY snížil empagliflozin riziko progresu chronického onemocnění ledvin nebo úmrtí z kardiovaskulárních příčin u širokého spektra pacientů s chronickým onemocněním ledvin v riziku progresu, včetně pacientů bez diabetu a s odhadovanou glomerulární filtrací nižší než 30 ml/min/1,73 m² a pacientů s (velmi) nízkou albuminurií. Nové guidelines KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes)⁷ pro léčbu diabetického onemocnění ledvin (KDIGO Diabetes Work Group, 2020) doporučují léčbu inhibitorem SGLT2 u všech pacientů s diabetickým onemocněním ledvin. Tato doporučení bude nyní třeba rozšířit i na pacienty s nediabetickým chronickým onemocněním ledvin. Ze strany nefrologů bude třeba vyvinout maximální úsilí, aby se léčba inhibitorem SGLT2 ke všem pacientům s progresivní formou chronického onemocnění ledvin dostala.

LITERATURA

1. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019; 380:2295–2306.
2. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2020;383:2219–2229.
3. Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020; 383:1436–1446.
4. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet* 2013;382:260–272.
5. EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Design, recruitment, and baseline characteristics of the EMPA-Kidney trial. *Nephrol Dial Transplant* 2022;37:1317–1329.
6. Staplin N, Haynes R, Mayne K, et al. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *Lancet* 2022;400:1788–1801.
7. KDIGO Diabetes Work Group: KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2020;98(4S):S1–S115.

Nová klasifikační kritéria pro vaskulitidy velkých cév

Ponte C, Grayson PC, Robson JC, et al; DCVAS Study Group. 2022 American College of Rheumatology/EULAR classification criteria for giant cell arteritis.

Ann Rheum Dis 2022;81:1647–1653.

Arthritis Rheumatol 2022 Nov 8. doi: 10.1002/art.42325. Epub ahead of print.

Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, et al; DCVAS Study Group. 2022 American College of Rheumatology/EULAR classification criteria for Takayasu arteritis.

Ann Rheum Dis 2022;81:1654–1660.

Arthritis Rheumatol 2022 Nov 8. doi: 10.1002/art.42324. Epub ahead of print. PMID: 36349501.

Obrovskobuněčná arteriitida a Takayasuova arteriitida se podle názvosloví vaskulitid na základě konsenzu konference v Chapel Hillu řadí mezi vaskulitidy velkých cév.¹ Obrovskobuněčná arteriitida (giant cell arteritis, GCA; dříve také temporální arteriitida) je nejčastější formou systémové vaskulitidy u pacientů ve věku ≥ 50 let. Je to granulomatózní arteriitida s predilekcí k postižení kraniálních cév, která se obvykle projevuje bolestmi hlavy, kaudikacemi při žvýkání, citlivostí skalpu, poruchami zraku, celkovými příznaky a zvýšenými zánětlivými ukazateli. Takayasuova arteriitida (TAK) je chronické onemocnění charakterizované granulomatózním zánětem aorty a jejích hlavních větví. Cévní poškození může vést k mozkové příhodě, infarktu myokardu, ischemii v mezenterické oblasti nebo ke kaudikacím končetin.

Na rozdíl od diagnostických kritérií (sloužících ke stanovení diagnózy) je účelem klasifikačních kritérií zajistit, aby k zařazení do klinických a jiných výzkumných studií byla vybrána homogenní skupina pacientů s danou diagnózou. Dosud používaná kritéria pro klasifikaci GCA a TAK pocházela již z roku 1990^{2,3} a neodpovídala současným standardům ani novým poznatkům a nerefletovala rozvoj zobrazovacích metod, které do značné míry nahradily nutnost biopsie (temporální arterie). Cílem komentovaných prací proto bylo vytvořit a validovat nová klasifikační kritéria pro tyto vaskulitidy schválená americkou i evropskou revmatologickou společností (American College of Rheumatology [ACR] a European Alliance of Associations for Rheumatology [EULAR]). Kritéria vycházejí z aktivity projektu DCVAS (Diagnostic and Classification Criteria in Vasculitis).⁴

Studie probíhala v šesti fázích: 1. identifikace možných položek kritérií experty; 2. prospektivní observační studie zaznamenávající příznaky přítomné v době stanovení dia-

gnózy u pacientů s diagnózou vaskulitidy nebo s onemocněním napodobujícím vaskulitidu; 3. posouzení případů experty, ponechání případů se shodou na aspoň střední jistotě diagnózy; 4. snížení počtu možných položek kritérií na základě shromážděných dat; 5. odvození kritérií s bodovacím systémem podle váhy jednotlivých položek; 6. následná validace těchto kritérií na nezávislém souboru dat.

Na počátku bylo identifikováno více než 1 000 možných položek pro budoucí kritéria. Do observační studie DCVAS bylo zařazeno celkem 6 991 pacientů a ze získaných dat byly pro tvorbu kritérií u GCA a TAK vybrány případy vaskulitidy velkých cév, jiných typů vaskulitidy a onemocnění napodobujících vaskulitidu. Další kroky, stejně jako finální podoba kritérií, jsou popsány pro každou diagnózu zvlášť. Obecně však platí, že kritéria by měla být použita pro klasifikaci konkrétního typu vaskulitidy pouze tam, kde již byla stanovena diagnóza vaskulitidy středních nebo velkých cév a již byly vyloučeny stavy nebo onemocnění napodobující vaskulitidu.

Obrovskobuněčná arteriitida

Pro vytvoření kritérií byly využity údaje od 518 pacientů s GCA a 536 kontrol s jiným typem vaskulitidy nebo s onemocněním napodobujícím vaskulitidu, ve validační fázi pak údaje od 238 pacientů s GCA a 213 kontrol. Pomocí statistické analýzy dat bylo identifikováno 27 možných položek kritérií u GCA; absolutním požadavkem po klasifikaci GCA se stal věk ≥ 50 let v době stanovení diagnózy a z ostatních zvažovaných kritérií bylo nakonec ponecháno deset, z nichž šest je klinických a zbývající čtyři vyplývají z laboratorních výsledků, z vyšetření pomocí zobrazovacích metod nebo z biopsie (v závorce jsou vždy uvedeny příslušné body za jednotlivé položky, které se sčítají, přičemž pro GCA je potřebné dosáhnout součtu ≥ 6):

- ranní ztuhlost ramen/krku (+2),
- náhlá ztráta zraku (+3),
- klaudikace čelisti nebo jazyka (+2),
- nová bolest hlavy temporálně (+2),
- citlivost skalpu (+2),
- abnormální nález při vyšetření temporální arterie (vymizení nebo oslabení pulsu, citlivost, zatvrdnutí) (+2),
- maximální sedimentace erytrocytů ≥ 50 mm/h nebo hodnota C-reaktivního proteinu (CRP) ≥ 10 mg/l (před zahájením léčby) (+3),
- pozitivní nález při biopsii temporální arterie nebo „halo“ příznak při ultrazvukovém vyšetření temporální arterie (+5),
- bilaterální axilární postižení při vyšetření zobrazovacími metodami (+2),
- zvýšená akumulace fluorodeoxyglukózy (FDG) v průběhu aorty při vyšetření pomocí pozitronové emisní tomografie (PET) (+2).

Při ověření na validačním souboru byla senzitivita těchto kritérií 87 % (95% interval spolehlivosti [CI] 82–91 %) a specifita 94,8 % (95% CI 91–97,4 %).

Takayasuova ateriitida

U tohoto onemocnění byly využity údaje od 316 pacientů s TAK a 323 kontrol s jiným typem vaskulitidy nebo s onemocněním napodobujícím vaskulitidu, ve validační fázi pak údaje od 146 pacientů s TAK a 127 kontrol. Statistická analýza dat vedla k finálnímu stanovení dvou absolutních požadavků pro klasifikaci TAK (věk ≤ 60 let

a průkaz vaskulitidy při vyšetření pomocí zobrazovacích metod) a výběru deseti kritérií, z nichž sedm je klinických a zbývající tři vyplývají z výsledků vyšetření pomocí zobrazovacích metod (v závorce jsou vždy uvedeny příslušné body za jednotlivé položky, které se počítají, přičemž pro splnění kritérií pro TAK je potřeba dosáhnout součtu ≥ 5):

- ženské pohlaví (+1),
- angina pectoris (+2),
- klaudikace horních nebo dolních končetin (+2),
- cévní šelest (+2),
- oslabený puls na horní končetině (+2),
- abnormální nález při vyšetření karotid (oslabený nebo vymizelý puls, citlivost) (+2),
- rozdíl v systolickém krevním tlaku mezi pažemi ≥ 20 mm Hg (+1),
- počet postižených arteriálních povodí při vyšetření zobrazovacími metodami (možná povodí jsou: hrudní aorta, břišní aorta, mezenterické tepny, levá nebo pravá a. carotis, levá nebo pravá a. subclavia a levá nebo pravá a. renalis):
 - jedno povodí (+1),
 - dvě povodí (+2),
 - tři a více povodí (+3),
- symetrické postižení párových tepen (a. carotis, a. subclavia, a. renalis) (+1),
- postižení břišní aorty a mezenterických nebo renálních tepen (+3).

Senzitivita těchto kritérií byla 93,8 % (95% CI 88,6–97,1 %) a specifita 99,2 % (95% CI 96,7–100 %).

KOMENTÁŘ

MUDr. Zdenka Hrušková, Ph.D.;

prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.;

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

Komentované práce jsou po klasifikačních kritériích pro ANCA asociované vaskulitidy (AAV),^{5–7} která byla publikována počátkem roku 2022 a byla již v tomto časopise také diskutována,⁸ druhým větším výstupem mezinárodního multicentrického projektu DCVAS.⁴

Vaskulitidy velkých cév, zejména GCA, patří v našich podmínkách k nejčastějším vaskulitidám. Stanovit diagnózu nemusí být obtížné, pokud se na vaskulitidu pomyslí, ale příznaky jsou často nespecifické, někdy i ne zcela typické, některá vyšetření (např. ultrazvukové) jsou velmi závislá na expertize vyšetřujícího, diferenciální diagnostika je široká a jiná etiologie obtíží pravděpodobnější. Stává se, že vaskulitida je náhodným nálezem vyšetření zobrazovacími metodami ordinovaných např. k vyloučení nádorového onemocnění, a diagnostické zpoždění není výjimkou.

Stejně jako u ANCA asociovaných vaskulitid však i u GCA a TAK jde v komentovaných publikacích o kritéria klasifikační, jejichž hlavním cílem je odlišit jednotlivé typy vaskulitid velkých

cév mezi sebou, popř. je odlišit od vaskulitid středních cév, primárně pro výzkumné účely, při požadavku na jednoznačné zařazování do studií apod. Autoři opakovaně zdůrazňují, že pro využívání kritérií by mělo platit, že diagnóza vaskulitidy již byla stanovena a jiné možné příčiny daných příznaků byly vyloučeny. Diagnostická kritéria, která by v běžné klinické praxi napomohla lékařům při časném stanovení diagnózy, nám tedy nadále chybí, a přestože (ambiciózním) cílem studie DCVAS bylo jejich vytvoření, ukáže se patrně až časem, zda se tento cíl podaří naplnit.

K hlavním výhodám projektu DCVAS i nových kritérií patří zařazení pacientů z různých částí světa, striktní metodika vyhovující současným standardům, prospektivně získaný soubor dat, expertní posouzení jistoty diagnózy u každého případu, zapojení pacientů s onemocněním napodobujícím vaskulitidu, modernější možnosti analýz a bodovací systém s relativní váhou pro jednotlivé součásti kritérií, tak jak je dnes zvykem i u jiných revmatologických onemocnění.⁹ Kritéria mají, jak

je výše uvedeno, vysokou specifitu i senzitivitu, ale validační soubor byl vytvořen také z dat ve studii DCVAS, a bude tedy zajímavé sledovat, jak si kritéria povedou při validaci v jiných souborech, např. v jiných částech světa nebo u dětí. Určitou nevýhodou snad může být to, že šlo o observační studii se souborem dat shromážděných bez ovlivnění použitých vyšetření a bez standardizace vyšetřovacího postupu, takže ne u všech pacientů byla provedena všechna v úvahu přicházející vyšetření, což však odráží postup v běžné praxi, a že z analýz byly vyloučeny případy, kde byly pochybnosti o diagnóze, bez ohledu na názor primárně odesílajícího lékaře.

Vlastní náplň kritérií a jednotlivé vybrané položky asi nejsou příliš překvapivé. Dá se říci, že nová kritéria stará nezavrhují, protože většina zůstává využita, ale spíše je převádí do 21. století, doplňují a rozšiřují o nové diagnostické možnosti

(zejména zobrazovací metody včetně PET, CRP jako alternativa sedimentace erytrocytů apod.). O možnosti nahradit biopsii temporální arterie zobrazovací metodou se koneckonců hovoří již dříve^{10,11} a nové kritérium určitě lépe odráží současnou praxi. Nová kritéria také více zohledňují možné extrakraniální postižení u GCA, kde měla původní kritéria ACR velmi nízkou senzitivitu. Dále byly v nových kritériích mírně upraveny požadavky na věk u jednotlivých diagnóz (≥ 50 let u GCA a ≤ 60 let u TAK), které ponechávají určitou flexibilitu ve věkové skupině 50–60 let, avšak jsou nyní považovány za absolutní, nezbytně nutnou podmínku pro splnění klasifikačních kritérií.

Navzdory určitým možným výhradám k provedení jsou nová klasifikační kritéria pro vaskulitidy velkých cév nepochybně krokem kupředu a měla by se stát brzy standardem pro klasifikaci v klinických studiích a v dalším klinickém výzkumu.

LITERATURA

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013;65:1–11.
2. Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Vasculitides. giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1122–1128.
3. Arend WP, Michel BA, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1129–1134.
4. Craven A, Robson J, Ponte C, et al. ACR/EULAR-endorsed study to develop diagnostic and classification criteria for vasculitis (DCVAS). *Clin Exp Nephrol* 2013;17:619–621.
5. Robson JC, Grayson PC, Ponte C, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Granulomatosis With Polyangiitis. *Arthritis Rheumatol* 2022;74:393–399.
6. Suppiah R, Robson JC, Grayson PC, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Microscopic Polyangiitis. *Arthritis Rheumatol* 2022;74:400–406.
7. Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *Ann Rheum Dis* 2022;81:309–314.
8. Hrušková Z, Tesař V. Nová klasifikační kritéria pro ANCA asociované vaskulitidy. *Postgraduální nefrologie* 2022;20:23–26.
9. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol* 2019;71:1400–1412.
10. DeJaco C, Ramiro S, Duftner C, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice. *Ann Rheum Dis* 2018;77:636–643.
11. DeJaco C, Duftner C, Buttgerit F, et al. The spectrum of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: revisiting the concept of the disease. *Rheumatology (Oxford)* 2017;56:506–515.

KDIGO 2022: Léčba diabetu u chronického onemocnění ledvin – doporučení pro klinickou praxi: aktualizace na základě rychle přibývajících nových důkazů

Rossing P, Caramori ML, Chan JCN, et al. Executive summary of the KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: an update based on rapidly emerging new evidence. *Kidney Int* 2022;102:990–999.

Doporučení KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) pro léčbu pacientů s diabetem byla naposledy vydána v roce 2020. Komentář k nim byl zveřejněn v čísle 2/2021 tohoto časopisu. Od té doby se však objevilo velké množství velmi kvalitních randomizovaných studií, které si vyžádaly modifikaci doporučení. Na základě těchto poznatků bylo rozhodnuto upravit kapitoly 1 (Komplexní léčba) a kapitoly 4 (Léky snižující glykemii). Ostatní kapitoly jsou považovány za platné a doporučení v nich nebyla změněna.

Revize se týká zejména používání inhibitorů sodíko-glukózového kotransportéru 2 (SGLT2) a antagonistů receptoru pro glukagonu podobný peptid 1 (GLP-1 RA) a dále zařazení nových doporučení ohledně antagonistů mineralokortikoidních receptorů (MRA).

Komplexní léčba

Pacienti s diabetem a chronickým onemocněním ledvin (CKD) mají vysoké riziko kardiovaskulárních komplikací a rovněž ostatních akutních i chronických komplikací diabetu. U těchto pacientů je nutno posoudit všechny rizikové faktory a v léčbě je třeba spolupracovat s nemocným i s příslušnými složkami zdravotních systémů.

Doporučované intervence jsou uspořádány do pyramidy. Základnu tvoří životospráva, tedy dieta, pravidelné cvičení, zanechání kouření a dosažení nebo udržení optimální tělesné hmotnosti.

První linii léčby tvoří u pacientů s diabetem 2. typu (DM2) metformin a inhibitory SGLT2, při hypertenzi inhibitory systému renin–angiotenzin (RAS) a u všech pacientů s diabetem 1. typu (DM1) i DM2 a CKD statin.

Další linii léčby představují léky s prokázanými účinky na zlepšení prognózy srdečního a renálního selhání: GLP-1 RA, antitrombotika při ateroskleróze a nesteroidní MRA (ns-MRA).

Posledním stupněm jsou další léky nutné k dosažení cílových hodnot glykemie, krevního tlaku a lipidových parametrů.

Inhibitory SGLT2

Hranice glomerulární filtrace (odhadovaná glomerulární filtrace, eGFR) pro nasazení inhibitorů SGLT2 byla snížena z 30 ml/min/1,73 m² (0,5 ml/s/1,73 m²) na 20 ml/min/1,73 m² (0,33 ml/s/1,73 m²). Do studií DAPA-CKD (Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease)¹ a SCORED (Effect of Sotagliflozin on Cardiovascular and Renal Events in Patients with Type 2 Diabetes and Moderate Renal Impairment Who Are at Cardiovascular Risk)² byli zahrnuti pacienti s glomerulární filtrací (GF) až do hodnoty 25 ml/min/1,73 m². Do studií EMPEROR-Reduced (Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction)³ a EMPEROR-Preserved (Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure with Preserved Ejection Fraction)⁴ byli zařazeni pacienti s eGFR až do 20 ml/min/1,73 m². Do studie EMPA-KIDNEY (Study of Heart and Kidney Protection with Empagliflozin)⁵ byli zahrnuti pouze pacienti s CKD, také s eGFR až do 20 ml/min/1,73 m²; studie byla ukončena předčasně vzhledem ke zjevnému přínosu léčby. Analýzy podskupin a metaanalýzy ukázaly, že benefit pro srdce a ledviny je zachován napříč kategoriemi eGFR, a to i u pacientů bez albuminurie. Některé protokoly umožnily pokračovat v podávání léčby i při poklesu glomerulární filtrace pod hodnoty vyžadované při zařazení do studie. To vedlo k revizi názoru pro praxi v tom smyslu, že podávání inhibitorů SGLT2 by mělo pokračovat, dokud ho pacient toleruje nebo dokud není zahájena léčba náhradou funkce ledvin.

Podle doporučení KDIGO 2022 je velmi žádoucí podávat inhibitory SGLT2 všem pacientům s diabetem a CKD

bez ohledu na glykemii. Proto byla léčba inhibitory SGLT2 přesunuta z kapitoly Léky snižující glykemii do kapitoly Komplexní léčba.

Nejsou k dispozici dostatečná data, která by opravňovala k doporučení inhibitorů SGLT2 u pacientů s DM1 a CKD nebo u nemocných léčených dialýzou či po transplantaci. Těchto pacientů se tedy doporučení o podávání inhibitorů SGLT2 netýká.

Antagonisté receptoru pro GLP-1

V době, která uplynula od vydání minulých doporučení, byla publikována další studie – AMPLITUDE-O (Effect of Efpeglenatide on Cardiovascular Outcomes),⁶ která prokázala kardiovaskulární benefit u všech pacientů bez ohledu na hodnotu GF. Proto se GLP-1 RA doporučují jako druhá linie léčby u pacientů, u nichž není dosaženo cílových hodnot glykemie navzdory úpravě životosprávy a podávání léků první linie. Pro zlepšení renální prognózy jsou zatím k dispozici jen nepřímé důkazy. Podávání GLP-1 RA je možné zvažovat také u pacientů, kteří potřebují snížit hmotnost.

Nesteroidní antagonisté mineralokortikoidních receptorů

Renálními a kardiovaskulárními výslednými parametry při podávání finerenonu se zabývaly dvě velké klinické studie – FIDELIO-DKD (Finerenone in Reducing Kidney Failure and Disease Progression in Diabetic Kidney Disease)⁷ a FIGARO-DKD (Finerenone in Reducing Cardiovascular Mortality and Morbidity in Diabetic Kidney Disease).⁸ Dále byla publikována prespecifikovaná analýza obou těchto studií dohromady – FIDELITY (Finerenone in chronic kidney disease and type 2 diabetes: Combined FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD Trial programme analysis).⁹ Do obou klinických studií byli zařazeni pacienti s reziduální albuminurií s poměrem albumin/kreatinin (albumin/creatinine ratio, ACR) ≥ 30 mg/g (3 mg/mmol) při plné dávce inhibice RAS a s nezvýšenou sérovou koncentrací draslíku ($< 4,8$ mmol/l) při screeningu.

Ve studii FIDELIO-DKD snížilo podávání finerenonu výskyt primárního renálního výsledného ukazatele (selhání ledvin, trvalé snížení eGFR o ≥ 40 % nebo úmrtí z renálních příčin) a sekundárního kardiovaskulárního výsledného ukazatele (úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatální infarkt myokardu nebo mozková příhoda nebo hospitalizace pro srdeční selhání). Ve studii FIGARO-DKD snížilo podávání finerenonu výskyt kombinovaného kardiovaskulárního cílového ukazatele, který byl primárním výsledným ukazatelem studie. Analýza FIDELITY prokázala snížení výskytu kombinovaného kardiovaskulárního i renálního cílového ukazatele a také snížení četnosti renálního selhání, definovaného jako zahájení chronické dialýzy nebo transplantace ledvin. Při podávání finerenonu byla častější hyperkalemie, která častěji vedla k vysazení léčby (1,7 % vs. 0,6 %), ale nezpůsobila během tří let žádné úmrtí.

Další syntetizovaný ns-MRA esaxerenon snižuje albuminurii, ale zatím nejsou k dispozici data o zlepšení prognózy pacientů. Tento lék je registrován pouze v Japonsku.

Vzhledem k tomu, že uvedené výsledky nebyly dosud potvrzeny v reálné praxi a dostupná data jsou zatím jen pro jednu sloučeninu z této skupiny, je doporučení pouze na úrovni síly 2, tedy „navrhujeme“.

Podle doporučení KDIGO 2022 je velmi žádoucí podávat inhibitory SGLT2 všem pacientům s DM2 a CKD. V době zahájení studií FIDELIO-DKD a FIGARO-DK toto neplatilo. Přesto bylo 877 pacientů při zahájení těchto studií léčeno inhibitory SGLT2. Kardiovaskulární benefit byl stejný u pacientů, kteří užívali glifloziny, i u těch, jimž podávány nebyly. Navíc je možné, že inhibitory SGLT2 snižují riziko hyperkalemie při kombinaci léčby plnou dávkou inhibice RAS a ns-MRA.

Finerenon by měl být podáván v dávce 10 mg při GF 25–59 ml/min/1,73 m² a 20 mg při eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m². Pokud je koncentrace draslíku po měsíci v normě, je možno nižší dávku zvýšit na 20 mg/den. Je-li podávání finerenonu zahajováno znovu po jeho vysazení z důvodu hyperkalemie, pak se začíná dávkou 10 mg/den. Při kalemii 4,9–5,5 mmol/l se pokračuje dosavadní dávkou. Při vyšší kalemii je nutno finerenon vysadit. Dále je ke zvládnutí hyperkalemie třeba zvážit dietní a medikamentózní opatření. Pokud při následných kontrolách poklesne koncentrace draslíku na 5 mmol/l a méně, je vhodné zvážit opětovné nasazení finerenonu.

Pro pacienty se srdečním selháním nebo hyperaldosteronismem jsou jedinou alternativou steroidní MRA. Není-li nemocný dosud léčen MRA a má indikaci pro steroidní i nesteroidní MRA, řídí se volba náležitějším klinickým problémem. MRA není vhodné kombinovat.

Závěr

Díky novým studiím se rozšiřují možnosti léčby pacientů s diabetem a CKD. Jedním z cílů nových doporučení KDIGO je poskytnout přehledný postup, který bude užitečný pro velmi rozdílné pacienty i pro zdravotníky.

Doporučuje se postupný přístup, který začíná úpravou životosprávy a farmakologickou léčbou první linie, jež zlepšuje klinické výsledky. Dále se přidávají léky, které snižují riziko nežádoucích výsledků a kontrolují známé rizikové faktory vedoucí k progresi renálního selhání a ke kardiovaskulárním příhodám. Základem je přidávání nových léků po jednom a opakované hodnocení odpovědi na léčbu a reziduálního rizika. Aby se maximalizovala tolerance, je logické, že medikace ovlivňující hemodynamiku má být přidávána postupně (inhibitory RAS, inhibitory SGLT2, MRA, diuretika a ostatní antihypertenziva).

Léčba má být soustředěna na udržení funkce ledvin a kvality života, nikoli na náhradu funkce ledvin. To vyžaduje úsilí všech osob, které se na péči podílejí, zapojení pacienta a zohlednění jeho preferencí a priorit.

Překážkou při zavádění nových druhů léků může být jejich cena. Pokud ovšem tyto léky zabrání nutnosti použít drahé náhrady funkce ledvin nebo tuto nutnost alespoň

oddálí, může být uvedená léčba nákladově velmi efektivní; k této problematice však není v současné době k dispozici dostatečné množství dat.

Doporučení pro léčbu pacientů s diabetem vydávají různé odborné společnosti, což může někdy vést k nekonzis-

tentnosti doporučení. Proto iniciativa KDIGO vydala společnou zprávu s American Diabetes Association (ADA).¹⁰ Tato zpráva svědčí o velké míře shody mezi zmíněnými dvěma společnostmi a pokrývá poněkud širší spektrum otázek než samotná doporučení KDIGO.

KOMENTÁŘ

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

Po letech negativních studií je obdivuhodné, kolik nových důkazů bylo publikováno v posledních dvou letech, které uplynuly od vydání předchozích doporučení KDIGO pro léčbu diabetu a CKD. Pro jednotlivce může být obtížné tento vývoj sledovat a zejména poté používat výsledky v reálné péči o pacienty. Je velmi záslužné, že pracovní skupina pod vedením Petera Rossinga a Iana H. de Boera byla schopna tak rychle zareagovat a vydat nová doporučení.

Nedomnívám se, že by komentář k jednotlivým bodům mohl přinést něco nového, protože autoři nejen pečlivě sumarizují důkazy, ale také podrobně probírají situace, kdy se důkazů zatím nedostává. Kromě komentovaného článku lze další podrobnosti najít v kompletním znění doporučení KDIGO, která byla publikována v časopise *Kidney Inter-*

*national*¹¹ a jsou volně dostupná na internetu, stejně jako komentovaný článek.

Za velmi užitečné lze považovat doporučení postupného zavádění jednotlivých léků a hodnocení jejich účinku. Kromě léků první linie se ostatní léky podávají až po zvážení, zda je konkrétní nemocný potřebuje. Pacienti s diabetem (zejména s DM2) a CKD jsou obvykle vystaveni polypragmazií a zmíněný postup může značně zlepšit nejen kvalitu života pacientů a jejich compliance, ale v souhrnu i ušetřit náklady zdravotnímu systému.

Finerenon je registrován v ČR pod jménem Kerendia® a může být předepisován nefrologem. Doufáme, že se v reálném životě potvrdí nižší riziko hyperkalemie, což by u našich pacientů bylo více než žádoucí.

LITERATURA

1. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2020;383:1436–1446.
2. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *N Engl J Med* 2021;384:117–128.
3. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 2020;383:1413–1424.
4. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2021;385:1451–1461.
5. EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Design, recruitment, and baseline characteristics of the EMPA-KIDNEY trial. *Nephrol Dial Transplant* 2022;37:1317–1329.
6. Gerstein HC, Sattar N, Rosenstock J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Efpeglenatide in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2021;385:896–907.
7. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2020;383:2219–2229.
8. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2021;385:2252–2263.
9. Rossing P, Anker SD, Filippatos G, et al. Finerenone in Patients With Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes by Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Treatment: The FIDELITY Analysis. *Diabetes Care* 2022 Aug 15;dc220294. doi:10.2337/dc22-0294. Epub ahead of print.
10. de Boer IH, Khunti K, Sadusky T, et al. Diabetes management in chronic kidney disease: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2022;102:974–989.
11. KDIGO Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2022;102(5S):S1–S127.

Nefrotoxicita, nebo pseudonefrotoxicita antibiotik?

Miano TA, Hennessy S, Yang W, et al. Association of vancomycin plus piperacillin–tazobactam with early changes in creatinine versus cystatin C in critically ill adults: a prospective cohort study.

Intensive Care Med 2022;48:1144–1155.

Léky se často a mnohdy skrytě podílejí na rozvoji akutního poškození ledvin (AKI) u hospitalizovaných pacientů (1 530 % všech nozokomiálních případů AKI). K vůbec nejčastějším původcům nefrotoxicity patří antibiotika. V posledních letech je pozornost věnována zejména synergické nefrotoxické kombinace vankomycinu s piperacilinem/tazobaktamem. Tato relativně levná a dostupná kombinace se díky širokému spektru, pokrývajícimu řadu nozokomiálních patogenů (meticilin-rezistentní *S. aureus*, *Pseudomonas*), stala velmi oblíbenou první volbou u mnoha život ohrožujících infekcí. Od roku 2011 začalo přibývat retrospektivních studií poukazujících na dvoj- až čtyřnásobné riziko rozvoje AKI při použití uvedené kombinace antibiotik ve srovnání s kombinací vankomycinu s jinými beta-laktamy.¹ V důsledku těchto varovných signálů varovala řada doporučených postupů před používáním uvedené kombinace antibiotik. V některých zdravotnických zařízeních v zahraničí byly dokonce z důvodu obav před touto kombinací zavedeny cílené programy na principu „antibiotic stewardship“, které uvedenou kombinaci antibiotik zcela vyřadily z klinického používání. To vše navzdory chybějícím kvalitním prospektivním důkazům a navzdory skutečnosti, že přesný mechanismus této „synergické“ nefrotoxicity nebyl dosud uspokojivě doložen.

Komentovaná studie je první prospektivní studií, která se zabývala rizikem rozvoje AKI u diskutované kombinace antibiotik. Do studie bylo zařazeno 739 pacientů, u nichž byla do 48 hodin od přijetí na jednotku intenzivní péče zahájena antibiotická léčba kombinací vankomycinu s piperacilinem/tazobaktamem, a kontrolní skupinu tvořili pacienti léčení kombinací vankomycinu s cefepimem. Obě dvě kombinace antibiotik musely být požívány déle než 48 hodin.

K monitorování funkce ledvin byl kromě kreatininu použit i cystatin C, který na rozdíl od kreatininu neprochází tubulární sekrecí, má kratší biologický poločas a citlivěji reaguje na změny glomerulární filtrace. Ze studie byli vyloučeni pacienti se známým AKI, s terminálním stadiem selhání ledvin (ESRD) a ti, kteří byli 14 dní před zahájením podávání antibiotik dialyzováni. Primárními cílovými ukazateli byly koncentrace kreatininu a cystatinu C v den zahájení podávání antibiotik a za 48–72 hodin, sekundárními ukazateli pak rozvoj AKI definovaného kreatininem 14. den, potřeba podpory funkce ledvin a mortalita 30. den. Výsledkem byl procentuálně vyšší vzestup koncentrací kreatininu druhý den po zahájení podávání kombinace vankomycinu s piperacilinem/tazobaktamem – 8,04 % (95% interval spolehlivosti [CI] 1,21–15,34) – a vyšší výskyt AKI definovaného kreatininem – poměr četnosti výskytu (rate ratio, RR) 1,34 (95% CI 1,01–1,78). Tyto změny sérové koncentrace kreatininu však nebyly doprovázeny změnami jiných biomarkerů – cystatin C: –5,63 % (95% CI –18,19 až 8,86); urea: –4,51 % (95% CI –12,83 až 4,59); stejně tak nebyl zaznamenán signifikantní rozdíl v sekundárních klinických parametrech – potřeba podpory funkce ledvin: RR 0,63 (95% CI 0,31–1,29); mortalita: RR 1,05 (95% CI 0,79–1,41). Autoři došli k závěru, že kombinace vankomycinu s piperacilinem/tazobaktamem je spojena se zvýšením rizikem AKI definovaného na podkladě kritérií kreatininu, ale nikoli na podkladě jiných biomarkerů (cystatinu C, urey). Vzestup koncentrace kreatininu také není spojen s žádným vlivem na výsledné klinické ukazatele (potřebu dialýzy, mortalitu). Tento závěr naznačuje, že podkladem změn sérové koncentrace kreatininu u zkoumané kombinace antibiotik může být „pseudo-AKI“, nikoli skutečná nefrotoxicita.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.

Zvýšení sérové koncentrace kreatininu po podání piperacilinu/tazobaktamu může být způsobeno inhibicí tubulární sekrece

kreatininu v důsledku blokády organických aniontových transportérů 1 a 3 (OAT1, OAT3). Tento fenomén „pseudonefro-

toxicity“ je známým společným mechanismem zprostředkujícím zvýšení sérové koncentrace kreatininu bez ovlivnění funkce ledvin u řady jiných léků (např. u trimetoprimu, probenecidu). Dřívější studie paradoxně poukazovaly na nefroprotektivní působení piperacilinu, kdy je v důsledku inhibice OAT1 a OAT3 na bazolaterální membráně tubulárních buněk blokován vstup potenciálně nefrotoxických léků (např. vankomycinu, gentamicinu, cisplatinu) do nitra tubulárních buněk. Omezení jejich kumulace v proximálních tubulárních buňkách je pak ochranou před nefrotoxickým působením.²⁻⁴

Rozvoj AKI má velmi silný vliv na výsledné klinické ukazatele (např. mortalitu, délku hospitalizace, potřebu náhrady funkce ledvin). Skutečný nefrotoxin by proto měl mít měřitelný dopad na tyto výsledné klinické ukazatele. Nejen komentovaná studie, ale i mnohé z předchozích retrospektivních studií takovou spojitost neprokázaly. Některé naopak demonstrovaly nižší četnost potřeby dialýzy i přes vyšší výskyt „AKI“. Názornou ilustrací této disociace je metaanalýza studií srovnávajících kombinaci vankomycinu s meropenemem oproti kombinaci vankomycinu s piperacilinem/tazobaktamem (celkem 14 511 pacientů).⁵ Navzdory významnému zvýšení výskytu „AKI“ u pacientů léčených piperacilinem/tazobaktamem nebyl pozorován žádný vliv na potřebu dialýzy či mortalitu. Zdá se tedy, že při prevenci skutečné nefrotoxicity při použití kombinace vankomycinu s piperacilinem/tazobaktamem je třeba se zaměřit na skutečného „viníka“ – vankomycin. Nefrotoxicita vankomycinu je dobře známá a je jedním z důvodů, proč by v případě jeho podávání mělo být vždy použito terapeutické monitorování koncentrace léčiva (therapeutic drug monitoring, TDM) s pečlivým udržováním údolních (trough) koncentrací v rozmezí 15–20 mg/l. AKI významně narůstá

při údolní koncentraci vankomycinu ≥ 20 mg/l ve srovnání s 15–20 mg/l (poměr šancí [OR] = 2,39; 95% CI 1,78–3,20) při stejné účinnosti a objevuje se čtyři až osm dní od zahájení léčby vankomycinem. Mechanismus toxicity vankomycinu byl dosud přičítán především vzniku tubulointersticiální nefritidy, popřípadě rozvoji akutní tubulární nekrózy, a to na základě nečetných analýz renálních biopsií. Relativně nový mechanismus popsali v roce 2021 autoři z amerického Houstonu, kteří hodnotili celkem 37 renálních biopsií od pacientů léčených vankomycinem v době odebrání biopsického vzorku.⁶ S využitím imunofluorescenčních metod, světelné a elektronové mikroskopie prokázali v 26 vzorcích přítomnost tubulárních válců složených z uromodulinu a současně vankomycinu v různém stadiu precipitace a krystalizace, především v distálních tubulech. Patogeneze vzniku těchto válců není zcela objasněna. Přítomnost uromodulinu uvnitř tubulů může vést k lokální zvýšené koncentraci vankomycinu, k jeho precipitaci a krystalizaci a k lokálnímu poškození buněk tubulárního epitelu s potenciací tubulárního poškození.

Komentovaná studie je také první, v níž bylo k monitorování nefrotoxicity léčebné kombinace využito měření cystatinu C. Ve srovnání s kreatininem je cystatin C, kromě výše uvedených výhod, také méně ovlivněn věkem, tělesnou hmotností, svalovou hmotou a mírou katabolismu. Je proto velmi cennou alternativou stanovení nebo odhadu glomerulární filtrace i v klinické praxi, a to zejména u akutních stavů, náhlých změn funkce ledvin, sarkopenie a pokročilého onemocnění jater, kde jeho znalost přispívá k přesnějšímu odhadu funkce ledvin a k bezpečnějšímu dávkování řady léků. Komentovaná studie nám ukazuje, že dalším užitečným prostorem pro využití cystatinu C je diagnostika pseudonefrotoxicity.

LITERATURA

1. Bellos I, Karageorgiou V, Pergialiotis V, Perrea DN. Acute kidney injury following the concurrent administration of antipseudomonal β -lactams and vancomycin: a network meta-analysis. Clin Microbiol Infect 2020;26:696–705.
2. Pais G, Liu J, Avedissian S, et al. Lack of synergistic nephrotoxicity between vancomycin and piperacillin/tazobactam in a rat model and a confirmatory cellular model. J Antimicrob Chemother 2020;75:1228–1236.
3. Hayashi T, Watanabe Y, Kumano K, et al. Protective effect of piperacillin against nephrotoxicity of cephaloridine and gentamicin in animals. Antimicrob Agents Chemother 1988;32:912–918.
4. Li H, Yang Q, Gui M, et al. Changes of renal transporters in the kinetic process of VCM-induced nephrotoxicity in mice. Toxicol Res (Camb) 2021;10:687–695.
5. Alshehri A, Alzahrani M, Abujamal M, et al. Comparative Risk of Acute Kidney Injury Following Concurrent Administration of Vancomycin with Piperacillin/Tazobactam or Meropenem: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. Antibiotics (Basel) 2022;11:526.
6. Tantranont N, Luque Y, Hsiao M, et al. Vancomycin-Associated Tubular Casts and Vancomycin Nephrotoxicity. Kidney Int Rep 2021;6:1912–1922.

Syndrom MELAS u pacienta s terminálním selháním ledvin nejasné etiologie

MUDr. Kamila Bednářová; MUDr. Katarína Landová
Klinika nefrologie TC IKEM, Praha

KLÍČOVÁ SLOVA: fokálně segmentální glomeruloskleróza - kardiomyopatie - mitochondriální onemocnění - syndrom MELAS

Sedmatřicetiletý pacient s fenylketonurií a s terminálním selháním ledvin nejasné etiologie byl přijat na naši kliniku pro kachektizaci trvající přibližně čtyři měsíce a současně ke zvážení zařazení na čekací listinu k transplantaci ledvin od kadaverózního dárce.

Anamnesticky byl pacient od narození dispenzarizován pro fenylketonurii a od roku 2016 léčen s arteriální hypertenzí. Z hlediska onemocnění ledvin byla již v roce 2018 při hospitalizaci po autonehodě u pacienta zjištěna renální insuficience s proteinurií kategorie CKD G3aA3 dle KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes). Tehdy byla indikována biopsie ledvin, pacient se však k vyšetření nedostavil a nebyl dále dispenzarizován. V červnu 2022 byl hospitalizován z důvodu progresu anémie, průjmů a dušnosti. Dle dostupné dokumentace byla laboratorně prokázána hyperazotemie, urea 37 mmol/l, koncentrace kreatininu v séru 587 $\mu\text{mol/l}$, a dále proteinurie 1,1 g/l, hemoglobin 71 g/l a oligoanurie. Sonograficky byly ledviny v té době normální velikosti a parenchym normální šíře se zvýšenou echogenitou. Vzhledem k selhání ledvin byla během této hospitalizace zahájena pravidelná dialyzační léčba třikrát týdně cestou centrálního žilního katétru. Z rodinné anamnézy byla dominující mitochondriální porucha – syndrom MELAS – u neteře, synovce a sestry pacienta. Aktuálně se onemocnění nejvíce projevuje u neteře, trpící opakovanými epileptickými záchvaty a kognitivním deficitem. U synovce byla prokázána hypertrofie myokardu. U babičky z matčiny strany byla také známa nedoslýchavost, jeden z projevů onemocnění.

Na naši kliniku byl pacient přijat začátkem září tohoto roku. V klinickém nálezu dominovala hypokaze, kachexie se sarkopenií, výchozí tělesná hmotnost činila 50 kg, byla přítomna únava a pouze diskrétní otoky dolních končetin. Během fyzikálního vyšetření byl pacient normotenzní,

afebrilní, se srdeční frekvencí 100 tepů/min. Byl patrný zvedavý úder srdečního hrotu a hlučný systolický šelest nad hrotem. EKG nález splňoval voltážová kritéria pro hypertrofii levé komory. Laboratorně byly zjištěny následující hodnoty: albumin 25,5 g/l, celková bílkovina 48,4 g/l, kalcium 2,14 mmol/l, fosfát 0,4 mmol/l, NT-proBNP více než 35 000 ng/l, AST 0,45 $\mu\text{kat/l}$, ALT 1,00 $\mu\text{kat/l}$, ALP 3,38 $\mu\text{kat/l}$, GGT 4,13 $\mu\text{kat/l}$, urea 10 mmol/l, kreatinin 375 $\mu\text{mol/l}$, hemoglobin 116 g/l, leukocyty $9 \times 10^9/\text{l}$, trombocytopenie $91 \times 10^9/\text{l}$, schistocyty 16/1 000 erytrocytů, pozitivní výsledek Coombsova testu. V močovém sedimentu byla přítomna proteinurie 2,8 g/l a mírná erytrocyturie. Imunologická vyšetření byla negativní, byla pouze mírně snížena hodnota složky C3 komplementu. Elektroforézou nebyla zjištěna přítomnost paraproteinu.

Při vstupním sonografickém vyšetření byl popsán obraz svažetých ledvin (velikosti 8 cm), městnavé hepatopatie a bilaterálního hrudního výpotku. Rentgenové vyšetření srdce a plic prokázalo rozšíření srdečního stínu.

Od příjmu byla zajištěna perorální a parenterální individualizovaná výživa s ohledem na fenylketonurii za pravidelné kontroly energetické bilance. Pacient byl pravidelně hemodialyzován.

Časnou komplikací po přijetí byla rychlá progresie již vstupně zjištěné trombocytopenie (klinicky nález petechií nad kotníky). Trombocytopenie byla vzhledem k počátečnímu podezření na autoimunitní etiologii krátkodobě léčena perorálním podáváním kortikosteroidů. K vyloučení lymfoproliferativního onemocnění bylo provedeno vyšetření periferní krve průtokovou cytometrií (FACS) a vyšetření krku, hrudníku, břicha a malé pánve výpočetní tomografií. Všechna vyšetření byla bez nálezu lymfoproliferace či jiné malignity. Následně došlo ke spontánní úpravě trombocytární složky. Etiologie trombocytopenie byla uzavřena spíše jako sekundární.

Vzhledem k dušnosti bylo provedeno echokardiografické vyšetření, které prokázalo významnou progresi nálezů od června 2022. Během čtyř měsíců poklesla ejekční frakce z 50 % na 25 % a byly zjištěny dilatovaná koncentricky hypertrofická levá komora s významně omezenou funkcí, známky středně těžké klidové plicní hypertenze (odhad systolického tlaku v plicnici 46–51 mm Hg při centrálním žilním tlaku 10–15 mm Hg) a významná mitrální regurgitace. Srdeční insuficience vedoucí k tkáňové hypoxii byla provázena protrahovaným zvýšením koncentrace laktátu v rozmezí 1,8–3,1 mmol/l.

Vzhledem k závažnému echokardiografickému nálezu jsme zintenzivnili dialyzační léčbu a navýšili ultrafiltraci. Navzdory terapii se však klinický stav dále zhoršoval, byla přítomna tachykardie a dušnost vyžadující oxygenoterapii.

Etiologie srdečního selhání stále nebyla jasná. V rámci diferenciální diagnostiky jsme zvažovali možnost střádavého onemocnění včetně Fabryho nemoci a amyloidózy, které potvrzeny nebyly, dále pak uremickou kardiomyopatií. Vzhledem k pozitivní rodinné anamnéze a nedoslýchavosti pacienta bylo brzy vysloveno podezření na možnou příčinu stavu v geneticky podmíněné mitochondriální poruše – syndromu MELAS. Genetické vyšetření bylo provedeno ve spolupráci s Ústavem dědičných metabolických poruch 1. LF UK a VFN v Praze.

Progrese srdečního selhání si vyžádala akutní přeložení pacienta na koronární jednotku k intenzivní péči. Bylo doplněno selektivní koronarografické vyšetření, při němž ne-

byla nalezena zásadní patologie, a byla zahájena léčba milrinonem (inhibitorem fosfodiesterázy 3). Ke zlepšení stavu došlo nicméně pouze přechodně a následně bylo vzhledem k intoleranci betablokátoru zahájeno kontinuální podávání dobutaminu. Z důvodu interkurentní infekce *Pseudomonas aeruginosa* (agens prokázáno v moči a v hemokulturách) byla podávána antibiotická léčba ceftazidimem.

Během hospitalizace na Klinice kardiologie bylo zahájeno komplexní vyšetření se zvážením možnosti kombinované transplantace srdce a ledviny. V rámci komplexního vyšetření v diagnostice syndromu MELAS bylo doplněno vyšetření mozku magnetickou rezonancí, při němž byla zjištěna difúzní atrofie nervové tkáně, spíše v souvislosti s fenylketonurií. Dále bylo provedeno neurologické vyšetření s nálezem incipientní encefalopatie se zpomalením psychomotorického tempa. Nebylo možné vyloučit souvislost se suspektním genetickým onemocněním. Na základě genetického vyšetření byla následně potvrzena diagnóza syndromu MELAS. Etiologie renálního selhání nebyla verifikována. Biopsie ledvin nebyla vzhledem k terminálnímu selhání ledvin provedena.

Koncem září se klinický stav pacienta po 14 dnech hospitalizace na Klinice kardiologie navzdory plné terapii dále zhoršil, laktátová acidóza se prohloubila, následně nastala porucha vědomí a nutnost intubace. Tentýž den pacient zemřel po neúspěšné resuscitaci při úplné akinezi obou komor – „stand-still“ myokardu – a multiorganovém selhání.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Alena Paříková, Ph.D.

Syndrom MELAS je jednou z nejčastějších mitochondriálních patologií, s incidencí 10–15 případů na 100 000 lidí. Řadí se mezi neurodegenerativní onemocnění, dědí se po mateřské linii a je charakterizován triádou mitochondriální encefalopatie, laktátové acidózy a epizod podobných cévní mozkové příhodě. Přestože diagnóza bývá stanovena na základě přítomnosti triády symptomů, klinická variabilita příznaků je široká. Zahrnuje epileptiformní paroxysmy, demenci, intoleranci zvýšené fyzické námahy, svalovou slabost, migrény, senzorineurální ztrátu sluchu, periferní neuropatie, recidivující zvracení a malou výšku postavy. Může se vyskytovat i postižení dalších orgánů – srdce, pankreatu, hematopoetického systému a ledvin.^{1–3} Na molekulární úrovni je syndrom charakterizován různými mutacemi v mitochondriální DNA, nejčastěji mutací m.3243A>G v genu MT-TL1 kódujícím transferovou RNA.⁴

V současnosti neexistuje kurativní terapie syndromu MELAS. Léčba je symptomatická, se zaměřením na zvládnutí neurologických, kognitivních, metabolických, muskuloskeletálních, gastrointestinálních a kardiopulmonálních komplikací postižených orgánů. Využívají se látky ovlivňující mitochondriální metabolismus s cílem obnovit tvorbu oxidu dusnatého. Nové léčebné strategie zahrnují modulaci genové exprese mitochon-

driálního genomu, transplantace postižených solidních orgánů a transplantace kmenových buněk.⁵

Přibližně u třetiny pacientů se syndromem MELAS se vyskytuje srdeční dysfunkce. Srdce je metabolicky náročný orgán a správná funkce mitochondrií je pro srdeční činnost klíčovou determinantou. K prvním známkám kardiomyopatie patří hypertrofická remodelace s progresí do dilatační kardiomyopatie. Převodní poruchy a komorový preexcitační syndrom se vyskytují u významné části pacientů se syndromem MELAS (13–39 %). Dilatační kardiomyopatie jako primární projev onemocnění srdce u pacientů se syndromem MELAS je vzácná. U těchto jedinců jsou popisovány významné srdeční komplikace zahrnující maligní arytmiie, srdeční selhání a náhlou srdeční zástavu. Při přítomnosti kardiomyopatie je prognóza pacientů významně zhoršena.

Diagnostika mitochondriálního postižení srdce je často obtížná. Na možnost mitochondriálního onemocnění by se mělo pomyslet při současné přítomnosti extrakardiálních příznaků, jako jsou diabetes a myopatie, vyskytujících se v mateřské linii. Diagnóza se stanovuje na základě molekulárně genetického vyšetření, biopsie kosterního nebo srdečního svalu, vyšetření srdce magnetickou rezonancí a echokardiografického vyšetření k odhadnutí stupně a typu remodelace myokardu.

Léčba srdečního selhání je symptomatická a zahrnuje be-
tablokátory, inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu
(ACE) a blokátory receptorů pro angiotenzin. U pacientů se
systolickým srdečním selháním poskytuje významný benefit
léčba antagonisty mineralokortikoidních receptorů, jako jsou
spironolakton a eplerenon. U nemocných s převodními poru-
chami se využívá invazivní léčba. U pacientů s mitochondriál-
ními onemocněními se úspěšně provádějí transplantace srdce,
navzdory diskusím týkajícím se multiorgánového poškození
u osob s metabolickými onemocněními.⁶

Poškození ledvin bývá vzácnou, avšak významnou ma-
nifestací mitochondriálních cytopatií. Může být počátečním
syndromem, ale i příčinou úmrtí. Postižení ledvin se nejčastěji
projevuje jako tubulární dysfunkce. Zvláště u dětí jsou popisová-
ny proximální tubulopatie typu Fanconioho syndromu. Při
proximálních tubulopatiích dochází k poruše reabsorpce v pro-
ximálním tubulu, což vede k močovým ztrátám aminokyselin,
glukózy, fosfátů, kyseliny močové, bikarbonátu, draslíku a vody.
Důvod, proč se mitochondriální onemocnění projevují právě
v proximálním tubulu, spočívá v tom, že adenosintrifosfát
(ATP) je základem k navození gradientu a činnosti sodíko-dra-
selné (ATPázové) pumpy v epitelu proximálních tubulů. Jiné
tubulointerstickální nefropatie než proximální tubulopatie jsou
mimořádně vzácné. Klinicky jsou charakterizovány polyurií
způsobenou poruchou koncentrační schopnosti v distálních
tubulech a progresí do terminálního stadia selhání ledvin.⁷
Pro pacienty se syndromem MELAS s mutací m.3243A>G je
typické glomerulární postižení, které má znaky progresivní
glomerulopatie a ztrátou sluchu se podobá Alportově syndro-
mu. Diagnostika je nejspíše podhodnocená. Mutace MELAS
A3243G v mtDNA vede k fokální segmentální glomeruloskle-
róze (FSGS) nebo ke globální glomeruloskleróze v pokročilém
stadiu onemocnění, jež se objevuje v dospělosti a má progresivní
průběh. V patogenезi se nejspíše uplatňují poruchy oxidačního
metabolismu podocyty a navození apoptotických signálních
drah strukturálně i funkčně abnormálními mitochondriemi.
Klinicky u pacientů nacházíme známky proximální tubulární
dysfunkce a proteinurii, často nefrotického stupně. V biopsiích
je FSGS spojena s významnými hyalinními depozity v arterio-
lách. Pokud je již stanovena diagnóza syndromu MELAS, není
nutné provádět biopsii ledvin. Je-li však FSGS prvním symp-

tomem, může nás biopsie ledvin k uvedené diagnóze přivést.
Vyskytne-li se u jakéhokoli pacienta mateřský typ dědičnosti
diabetu, ztráty sluchu a poškození ledvin s biopsickou veri-
fikací FSGS, mělo by být provedeno molekulárně genetické
vyšetření s ohledem na přítomnost mitochondriální mutace
A3243G v DNA.⁸

Pacienti se syndromem MELAS, na rozdíl od jiných kriticky
nemocných pacientů, kteří v rámci kritického stavu v závislosti
na etiologické příčině zhoršení stavu vykazují různý stupeň
hypermetabolismu a katabolismu, reagují naopak poklesem
energetického výdeje. Pokud jsou pacientům se syndromem
MELAS podávána analgetika, myorelaxancia, barbituráty či
jiná sedativa, snižují tato léčiva energetický výdej o dalších
12–32 %. Podávání diety s nízkým obsahem cukrů a vysokým
obsahem lipidů nemocným v kritickém stavu vede k progresiv-
nímu úbytku svalových vláken a ke zhoršení stavu. U pacienta
se syndromem MELAS je tedy důležité stanovit individuálně
v závislosti na příčině míru katabolismu a podle toho upravit
dietu. Jako biomarker závažnosti postižení a reflexe poruchy
mikrocirkulace lze v klinické praxi využít koncentraci laktátu,
popřípadě koncentraci citrulinu (prekursoru argininu). Pa-
cientům by měl být intravenózně podáván L-karnitin, mající
klíčovou roli v tvorbě energie. L-karnitin se účastní transferu
dlouhých řetězců mastných kyselin do mitochondrií, kde probíhá
jejich oxidace. Tvorba energie u nemocných se syndromem
MELAS je závislá na anaerobním metabolismu; koncentra-
ce laktátu a reaktivních kyslíkových radikálů způsobujících
buněčné poškození vedoucí k multiorgánové dysfunkci jsou
u nich zvýšené. Proto je součástí léčby zaměřené i na modu-
laci oxidačního stresu podávání antioxidantů, např. kyseliny
askorbové a vitamínu E.⁹

Je zajímavé, že pacient popsáný v uvedené kazuistice nebyl
kardiologicky ani nefrologicky sledován, přestože rodinná zátěž
byla jasně doložena. Jeho zdravotní stav při příjmu byl již tak
závažný a orgánové změny tak pokročilé, že i přes veškerá
opatření zemřel.

Závěrem lze shrnout, že v případě, že se u jakéhokoli pa-
cienta vyskytne mateřský typ dědičnosti diabetu, ztráty sluchu
a poškození ledvin s biopsickou verifikací FSGS, mělo by být
provedeno molekulárně genetické vyšetření s ohledem na pří-
tomnost mitochondriální mutace A3243G v DNA.

LITERATURA

1. Koga Y, Povalko N, Inoue E, et al. Therapeutic regimen of L-argi-
nine for MELAS: 9-year, prospective, multicenter, clinical research.
J Neurol 2018;265:2861–2874.
2. Sproule DM, Kaufmann P. Mitochondrial encephalopathy, lactic aci-
dosis, and stroke-like episodes: basic concepts, clinical phenotype,
and therapeutic management of MELAS syndrome. Ann N Y Acad
Sci 2008;1142:133–158.
3. Tetsuka S, Ogawa T, Hashimoto R, Kato H. Clinical features, patho-
genesis, and management of stroke-like episodes due to MELAS.
Metab Brain Dis 2021;36:2181–2193.
4. Seed LM, Dean A, Krishnakumar D, et al. Molecular and neurological
features of MELAS syndrome in paediatric patients: a case series
and review of the literature. Mol Genet Genomic Med 2022;10:e1955.
5. El-Hattab AW, Adesina AM, Jones J, Scaglia F. MELAS syndrome:
Clinical manifestations, pathogenesis, and treatment options. Mol
Genet Metab 2015;116:4–12.
6. Hsu YR, Yogasundaram H, Parajuli N, et al. MELAS syndrome and
cardiomyopathy: linking mitochondrial function to heart failure
pathogenesis. Heart Fail Rev 2016;21:103–116.
7. Rudnicki M, Mayr JA, Zschocke J, et al. MELAS Syndrome and Kidney
Disease Without Fanconi Syndrome or Proteinuria: A Case Report.
Am J Kidney Dis 2016;68:949–953.
8. Sunada Y. Glomerulopathy in MELAS syndrome. Intern Med
2001;40:561–562.
9. Pérez-Cruz E, González-Rivera C, Valencia-Olvera LDCG. Immuno-
nutrition for the acute treatment of MELAS syndrome. Endocrinol
Diabetes Nutr 2022;69:144–148.

CO VÍTE O ONEMOCNĚNÍ LEDVIN ZPROSTŘEDKOVANÉHO KOMPLEMENTEM

IgA nefropatie (IgAN)

je autoimunní onemocnění charakterizované přítomností **depozit IgA1** imunokomplexů v mesangiu glomerulů, které vedou k **zánětu ledvin**¹

**Dysregulace
alternativní cesty
komplementu**
se podílí na patogenezi
onemocnění²

~**25** nových případů za rok
na **milion obyvatel**;
rozdíly jsou podle pohlaví
a zeměpisné polohy³



3:1

Evropa
a Severní Amerika



1:1

Východní
Asie

Asymptomaticky probíhající
onemocnění může progredovat roky
před náhodným nálezem
proteinurie, hematurie,
a/nebo zvýšení
hladiny kreatininu²

>3 z 10

Pacienti s proteinurií
≥1 g/den: jejich stav
progreduje
během 10 let až do
selhání ledvin⁴



Někteří pacienti si stěžují na **BOLEST**
v oblasti **ledvin, pánve, a zad**⁵



16 %
pacientů trpí
stavu únavy,
nebo
vyčerpání⁶



15 %
pacientů
pociťuje úzkost
a/nebo
deprese⁶



Pacienti **potřebují**
účinnou a bezpečnou **LÉČBU**,
která může zabránit progresi
totoho onemocnění⁵



Pacienti a pečovatelé
se potýkají
s **nedostatkem informací**
o nemoci a **souvisejícího**
poradenství⁵

REFERENCE: 1. Lai KN, et al. Nat Rev Dis Primers. 2016;2:16001. 2. Rajasekaran A, et al. Am J Med Sci. 2020;S0002-9629(20)30435-3. 3. Magistroni, R, et al. Kidney Int. 2015; 88:974-989. 4. Reich HN, et al. J Am Soc Nephrol. 2007;18(12):3177-83. 5. Tyagi N, et al. Poster (PUK32) presented at the ISPOR-EU, November 2-6, 2019, Copenhagen, Denmark. Available from <https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/presentation/euro20193121/95592>

 **NOVARTIS** | Reimagining Medicine

Novartis s. r. o., Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4
tel.: +420 225 775 111, www.novartis.cz, info.cz@novartis.com



**MEDICAL
TRIBUNE CZ**

Radlická 901/37
150 00 Praha 5
tel.: 733 625 908
www.tribune.cz