VYBRANÉ DOPORUČENÉ POSTUPY V NEFROLOGII

Kniha vychází za podpory České nefrologické společnosti

Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.,
Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.,
a kolektiv

VYBRANÉ DOPORUČENÉ POSTUPY V NEFROLOGII

maxdorf jessenius

Romana Ryšavá, Ondřej Viklický a kol., VYBRANÉ DOPORUČENÉ POSTUPY V NEFROLOGII

DŮLEŽITÉ UPOZORNĚNÍ

Autoři i nakladatel vynaložili velkou péči a úsilí, aby všechny informace v knize obsažené týkající se dávkování léků a forem jejich aplikace odpovídaly stavu vědy v okamžiku vydání. Nakladatel však za údaje o použití léků, zejména o jejich indikacích, kontraindikacích, dávkování a aplikačních formách, nenese žádnou odpovědnost, a vylučuje proto jakékoli přímé či nepřímé nároky na úhradu eventuálních škod, které by v souvislosti s aplikací uvedených léků vznikly. Každý uživatel je povinen důsledně se řídit informacemi výrobců léčiv, zejména informací přiloženou ke každému balení léku, který chce aplikovat.

Ochranné obchodní známky (chráněné názvy) léků ani dalších výrobků nejsou v knize zvlášť zdůrazňovány. Z absence označení ochranné známky proto nelze vyvozovat, že v konkrétním případě jde o název nechráněný.

Toto dílo, včetně všech svých částí, je zákonem chráněno. Každé jeho užití mimo úzké hranice zákona je nepřípustné a je trestné. To se týká zejména reprodukování či rozšiřování jakýmkoli způsobem (včetně mechanického, fotografického či elektronického), ale také ukládání v elektronické formě pro účely rešeršní i jiné. K jakémukoli využití díla je proto nutný písemný souhlas nakladatele, který také stanoví přesné podmínky využití díla. Písemný souhlas je nutný i pro případy, ve kterých může být udělen bezplatně.

Kniha vychází za podpory České nefrologické společnosti

© Romana Ryšavá, Ondřej Viklický, 2022
© Maxdorf, 2022
Illustrations © Maxdorf, 2022
Cover layout © Maxdorf, 2022
Cover photo © inkoly/iStockphoto

Vydal Maxdorf s. r. o., nakladatelství odborné literatury, Na Šejdru 247/6a, 142 00 Praha 4
e-mail: info@maxdorf.cz, internet: www.maxdorf.cz

Jessenius® je chráněná značka [No. 267113] označující publikace určené odborné zdravotnické veřejnosti

Odpovědný redaktor: **Ing. Veronika Pátková**
Jazyková redakce: **PharmDr. Aleš Dvořák, MBA**
Ilustrace: **Mgr. Veronika Mrázová, Ing. Jan Nachtigall, Ph.D.**
Obálka: **Grafické studio Maxdorf**
Sazba: **Grafické studio Maxdorf**
Tisk: Books Print s.r.o.

Printed in the Czech Republic

ISBN 978-80-7345-729-7

HLAVNÍ AUTOŘI

- **Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.**, Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN, Praha
- **Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.**, Klinika nefrologie, IKEM, Praha

SPOLUAUTOŘI

- **Doc. MUDr. Věra Čertíková Chábová, Ph.D.**, Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN, Praha
- **MUDr. Petr Drenko**, I. interní klinika LF UK a FN Plzeň
- **Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc., MBA**, Nefrologická klinika LF UK a FN Hradec Králové
- **Doc. MUDr. Jaromír Eiselt, Ph.D.**, I. interní klinika LF UK a FN Plzeň
- **Prof. MUDr. Martin Haluzík, DrSc.**, Centrum diabetologie; Laboratoř translační a experimentální diabetologie a obezitologie, IKEM, Praha
- **MUDr. Zdenka Hrušková, Ph.D.**, Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN, Praha
- **MUDr. Eva Jančová, CSc.**, Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN, Praha
- **MUDr. Mirko Kadlec**, Nefrologická klinika LF UK a FN Hradec Králové
- **MUDr. Jan Klaboch, Ph.D.**, I. interní klinika LF UK a FN Plzeň
- **MUDr. Karolína Krátká, Ph.D.**, Interní klinika 3. LF UK a FNKV, Praha
- **MUDr. Vojtěch Krátký**, Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN, Praha
- **Doc. MUDr. Karel Krejčí, Ph.D.**, III. interní klinika - nefrologická, revmatologická a endokrinologická FN Olomouc
- **Prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA**, Geriatrická interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha
- **MUDr. Pavla Libicherová**, Interní klinika 3. LF UK a FNKV, Praha
- **Doc. MUDr. Dita Maixnerová, Ph.D.**, Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN, Praha
- **MUDr. Eva Malá**, Ústav klinické imunologie a alergologie LF UK a FN Hradec Králové
- **MUDr. Michaela Matysková Kubišová**, Nefrologická klinika LF UK a FN Hradec Králové
- **MUDr. Marek Mysliveček**, Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN, Praha
- **MUDr. Kateřina Oulehle, MBA**, Nefrologická ambulance, Klatovská nemocnice, Klatovy
- **MUDr. Vojtěch Petr**, Klinika nefrologie, IKEM, Praha
- **MUDr. Anita Pokorná**, Nefrologická klinika LF UK a FN Hradec Králové
- **MUDr. Silvie Rajnochová Bloudíčková, Ph.D., DBA**, Klinika nefrologie, IKEM, Praha
- **Prof. MUDr. Tomáš Reischig, Ph.D.**, I. interní klinika LF UK a FN Plzeň
- **MUDr. Pavlína Richtrová, Ph.D.**, I. interní klinika LF UK a FN Plzeň
- **MUDr. Tomáš Roháľ**, Klinika nefrologie, IKEM, Praha
- **Prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, FERA**, Interní klinika 3. LF UK a FNKV, Praha
- **Doc. MUDr. Roman Šafránek, Ph.D.**, Nefrologická klinika LF UK a FN Hradec Králové
- **Prof. MUDr Vladimír Tesař, DrSc., MBA, FERA, FASN**, Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN, Praha
- **MUDr. Jan Vachek, MHA**, Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN, Praha; Nefrologická ambulance, Klatovská nemocnice, Klatovy
- **MUDr. PhDr. Oskar Zakiyanov, Ph.D.**, Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN, Praha

RECENZENTI

- **Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.**, Subkaterda nefrologie, IPVZ/IKEM, Praha; Interní a kardiologická klinika, FN Ostrava
- **Doc. MUDr. Miroslava Horáčková, CSc.**, Interní klinika, 2. LF UK a FN Motol, Praha

OBSAH

Předmluva 6

1 Cílové hodnoty krevního tlaku u pacientů s chronickým onemocněním ledvin a na dialýze *(Tomáš Rohál)* 12
1.1 Měření krevního tlaku. 12
1.2 Cílové hodnoty. 15

2 Možnosti léčby anemie u nemocných s chronickým onemocněním ledvin *(Romana Ryšavá)* 20
2.1 Úvod 20
2.2 Léky stimulující erytropoezu 23
2.3 Léčba železem 27
2.4 Léčba anemie ve specifických situacích a podávání krevních transfuzí. 29

3 Doporučené postupy pro management nemocných s DM a CKD se zaměřením na volbu antidiabetické léčby *(Martin Haluzík)* 33
3.1 Definice a morfologická charakteristika diabetického onemocnění ledvin 33
3.2 Epidemiologie diabetického onemocnění ledvin. 34
3.3 Klinické charakteristiky, diagnostika a diferenciální diagnostika DKD 35
3.4 Léčba nemocných s DKD 41

4 Gliflozíny a ledviny *(Ivan Rychlík, Karolína Krátká)* 49
4.1 Úvod 49
4.2 Ledviny a metabolismus glukózy 49
4.3 Mechanismus účinku gliflozinů 53
4.4 Kardioprotektivní účinky gliflozinů 55
4.5 Nefroprotektivní účinky gliflozinů 57
4.6 Současná doporučení pro praktické používání gliflozinů 60
4.7 Závěr 63

5 Inhibitory DPP-4, GLP-1 agonisté a renoprotekce *(Vladimír Tesař, Jan Vachek, Oskar Zakiyanov)* 65
5.1 Inhibitory dipeptidylpeptidázy. 66
5.2 Agonisté receptoru pro GLP-1 68

6 Místo derivátů sulfonylurey, metforminu a glitazonů v léčbě DKD *(Milan Kvapil, Vladimír Tesař)* 78
6.1 Úvod – diabetické onemocnění ledvin 78
6.2 Terapie 80
6.3 Prevence 81

7 Doporučení pro diagnostiku a screening Covid-19
(Vojtěch Krátký, Romana Ryšavá) . . . 83
7.1 Screening Covid-19 – klinika a pomocné metody . . . 84
7.2 Diagnostika Covid-19 . . . 86
7.3 Screening Covid-19 – doporučení . . . 88

8 Covid-19 a ledviny *(Sylvie Dusilová Sulková, Michaela Matysková, Anita Pokorná, Eva Malá, Mirko Kadlec, Roman Šafránek)* . . . 90
8.1 Covid-asociovaná nefropatie (COVAN) . . . 91
8.2 Covid-19 a akutní poškození/selhání funkce ledvin . . . 91
8.3 Covid-19 u dialyzovaných pacientů . . . 93
8.4 Covid-19 u autoimunitních onemocnění ledvin . . . 94

9 Doporučení pro léčbu Covid-19 u pacientů po transplantaci ledviny
(Tomáš Reischig, Petr Drenko) . . . 97
9.1 Antivirová léčba . . . 98
9.2 Protilátkové produkty anti-SARS-CoV-2 . . . 100
9.3 Imunomodulační léčba . . . 102
9.4 Profylaxe žilního tromboembolismu . . . 104
9.5 Monitorace a úpravy imunosupresivní léčby . . . 105

10 Reference pacientů k transplantaci ledviny
(Silvie Rajnochová Bloudíčková) . . . 108

11 Doporučení k vyšetřování glomerulární filtrace a proteinurie
(Věra Čertíková Chábová) . . . 113
11.1 Vyšetření glomerulární filtrace . . . 114
11.2 Vyšetření proteinurie . . . 119

12 Doporučené postupy v léčbě IgA nefropatie *(Dita Maixnerová)* . . . 124

13 Membranózní glomerulonefritida *(Jan Klaboch)* . . . 133
13.1 Úvod . . . 133
13.2 Diagnostika . . . 134
13.3 Léčba . . . 136

14 Doporučené postupy v léčbě nemoci minimálních změn a fokálně segmentální glomerulosklerózy *(Marek Mysliveček)* . . . 143
14.1 Léčba nemoci minimálních změn . . . 145
14.2 Léčba fokálně segmentální glomerulosklerózy . . . 147

15 Doporučení pro léčbu ANCA asociované vaskulitidy
(Zdenka Hrušková, Vladimír Tesař) . . . 149
15.1 ANCA asociované vaskulitidy . . . 149
15.2 Postižení ledvin u ANCA asociované vaskulitidy . . . 151
15.3 Léčba ANCA asociované vaskulitidy . . . 153
15.4 Doporučení podle KDIGO 2021 . . . 157
15.5 Závěr . . . 161

16 Léčba lupusové nefritidy dospělých *(Eva Jančová)* . . . 163
16.1 Diagnostika SLE a lupusové nefritidy . . . 163
16.2 Léčba lupusové nefritidy . . . 167

17 Možnosti zpomalení progrese chronického onemocnění ledvin *(Vojtěch Petr)* . . . 176
17.1 Patofyziologické mechanismy progrese . . . 176
17.2 Terapeutické možnosti ovlivnění CKD . . . 179

18 Nová doporučení pro nutrici nemocných s chronickým onemocněním ledvin *(Kateřina Oulehle, Jan Vachek)* . . . 188
18.1 Metabolické změny při onemocnění ledvin . . . 188
18.2 Vývoj dietních doporučení při stabilizované chronické renální insuficienci . . . 189

19 Očkování u nemocných v pravidelném dialyzačním léčení *(Jaromír Eiselt)* . . . 204
19.1 Východiska . . . 204
19.2 Hepatitida B . . . 206
19.3 Chřipka . . . 208
19.4 Pneumokok . . . 209
19.5 Vakcinace proti dalším infekčním nemocem . . . 211

20 Očkování u nemocných po transplantaci ledviny a léčených imunosupresí *(Ondřej Viklický)* . . . 214

21 Indikace k renální biopsii ve světle nových biomarkerů *(Karel Krejčí)* . . . 222

22 Hepatorenální syndrom *(Karolína Krátká, Pavla Libicherová, Vladimír Tesař, Ivan Rychlík)* . . . 236
22.1 Akutní poškození ledvin u jaterní cirhózy . . . 237
22.2 Hodnocení renální funkce u jaterní cirhózy a biomarkery AKI . . . 238
22.3 Diagnostická kritéria AKI u jaterní cirhózy . . . 239
22.4 Diagnostická kritéria HRS-AKI . . . 240
22.5 Patogeneze HRS-AKI . . . 241
22.6 Léčba HRS-AKI . . . 243

23 Ledviny a kontrastní látky *(Roman Šafránek, Pavlína Richtrová, Sylvie Dusilová Sulková)* . . . 249
23.1 Akutní poškození ledvin po kontrastní látce obsahující jód . . . 249
23.2 Kontrastní látky obsahující gadolinium . . . 251

Přehled použitých zkratek . . . 253

Rejstřík . . . 258

1 CÍLOVÉ HODNOTY KREVNÍHO TLAKU U PACIENTŮ S CHRONICKÝM ONEMOCNĚNÍM LEDVIN A NA DIALÝZE

Tomáš Roháľ

MINIMUM PRO PRAXI

- Doporučené postupy KDIGO navrhují pro pacienty s chronickým onemocněním ledvin (CKD – chronic kidney disease), mimo pacientů po transplantaci ledviny a dialyzovaných, cílit na hodnoty systolického krevního tlaku (TK) < 120 mmHg, pokud je tato hodnota tolerována.
- Cílové hodnoty lze aplikovat pouze při použití standardizovaného měření TK.
- Doporučení vychází zejména ze studie SPRINT. Poměr benefitu a rizika se pro kategorie pacientů nezařazených do studie SPRINT mohou lišit.
- Cílový TK pro pacienty po transplantaci ledviny je < 130/80 mmHg.
- Pacienti na dialýze jsou specifickou skupinou. TK u nich hodnotíme ideálně v interdialyzačním období.

Arteriální hypertenze patří celosvětově mezi hlavní příčiny úmrtí, je odpovědná za více než 10 milionů úmrtí ročně. Je zároveň příčinou dobře ovlivnitelnou – léčba hypertenze pomáhá rizika z ní plynoucí eliminovat a má tedy smysl. Doporučené cílové hodnoty TK (krevního tlaku), při kterých by mělo docházet k nejvýznamnějšímu benefitu, se v čase vyvíjejí nejenom dle přibývajících znalostí, svou roli hraje i interpretace dostupných dat jednotlivými experty. Pacienti s chronickým onemocněním ledvin (CKD – chronic kidney disease) jsou skupinou s velmi úzkým vztahem k arteriální hypertenzi zejména s postupnou progresí ledvinového onemocnění. V době zahájení dialyzační terapie má hypertenzi velká většina pacientů.

Jedny z nejrecentnějších doporučených postupů, které se věnují tématu arteriální hypertenze výlučně u pacientů s CKD, jsou ty od iniciativy KDIGO (The Kidney Disease: Improving Global Outcomes), z nichž vychází většina této kapitoly. Jedná se o aktualizaci doporučení původně vydaných v roce 2012.

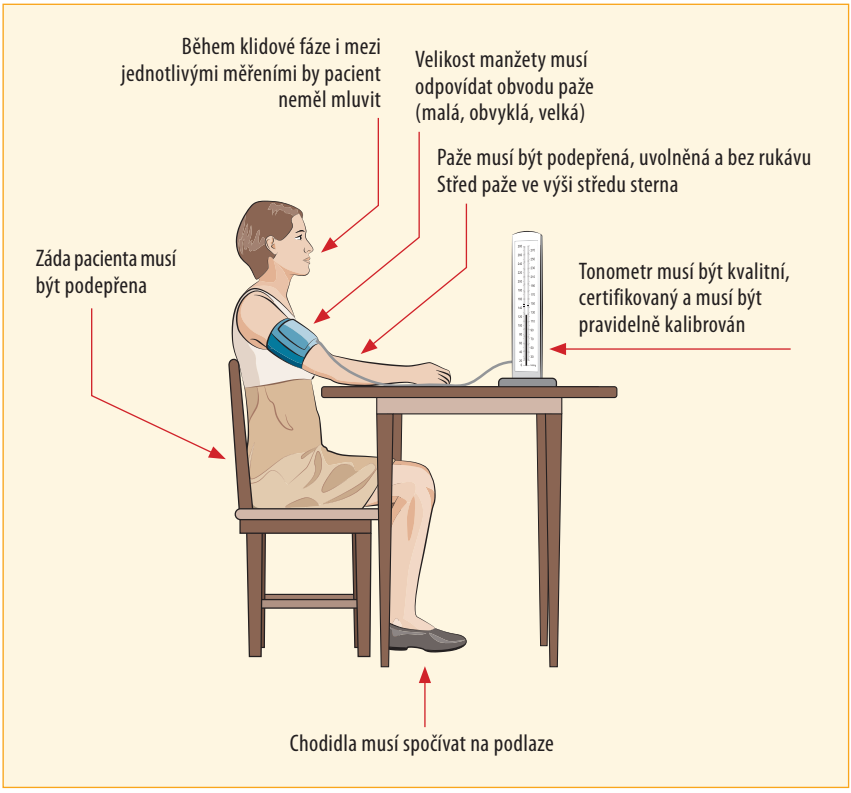
1.1 MĚŘENÍ KREVNÍHO TLAKU

Co doporučení KDIGO zdůrazňují jako zcela zásadní (síla doporučení 1B dle zaužívané stupnice GRADE), a je tomu dokonce věnována celá první kapitola, je správné, tzv. standardizované měření TK v ambulancích tak, aby se dalo vycházet

Tabulka 1.1 Pokyny pro standardizované měření krevního tlaku

1 **Příprava pacienta**	1. Nejméně půl hodiny před měřením by se měl pacient vyhnout fyzické zátěži, kofeinu a kouření. 2. Ujistěte se, že pacient má vyprázdněný močový měchýř. 3. Pacient má odpočívat na židli nejméně 5 minut, chodidla mají být na podlaze, záda opřená. 4. Upozorněte pacienta, že ani on, ani vy byste během fáze klidu a během měření neměli mluvit. 5. Paže musí být v oblasti naložení manžety bez rukávu i jakéhokoli dalšího oblečení. 6. Měření provedená během sezení, nebo ležení na lehátku nesplňují tato kritéria.
2 **Správná technika měření TK**	1. Použijte tonometr, který je validovaný, a ujistěte se, že jde o přístroj pravidelně kalibrovaný. 2. Paže musí být relaxovaná a podepřená, nejlépe opřením o desku stolu. 3. Střed manžety na paži má být v úrovni pravé síně (střed sterna). 4. Nutná je správná velikost manžety, balonek má obepínat 80 % paže; pokud byla použita větší či menší manžeta, je třeba to zaznamenat. 5. Pro auskultační měření lze použít fonendoskop s membránou i bez ní.
3 **Postup směřující k diagnostice a terapii zvýšeného TK**	1. Při první návštěvě zaznamenejte TK na obou pažích, pro další měření používejte paži s vyšším naměřeným TK. 2. Mezi opakovanými měřeními by měla být přestávka cca 1–2 minuty. 3. Při auskultačním měření odhadněte STK palpací radiálního pulzu, manžetu pak nafoukněte cca 20–30 mmHg nad tuto úroveň. 4. Při auskultačním měření snižujte tlak v manžetě o 2 mmHg za sekundu a poslouchejte Korotkovovy fenomény.
4 **Dokumentace přesné hodnoty TK**	1. Zaznamenejte STK a DTK. Při použití auskultační techniky zaznamenejte STK, resp. DTK jako objevení se prvních Korotkovových fenoménů, resp. vymizení všech Korotkovových fenoménů, použijte nejbližší sudé číslo. 2. Zaznamenejte dobu posledního užití antihypertenziv před měřením.
5 **Zprůměrujte naměřené hodnoty**	Použijte průměr nejméně dvou naměřených hodnot získaných při nejméně dvou návštěvách pacienta.
6 **Vysvětlete hodnoty TK pacientovi**	Poskytněte pacientovi naměřené hodnoty STK/DTK slovně i v písemné podobě, vysvětlete mu jejich význam.

Volně podle Whelton PK, Carey RM, Aronow WS et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Hypertension. 2018 Jun;71(6):1269-1324; STK – systolický tlak krve, DTK – diastolický tlak krve



Obr. 1.1 Technika měření krevního tlaku (převzato z Widimský a kol. Hypertenze, 5. vyd., Maxdorf 2019, text volně podle https://kdigo.org/wp-content/uploads/2021/03/KDIGO-BP-Guideline-Measurement--Figure.pdf)

z dat získaných ze studií, ve kterých právě bylo měření TK standardizováno. Hodnoty krevních tlaků získané „rutinním" nestandardizovaným měřením vykazují proti standardizovanému měření významnější variabilitu a správně bychom tedy na ně neměli tato doporučení aplikovat – vystavujeme se riziku nedostatečného, nebo také neadekvátně přílišného léčení pacientů. Třebaže tento požadavek nemusí být jednoduché převést do praxe, měl by to být náš cíl. Co všechno obnáší standardizované měření TK je uvedeno v tabulce 1.1 a správná poloha při měření TK pak na obrázku 1.1.

Použití auskultační nebo oscilometrické metody měření s sebou nenese významnější rozdíl a doporučení KDIGO přizvukují, že důležitější než typ přístroje je právě dodržení správného postupu při měření TK, byť automatizované oscilometrické měření TK s sebou může nést jisté výhody (automatické dodržení klidového intervalu do doby měření, resp. intervalu mezi měřením nebo eliminace lidského faktoru při auskultační metodě).

Za předpokladu, že správně měříme TK, můžeme se posunout k jeho doporučeným cílovým hodnotám.

PAMATUJ

Doporučené cílové hodnoty lze použít pouze za předpokladu standardizovaného měření TK.

1.2 CÍLOVÉ HODNOTY

Hodnoty sTK < 120 mmHg

Ve srovnání s doporučeními z roku 2012 je nyní u pacientů s CKD (kromě dialyzovaných a po transplantaci ledviny) doporučeno cílit na hodnotu systolického TK do 120 mmHg, pokud je tato pacientem tolerována – i druhá část doporučení je pro přenos do praxe velmi důležitá.

Doporučení vychází z velmi známé randomizované kontrolované studie SPRINT, která zahrnovala významnou podskupinu pacientů s CKD – je to dosud největší randomizovaná kontrolovaná studie s pacienty s CKD porovnávající různé hodnoty cílových TK – a ve svém celku (9361 pacientů) ukázala významný benefit ve smyslu snížení mortality a kardiovaskulárních komplikací ve skupině s cílovým TK < 120 mmHg v porovnání s ramenem s cílovým TK < 140 mmHg. Nicméně vzhledem k tomu, že se v případě pacientů s CKD jedná pouze o podskupinu jedné studie, je síla doporučení „pouze" 2B. Pro aplikaci do praxe je, kromě standardizovaného měření TK, dobré mít na paměti několik charakteristik pacientů zahrnutých, resp. nezahrnutých do studie SPRINT, u kterých může být jiný poměr benefitu proti riziku v porovnání s původní studií. Do studie SPRINT nebyli zahrnuti pacienti s pokročilejší renální dysfunkcí (odhadovaná glomerulární filtrace eGFR < 20 ml/min), rovněž nebyli zahrnuti diabetici a pacienti s vyšší proteinurií. Podobně pacienti mladší 50 let a pacienti se závažnou hypertenzí (systolický TK ≥ 180 mmHg na maximálně jednom antihypertenzivu, nebo ≥ 150 mmHg na více než čtyřech antihypertenzivech) nebyli do studie akceptováni. Pacienti s CKD nicméně tvořili předem definovanou podskupinu, s analýzou které se počítalo. I v podskupině pacientů s CKD (cca 2600 pacientů) se potvrdily hlavní studijní výsledky s velmi podobnou mírou efektu, kupř. pro mortalitu z jakékoliv příčiny bylo HR (hazard ratio) v intenzivním rameni 0,72 (95% CI – konfidenční interval 0,53–0,99). Zajímavý byl rovněž trend k ještě většímu benefitu intenzivnější léčby v podskupině pacientů starších 75 let. Autoři doporučení se i přes menší sílu důkazů rozhodli pro doporučení jedné nižší cílové hodnoty TK < 120 mmHg, spíše než pro dvě samostatná doporučení se silnějšími důkazy pro méně přísnou kontrolu (minimálně < 140 mmHg), a sice z obavy, že se bude v praxi přihlížet pouze na méně intenzivní hodnotu a část pacientů pak bude ochuzena o benefit z těsnější kompenzace TK.

Cílení na hodnoty systolického TK < 120 mmHg (v intenzivní skupině bylo dosaženo tlaků 123,0 ± 0,2 / 66,3 ± 0,2 mmHg) nevedlo k nižšímu, ale ani vyššímu výskytu hlavního renálního outcomu definovaného jako pokles eGFR alespoň o 50 %, případně rozvoj konečného stadia renálního onemocnění. Ve skupině s intenzivnější kontrolou TK je na začátku pozorován pokles glomerulární filtrace, nejspíše hemodynamického původu. Dlouhodoběji byl pokles eGFR v intenzivním rameni signifikantně větší, absolutní rozdíl byl ale velmi malý. Absence benefitu těsnější kontroly TK na progresi renálního onemocnění je v souladu s primárními závěry předchozích studií MDRD a AASK, přínos je patrný zejména v kardiovaskulární oblasti a pokud jde o mortalitu pacientů. Jaký by byl efekt intenzivnější kontroly TK na renální výstupy v ještě dlouhodobějším horizontu, než byl studijní, není zřejmé. Sekundární analýzy předchozích studií ukazují, že intenzivnější kontrola krevního tlaku má vliv na progresi CKD u pacientů s vyšší proteinurií. Vzhledem k tomu, že je v nových doporučeních pro všechny pacienty doporučeno cílit na systolický TK < 120 mmHg, není již, na rozdíl od doporučení KDIGO z roku 2012, samostatné doporučení pro pacienty s proteinurií.

Syntéza dat pro doporučení u pacientů s CKD je obtížnější i z důvodu, že studie které zkoumaly různé cílové TK a zahrnovaly pouze pacienty s CKD, měly obvykle jako hlavní cíle různé renální outcomy a málo kupř. kardiovaskulárních příhod. Naopak studie, které zahrnovaly i jiné pacienty než pouze s CKD a měly kardiovaskulární outcomy, měly obvykle málo „renálních příhod“, nehledě na heterogenitu studijních skupin.

PAMATUJ

- Cílové hodnoty sTK < 120 mmHg vycházejí zejména ze studie SPRINT. Některé skupiny pacientů nebyly ve studii zahrnuty, proto se poměr benefitu a rizika může u těchto pacientů lišit.
- Těsnější kontrola (< 120 vs. < 140 mmHg) TK neměla vliv na progresi renálního onemocnění.

Chronické onemocnění ledvin a diabetes mellitus

Pokud jde o fakt, že doporučené cílové hodnoty TK se týkají i pacientů s diabetes mellitus, často se zmiňuje studie ACCORD. Jednalo se o studii čítající > 10 000 pacientů srovnávající standardní a intenzivní kontrolu glykemií, přičemž byli pacienti dále randomizováni v lipidové větvi studie, resp. ve větvi srovnávající standardní a intenzivní kontrolu krevního tlaku (zde 4733 pacientů). Závěr primární studie zněl, že cílit na systolický TK < 120 mmHg ve srovnání s TK < 140 mmHg nevedlo ke snížení kompozitního outcomu fatálních a nefatálních kardiovaskulárních příhod. Interpretace studie je nicméně ovlivněna vyšší mortalitou ve větvi s intenzivní kontrolou glykemií a uvádí se, že ve skupině se standardní kontrolou glykemií byla redukce kardiovaskulárních příhod a úmrtí z jakékoliv příčiny při intenzivnější kontrole TK podobná jako

ve studii SPRINT. I to je důvod, proč doporučení KDIGO neuvádějí jiný cílový TK pro pacienty s diabetem.

Pacienti po transplantaci ledviny

Již starší doporučení KDIGO pro péči o pacienty po transplantaci ledviny z roku 2009, resp. doporučení pro léčbu hypertenze z roku 2012 doporučovala u pacientů po transplantaci starších 18 let udržovat TK pod 130/80 mmHg (2C, resp. 2D). V aktuálních doporučeních zůstávají cílové hodnoty stejné, opět se zmínkou standardizovaného měření TK, tentokrát je doporučení uvedeno pouze ve formě tzv. praktického bodu bez hodnocení míry důkazů. U dospělých pacientů po transplantaci ledviny totiž neexistují ukončené randomizované kontrolované studie zaměřené na různé cílové hodnoty TK zkoumající jejich dopad na klinicky významné ukazatele. Hodnota systolického TK < 130 mmHg je jakýmsi kompromisem vzhledem k datům ukazujícím na benefity plynoucí ze snižování TK u ostatní populace (vs. systolický TK < 140 mmHg) a zároveň jsou autoři opatrní k doporučení nižších cílových tlaků (< 120 mmHg) bez podpory reálných dat – vysvětlují to možným vyšším rizikem rychlejšího poklesu glomerulární filtrace a vyšším rizikem akutního poškození ledvin (AKI – acute kidney injury), které by mohlo mít u pacientů po transplantaci významnější klinický dopad, přičemž přežití štěpu patří u pacientů po transplantaci mezi jejich priority.

Pacienti na chronické dialýze

Protože pacienti na chronické dialýze se v mnoha ohledech liší od ostatní populace pacientů s CKD a také nebyli zahrnuti do studií, ze kterých vycházejí doporučení pro pacienty nedialyzované, doporučení KDIGO se k nim nevyjadřují.

I u dialyzovaných pacientů je arteriální hypertenze běžná a dle různých studií se vyskytuje u cca 50–85 % pacientů s větší prevalencí v době zahájení dialyzační terapie, kdy je většina pacientů převodněna, což je jeden z faktorů. Z metaanalýz randomizovaných kontrolovaných studií je zřejmé, že použití antihypertenziv s cílem snížit TK u dialyzovaných pacientů přináší benefit, pokud jde o mortalitu a výskyt kardiovaskulárních příhod. V roce 2020 publikované závěry z tzv. „KDIGO controversies conference“ věnující se managementu TK a objemu u dialyzovaných pacientů uvádějí, že na základě stávajících důkazů nicméně nelze stanovit definitivní doporučení cílových hodnot TK u těchto pacientů a doslova říkají, že pro všechny dialyzované pacienty je nutný a priori individuální přístup zejména se zřetelem k vyhnutí se příliš nízkému TK a zvláštní pozorností k intra- a interdialytickým průběhům TK, managementu volumu a komorbidit. I u dialyzovaných pacientů je v popředí způsob měření TK, ale trochu jiným způsobem. Obvyklý způsob měření TK, tedy před dialýzou a po ní, dle observačních studií nemá asociaci s mortalitou, případně má asociace charakter J, resp. U křivky. I v případě, že jsou tato měření prováděna standardizovaně, nevypovídají o TK v období mezi dialýzami dostatečně přesně a neměla by být samostatně používána pro diagnostiku a léčbu hypertenze, byť

mají pro nás význam v posuzování hemodynamické stability během procedur. Ambulantní monitorace krevního tlaku (ABPM – ambulatory blood pressure monitoring) je i zde považována za zlatý standard v diagnostice, v porovnání s peridialytickým měřením lépe predikuje mortalitu pacientů. Pokud tato forma monitorace není v praxi dobře dostupná, jako další v pořadí se nabízí domácí měření TK pacientem – jednou z možností je kupř. měření TK 2× denně po dobu 4 dnů po „prostřední" dialýze. Domácí měření TK koreluje s ABPM lépe než peridialytické měření. Jako ještě další alternativu lze použít měření TK v ambulanci v den mimo dialýzu, kdy tento způsob měření TK je v lineární asociaci s mortalitou. Jako poslední možnost zmiňuje dokument KDIGO použití průměru, nebo mediánu všech peridialyzačních TK (tedy před dialýzou, po ní i během ní) – výsledky byly přesnější, než pokud byly použity pouze tlaky před dialýzou a po ní, byť nebyly provedeny studie zkoumající asociaci s konkrétními zdravotními dopady. Pokud se ještě jednou vrátíme k cílovým hodnotám TK u dialyzovaných pacientů, dosud proběhla pouze jediná pilotní randomizovaná kontrolovaná studie, která by srovnávala dvě různé hladiny cílového TK. Celkem 126 pacientů bylo randomizováno do „intenzivní" skupiny s cílovým predialyzačním TK 110–140 mmHg, nebo standardní skupiny s cílovým TK 155–165 mmHg. Již fakt, že se vycházelo z predialyzačních hodnot TK, je možné vidět jako problematický. V „intenzivní" skupině bylo více nežádoucích kardiovaskulárních příhod, úmrtí a trombóz cévního přístupu, autoři sami ale uzavírají, že studie má své limitace a pro lepší posouzení je nutná studie většího rozsahu. Pokud bychom se chtěli přece jenom chytit alespoň nějakého konkrétního doporučení, autoři z UpToDate navrhují cílit na hodnoty < 140/80 mmHg při domácím měření TK, případně < 140/80 mmHg jako hodnotu mediánu všech TK změřených během dialýzy uprostřed „dialyzačního týdne", tedy kupř. ve středu, pokud má pacient dialýzy v režimu pondělí, středa, pátek. Jejich návrh vychází z observačních studií, resp. vlastní klinické praxe. Aktuálně je v běhu studie srovnávající skupinu pacientů léčenou dle domácí monitorace TK se skupinou léčenou dle TK před dialýzou.

PAMATUJ

- Patofyziologie hypertenze je u dialyzovaných pacientů komplexnější. Nelze zatím stanovit dostatečně podložené doporučené hodnoty TK u pacientů na dialýze.
- Zlatým standardem je ABPM v mezidialyzačním období. Domácí měření TK koreluje s ABPM lépe než peridialytická měření TK.

2 MOŽNOSTI LÉČBY ANEMIE U NEMOCNÝCH S CHRONICKÝM ONEMOCNĚNÍM LEDVIN

Romana Ryšavá

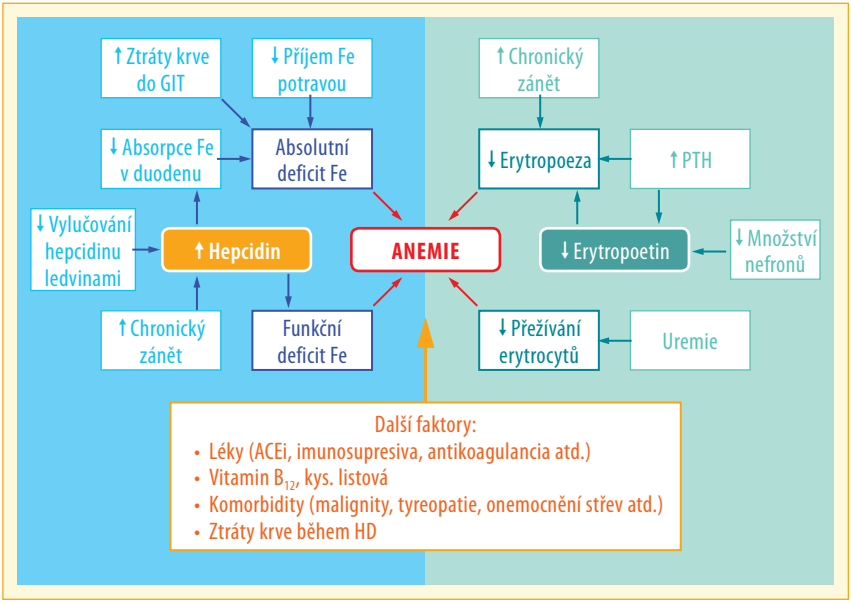
MINIMUM PRO PRAXI

- Anemie je velmi častou komplikací chronického onemocnění ledvin (CKD) a renálního selhání.
- V léčbě látkami stimulujícími erytropoezu (ESA) upřednostňujeme bezpečnost léčby před kompletní normalizací hodnot hemoglobinu (Hb).
- Mezi schválené HIF-stabilizátory patří roxadustat, molidustat, vadadustat či daprodustat.
- V léčbě železem upřednostňujeme podávání železa intravenózně, a to nejen u nemocných na hemodialýze, ale i na PD či v predialýze.
- V případě léčby perorálním železem dáváme přednost preparátům, které mají i další benefity, např. vazbu fosfátů (citrát železitý).
- Zvýšit biologickou dostupnost Fe již deponovaného v organismu lze např. inhibicí hepcidinu.

2.1 ÚVOD

Prevalence anemie stoupá se stadiem CKD, ale je závislá také na věku, pohlaví a rase. Až 75 % nemocných s CKD stadia 5 (glomerulární filtrace, GFR < 0,25 ml/s) má Hb < 120 g/l a 27 % z nich má Hb < 100 g/l. Vztah mezi poklesem GFR a anemií má exponenciální závislost. U diabetiků se anemie vyskytuje 2–3× častěji než u nediabetiků s renálním postižením. Hlavní příčinou anemie u CKD je snížená produkce erytropoetinu (EPO) v selhávajících ledvinách. Nezanedbatelnou roli zde hrají i další faktory, jako je deficit železa (např. při jeho ztrátách krví během hemodialýzy), jeho špatné využití z důvodu vysoké koncentrace hepcidinu (hormon zodpovědný za vstřebání železa v enterocytech a jeho uvolňování ze zásob v retikuloendotelovém systému a makrofázích), malnutrice a zánět. Pro adekvátní erytropoézu je také nezbytná správná koncentrace kyseliny listové a vitaminu B_{12} v séru (obr. 2.1).

Ačkoli je anemie jedním z hlavních důvodů, který se podílí na zvýšené kardiovaskulární i celkové mortalitě těchto nemocných, stále je velké procento nemocných, kteří nejsou adekvátně léčeni.



Obr. 2.1 Faktory přispívající k anemii u chronického onemocnění ledvin

Cílové hodnoty hemoglobinu

Guidelines platná do roku 2012 vesměs doporučovala, aby cílový Hb u nemocných s CKD, včetně těch léčených dialýzou, byl > 110 g/l. Jako horní mez cílového Hb pak byla uváděna hranice 130 g/l. Hodnoty vyšší se považují za nebezpečné (neplatí pro nemocné, kteří dosahují těchto hodnot spontánně, bez naší intervence), jelikož mohou být spojeny se zvýšením rizika kardiovaskulárních (zejména cévních mozkových příhod) či trombotických komplikací (např. uzávěrem arterio-venózní fistule). U nemocných se známkami těžšího srdečního selhávání (NYHA III a IV) a u diabetiků se pak pro horní mez doporučovaly koncentrace Hb 120 g/l.

V posledních dvou dekádách přibylo dat o tom, že vyšší cílové hodnoty Hb mohou být pro nemocné spíše škodlivé, zejména tam, kde bylo těchto hodnot Hb dosahováno pomocí aplikace vysokých dávek léků stimulujících erytropoezu (ESA). Tato zjištění se opírala o výsledky řady randomizovaných studií, které probíhaly jak u dialyzovaných (CKD 5D) nemocných (studie NHCT a další), tak zejména u pacientů s pokročilou CKD, kteří zatím nepodstupují dialýzu (CKD ND); zde šlo o studie CHOIR, CREATE a TREAT. Doporučené cílové hodnoty Hb se proto snížily s tím, že je vhodná jen částečná korekce anemie, a ne normalizace hodnot. Oproti trendu sníženého užívání ESA preparátů je podávání intravenózního železa ve vzrůstající oblibě. Důvodem je fakt, že takto podané železo je plně využitelné pro erytropoezu a jeho utilizace není ovlivněna vysokou koncentrací hepcidinu,

Tabulka 2.1 Doporučení pro cílové hodnoty hemoglobinu, parametry železa a léčbu u nemocných s chronickým onemocněním ledvin (upraveno podle doporučení KDIGO z roku 2012 a ERBP position statement z roku 2013)

Parametr	KDIGO		ERBP	
	Predialýza	Dialýza	Predialýza	Dialýza
zahájení podávání železa	podat Fe, jestliže TSAT ≤ 30 % a ferritin ≤ 500 µg/l u dospělých; podat Fe, jestliže TSAT ≤ 20 % a ferritin ≤ 100 µg/l u dětí	podat Fe, jestliže TSAT ≤ 30 % a ferritin ≤ 500 µg/l u dospělých; podat Fe, jestliže TSAT ≤ 20 % a ferritin ≤ 100 µg/l u dětí	při absolutním deficitu Fe (TSAT ≤ 20 % a ferritin ≤ 100 µg/l) *nebo* při nízkém Hb bez léčby ESA, kdy je TSAT ≤ 25 % a ferritin ≤ 200 µg/l *nebo* při nízkém Hb a ESA terapii, kdy je TSAT ≤ 30 % a ferritin ≤ 300 µg/l	při absolutním deficitu Fe (TSAT ≤ 20 % a ferritin ≤ 100 µg/l) *nebo* při nízkém Hb bez léčby ESA, kdy je TSAT ≤ 25 % a ferritin ≤ 300 µg/l *nebo* při nízkém Hb a ESA terapii, kdy je TSAT ≤ 30 % a ferritin ≤ 300 µg/l
doporučené cílové hodnoty zásob železa	TSAT > 30 % a ferritin > 500 µg/l u dospělých; TSAT > 20 % a ferritin > 100 µg/l u dětí	TSAT > 30 % a ferritin > 500 µg/l u dospělých; TSAT > 20 % a ferritin > 100 µg/l u dětí	nepřekračovat TSAT 30 % a ferritin 500 µg/l	nepřekračovat TSAT 30 % a ferritin 500 µg/l
podávání ESA a doporučené cílové hodnoty Hb při terapii ESA	u Hb ≥ 100 g/l terapii ESA nezahajovat; u Hb < 100 g/l zahájit léčbu v závislosti na individuálních potřebách nemocného	zahájit léčbu ESA při Hb mezi 90 a 100 g/l tak, aby Hb neklesl < 90 g/l; cílové hodnoty Hb 90–115 g/l	Hb by neměl klesnout < 100 g/l; cílové hodnoty Hb 100–120 g/l	Hb by neměl klesnout < 100 g/l; cílové hodnoty Hb 100–120 g/l
při léčbě ESA nepřekračovat Hb	130 g/l	130 g/l	130 g/l	130 g/l

ESA – léky stimulující erytropoézu, Fe – železo, TSAT – saturace transferinu

která je u nemocných s CKD běžná. Částečnou rehabilitaci také zaznamenalo podávání krevních transfuzí, zejména u některých skupin pacientů (s aktivními nádory či nádory v anamnéze, po cévní mozkové příhodě), kde se jeví jako výhodné a méně rizikové než podávání ESA. Na druhou stranu pro mladší nemocné, stejně jako pro všechny, kteří by v budoucnu mohli podstoupit transplantaci ledviny, je tento postup jistě rizikový (zvýšená senzibilizace aloprotilátkami). Doporučené cílové hodnoty Hb a parametrů železa, kterých by nemocní s CKD měli dosáhnout spontánně či po intervenci, jsou uvedeny v tabulce 2.1.

PAMATUJ

- Terapie ESA by neměla být zahajována u nemocných s CKD ND, kteří mají Hb ≥ 100 g/l.
- U nemocných s CKD 5D by léčba měla být zahájena, je-li Hb mezi 90–100 g/l tak, aby se zabránilo poklesu Hb < 90 g/l.
- Individualizace léčby ESA je opodstatněná, jelikož u některých nemocných je potřeba mít Hb ≥ 100 g/l pro zlepšení jejich kvality života.
- Nedoporučuje se, aby při podávání ESA v udržovací léčbě byl Hb > 115 g/l.
- Hb > 120 g/l není doporučován u nemocných s ICHS (NYHA III a IV) a u diabetiků.
- Při léčbě ESA se nedoporučuje úmyslně zvyšovat Hb nad > 130 g/l v jakékoli fázi léčby.

2.2 LÉKY STIMULUJÍCÍ ERYTROPOEZU

Hlavními léky stimulujícími erytropoézu, používanými v léčbě anemie, stále zůstávají ESA, které všechny stimulují receptor EPO (EPO-R). V současné době máme k dispozici preparáty s krátkým poločasem účinku, které je potřeba aplikovat 2–3× týdně (epoetin alfa, beta, zeta a theta), či preparáty s delším biologickým poločasem, který je zajištěn buď zvýšenou glykosylací EPO (darbepoetin alfa), či jeho pegylací (methoxy-polyethylenglykol-epoetin beta). Podávání těchto preparátů v doporučených dávkách je bezpečné (tab. 2.2). Dosažení cílových hodnot Hb vysokými dávkami ESA může být doprovázeno jejich nežádoucí toxicitou. Ta je způsobena přílišným vzestupem Hb a objemu krve (hypertenze, křeče, trombózy cévního přístupu, cévní mozkové příhody), ale často jde i o projev stimulace dějů nezávislých na aktivaci EPO-R (aktivace systému renin-angiotenzin-aldosteron, stimulace produkce tromboxanu A, endotelinu 1 a asymetrického dimethylargininu, zvýšení koncentrace von Willebrandova faktoru, stimulace angioneogeneze a proliferace nádorových buněk).

Tabulka 2.2 Doporučené iniciální dávky pro podávání léků stimulujících erytropoezu

Typ ESA	Dávky ESA dle SPC pro korekční (iniciační) fázi léčby	OTTD pro udržovací léčbu (průměrná dávka pro 70kg člověka)
epoetin alfa, zeta	50 IU/kg 3× týdně	7000 IU
epoetin beta, theta	40 IU/kg 2× týdně	7000 IU
darbepoetin alfa	0,45 µg/kg 1× týdně 0,75 µg/kg 1× za 2 týdny 1,5 µg/kg 1× za měsíc	31,5 µg
CERA	0,6 µg/kg 1× za 2 týdny 1,2 µg/kg 1× za měsíc	28,0 µg

ESA – léky stimulující erytropoezu, SPC – souhrn údajů o léku, OTTD – obvyklé týdenní terapeutické dávky tj. průměrné dávky aplikované průměrnému nemocnému za týden v udržovací fázi léčby), CERA – kontinuální aktivátor receptoru pro erytropoetin

Erytropoetin-mimetické peptidy

Erytropoetin-mimetické peptidy (EMP) je skupina látek, jejichž podstatou účinku na erytropoézu je rovněž stimulace EPO-R. Nejnadějnějším zástupcem této skupiny se dlouho jevil peginesatid. Působí jako agonista EPO-R cestou intracelulární aktivace signálních cest JAK-2/STAT-5. V roce 2013 byly publikovány dvě rozsáhlé studie (EMERALD, PEARL) zaměřené na posouzení účinku peginesatidu na ovlivnění anemie a srovnání jeho efektu s jinými ESA. Zatímco z hlediska stimulace erytropoézy byla účinnost léčby peginesatidem hodnocena jako srovnatelná v porovnání s epoetiny, v rámci studie PEARL (nemocní s CKD ND) byl prokázán významný vzestup kardiovaskulárního rizika (celková mortalita, výskyt nestabilní anginy pectoris, arytmie) v porovnání s epoetiny. Regulační autority s odůvodněním na výskyt závažných nežádoucích účinků (zvýšené riziko alergických reakcí až anafylaktického šoku po léčbě peginesatidem) a zvýšenou kardiovaskulární mortalitu další léčebné užití peginesatidu proto pozastavily.

Transkripční faktor indukovaný hypoxií

Hypoxemie u nemocných s anemií vede ke zvýšené produkci EPO, která je regulována zejména prostřednictvím transkripčního faktoru indukovaného hypoxií (HIF-α – hypoxia inducible factor). Ten hraje klíčovou roli v kyslíkové homeostáze a v adaptaci organismu na hypoxii. Doposud byly identifikovány tři izoformy HIF-α (HIF-1α, HIF-2α a HIF-3α). Klíčovou roli ve stimulaci erytropoézy pravděpodobně hraje HIF-2α, který je exprimován hlavně na povrchu endoteliálních buněk cév a na hepatocytech. V ledvinách ho lze detekovat v endoteliálních buňkách, v glomerulech, ale zejména v peritubulárních fibroblastech, kterým je přisuzována produkce EPO (zatímco HIF-1α se zde neexprimuje). Ovlivnění HIF-2α se tedy logicky stává žádoucím terapeutickým cílem v léčbě anemie. Zvýšit jeho koncentraci lze pomocí zablokování procesů, které vedou k jeho