

Current Opinion in Nephrology and Hypertension

ČESKÉ VYDÁNÍ

Vedoucí redaktor:

Prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN

 Wolters Kluwer Health | Lippincott
Williams & Wilkins

 **MEDICAL TRIBUNE** CZ

ČLEN
SKUPINY



Süddeutscher Verlag

Vychází za podpory
edukačního grantu

abbvie

Current Opinion in Nephrology and Hypertension

ČESKÉ VYDÁNÍ

- 25 Fibrilace síní jako spojnice mezi kardiovaskulárními onemocněními a onemocněními ledvin**
Nisha Bansal, Chi-Yuan Hsu a Alan S. Go
- 32 Výpočet a měření glomerulární filtrace – metody měření a markery hodnocení**
Edmund J. Lamb a Paul E. Stevens
- 40 Bezpečnost farmakologické léčby u pacientů s chronickým onemocněním ledvin a s terminálním selháním ledvin**
Matthew R. Weir a Jeffrey C. Fink
- 47 Abstrakta**

 **MEDICAL TRIBUNE CZ**
GEN SKUPINY SV Süddeutscher Verlag

abbvie

Current Opinion in Nephrology and Hypertension

© 2014 Lippincott Williams & Wilkins

<http://journals.lww.com/co-nephrohypertens>

Impact factor: 4,235

Editor: Barry M. Brenner, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts, USA

Redakční rada: C. E. Alpers, University of Washington Medical Center, Seattle, USA; K. F. Badr, American University of Beirut, Bejrút, Libanon; B. J. Ballermann, University of Alberta, Edmonton, Kanada; D. G. Bichet, University of Montreal, Montreal, Kanada; T. M. Coffman, Duke University Medical Center, Durham, USA; M. Cooper, University of Melbourne, Melbourne, Austrálie; R. Correa-Rotter, National Medical Science and Nutrition Institute Salvador Zubirán, Mexico City, Mexiko; D. de Zeeuw, University Hospital, Groningen, Nizozemsko; J. Feehally, Leicester General Hospital, Leicester, Velká Británie; D. Ganten, Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin, Berlín, Německo; I. Ichikawa, Tokai University School of Medicine, Isehara, Japonsko; T. F. Lüscher, UniversitätsSpital, Curych, Švýcarsko; P. A. Marsden, University of Toronto, Toronto, Kanada; W. E. Mitch, Baylor College of Medicine, Houston, USA; C. E. Mogensen, Aarhus University Hospital, Aarhus, Dánsko; E. G. Neilson, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, USA; H.-H. Parving, Steno Diabetes Center, Gentofte, Dánsko; G. Remuzzi, Istituto Mario Negri, Bergamo, Itálie; B. Rodríguez-Iturbe, University Hospital of Maracaibo, Maracaibo, Venezuela; P. M. Ronco, Hôpital Tenon, Paříž, Francie; S. H. Sacks, King's College London, Londýn, Velká Británie; K. Skorecki, Technion – Israel Institute of Technology, Haifa, Izrael; R. D. Toto, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, USA; L. A. Turka, University of Pennsylvania Medical Center, Filadelfie, USA; C. Wanner, Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg, Německo; D. G. Warnock, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, USA

České vydání. Licence poskytnuta vydavatelstvem Lippincott Williams & Wilkins.

Výběr článků a odborná redakce: prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, II. interní klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

Vydavatel: MEDICAL TRIBUNE CZ, s. r. o., Na Moráni 5, 128 00 Praha 2

IČ: 26158299; tel.: 224 910 766; e-mail: lipovskak@tribune.cz, www.tribune.cz

Periodicita: dvakrát ročně

Datum vydání: srpen 2014

Redakce: Mgr. Hana Kučerová

Grafická úprava a zlom: Radka Pojkarová

Vychází za podpory edukačního grantu společnosti AbbVie s. r. o.

MEDICAL TRIBUNE CZ, s. r. o., má výhradní právo na překlady a publikaci článků z časopisu Current Opinion in Nephrology and Hypertension.

Požítování kopií jakéhokoli článku nebo jeho části a jejich šíření v jakékoli formě bez předchozího souhlasu nakladatelství Lippincott Williams & Wilkins a MEDICAL TRIBUNE CZ, s. r. o., je zakázáno.

Články obsažené v této publikaci jsou názorem autorů a MEDICAL TRIBUNE CZ ani AbbVie neodpovídají za jejich obsah.

MEDICAL TRIBUNE CZ neodpovídá za obsah reklamy.

© 2014 MEDICAL TRIBUNE CZ, s. r. o.

ISSN 1802-3827. Registrováno pod č. MK ČR E 17375

Fibrilace síní jako spojnice mezi kardiovaskulárními onemocněními a onemocněními ledvin

Nisha Bansal^a, Chi-Yuan Hsu^b a Alan S. Go^c

Účel přehledu

Fibrilace síní je nejčastější arytmií u pacientů s onemocněním ledvin. Účelem tohoto přehledového článku je popsat zdravotní zátěž způsobenou fibrilací síní u pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD) a s terminálním selháním ledvin (ESRD), dále definovat mechanismy, které by objasnily dopady této nemoci, ozřejmit klinické souvislosti fibrilace síní a přezkoumat možnosti její léčby s ohledem na specifika pacientů s onemocněním ledvin.

Nové poznatky

V odborných publikacích z poslední doby byly u pacientů s CKD a ESRD popsány velmi významné konsekvence fibrilace síní ve vztahu k řadě orgánů. V rozsáhlých studiích u běžné populace byla zkoušena nová perorální antikoagulancia používaná k léčbě fibrilace síní a k prevenci jejích komplikací. Bohužel nejsou k dispozici údaje o účinnosti a bezpečnosti těchto léčiv u pacientů s pokročilým CKD a s ESRD.

Souhrn

Fibrilace síní představuje u pacientů s CKD a ESRD významnou komorbiditu se závažným prognostickým dopadem. Bude třeba dalšího výzkumu, abychom lépe porozuměli mechanismům, které přispívají k tak významnému vlivu této arytmie na zdraví pacientů s onemocněním ledvin. Dále je třeba podrobněji prozkoumat možnosti léčby, které budou specificky zaměřené na tuto populaci pacientů s vysokým rizikem.

Klíčová slova

fibrilace síní, chronické onemocnění ledvin, terminální selhání ledvin

ÚVOD

Fibrilace síní je nejčastěji se vyskytující arytmií v běžné populaci. U pacientů s onemocněním ledvin je zátěž pro organismus, kterou způsobuje fibrilace síní, větší. Nedávno zveřejněné studie zdůrazňují často podceňovaný, přesto vysoce prevalentní vztah mezi onemocněním ledvin a fibrilací síní. Navíc je prokázáno, že u této populace s obecně vysokým zdravotním rizikem výskyt fibrilace síní stoupá, a kombinace onemocnění ledvin a fibrilace síní tak představuje velmi aktuální klinický problém.

Ve velké populaci pacientů s chronickým onemocněním ledvin (chronic kidney disease, CKD), kteří zatím nepotřebují dialýzu, zaznamenaly některé studie vysokou prevalenci fibrilace síní, obvykle dvakrát až třikrát vyšší než u běžné populace [1–5]. Mezi pacienty se středně významným až pokročilým CKD, kteří se zúčastnili studie CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort), činila prevalence fibrilace síní celkově 18 % a u účastníků starších než 70 let pak více než 25 % [5]. Vyšší věk, ženské pohlaví, kouření a anamnéza kardiovaskulárního onemocnění, včetně srdečního selhání, významně souvisely se zvýšenou prevalencí fibrilace síní. V jiné studii bylo na vzorku 5 % pacientů s CKD pojištěných v systému Medicare odhaleno, že dvouletá incidence fibrilace síní u pacientů s CKD 3.–5. stadia diagnostikovaná pomocí kódů diagnóz byla 14,4 % [6]. Ve studii ARIC (Atherosclerosis Risk in Community) byl během 10 let následného sledování pozorován postupný nárůst rizika vzniku incidentní fibrilace síní

s nižší hodnotou vypočítané glomerulární filtrace (estimated glomerular filtration rate, eGFR) nebo s vyšší úrovní albuminurie při zařazení do skupiny studie, dokonce i po korekci na jiné klinické rizikové faktory [1].

U pacientů s terminálním selháním ledvin (end-stage renal disease, ESRD) léčených dialýzou [7[•]] se prevalence fibrilace síní odhaduje na 7–20 % [8]. Analýza údajů 63 884 dialyzovaných pacientů pojištěných v systému Medicare/Medicaid odhalila, že věk vyšší než 60 let, mužské pohlaví, příslušnost k bílé rase, nadváha nebo obezita, nepohyblivost a předchozí kardiovaskulární onemocnění byly významně spojeny se zvýšenou prevalencí fibrilace síní [7[•]]. Navíc aktuální údaje z United States Renal Data System (USRDS) prokazují, že u pacientů s ESRD prevalence fibrilace síní postupně narůstá [8].

^a Kidney Research Institute, University of Washington, Seattle, Washington, ^b University of California, San Francisco, Kalifornie, a ^c Kaiser Permanente Northern California, Oakland, Kalifornie, USA

Adresa pro korespondenci: Nisha Bansal, MD, MAS, Assistant Professor, Kidney Research Institute, University of Washington, 908 Jefferson Street, 3rd floor, Seattle, WA 98104, USA
E-mail: nbansal@nephrology.washington.edu

Intersection of cardiovascular disease and kidney disease: atrial fibrillation

Curr Opin Nephrol Hypertens 2014; 23:275–282

© 2014 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

jednou denně v porovnání s podáváním antagonistů vitamínu K v prevenci CMP a embolie při fibrilaci síní]) bylo významným nezávislým prediktorem CMP a systémové embolizace snížení clearance kreatininu; významnější byl jen výskyt CMP nebo transitorní ischemické ataky v anamnéze [32•]. Model, který zahrnoval clearanci kreatininu, zlepšil čistý reklasifikační index o 8,2 % [95% interval spolehlivosti (confidence interval, CI): 2,5–14 %; $p = 0,005$] v porovnání se skóre CHADS₂. Když bylo toto nové predikční skóre, které zahrnovalo funkci ledvin, validováno na externím modelu, zlepšil se čistý reklasifikační index o 17,4 %, což naznačuje, že při stratifikaci pacientů s fibrilací síní podle rizika CMP by se měla zohledňovat funkce ledvin [32•]. V rozsáhlé studii z roku 2006, zahrnující 5 % populace osob pojištěných v systému Medicare, se zjistilo, že incidentní fibrilace síní byla u pacientů s CKD spojena s nárůstem rizika úmrtí o 27 % [6]. Ve studii provedené na jednom pracovišti, která zahrnovala 387 japonských pacientů s fibrilací síní, byla u pacientů se sníženou eGFR a s vyšším skóre CHADS₂ odhalena vyšší úmrtnost v porovnání s jedinci se zachovanou eGFR a s nízkým skóre CHADS₂ [33]. Mezi pacienty s eGFR nižší než 60 ml/min/1,73 m² bylo u pacientů se skóre CHADS₂ nižším než 2 pozorováno 2,8krát více úmrtí (95% CI: 1,3–5,8) a u pacientů se skóre CHADS₂ nejméně 2 pak 6,9krát více úmrtí (95% CI: 3,5–13,5) [33]. Změna funkce ledvin může být také důležitým predikčním faktorem komplikací fibrilace síní. Ve studii s 617 pacienty s fibrilací síní, kteří byli sledováni po dobu dvou let (s měřením renální funkce každých šest měsíců), bylo zjištěno, že pokles eGFR o více než 25 % během šesti měsíců byl spojen s více než dvojnásobným zvýšením výskytu CMP a úmrtí [34].

Komplikace spojené s fibrilací síní mezi pacienty s ESRD léčenými dialýzou se zdají být ještě větší [35,36]. Ve studii s 132 372 pacienty s nevalvulární fibrilací síní byl u nemocných s ESRD o 83 % vyšší výskyt CMP než u pacientů se zdravými ledvinami [30•]. V jiné studii s chronicky dialyzovanými pacienty pojištěnými v systému Medicare/Medicaid byla chronická fibrilace síní významně spojena se zvýšením výskytu ischemické CMP o 26 % [37]. V podobné studii s incidentními dialyzovanými pacienty se zjistilo, že fibrilace síní byla jedním z nejsilnějších rizikových faktorů pro vznik ischemické CMP, dokonce silnější než věk nebo hypertenze [38]. Mezi více než 17 000 dialyzovanými pacienty zařazenými do mezinárodní studie DOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study) byla fibrilace síní v době zařazení do studie spojena s vyšším výskytem CMP (korigovaný poměr rizik: 1,28; 95% CI: 1,01–1,63) a úmrtí (korigovaný poměr rizik: 1,16; 95% CI: 1,08–1,25) [36]. V národní studii USRDS prováděné v letech 1989–2006 bylo korigované jednorozhodné riziko úmrtí u dialyzovaných pacientů s fibrilací síní o 45 % vyšší než u pacientů, u kterých fibrilace síní nebyla zaznamenána [8].

Uvedené rozsáhlé studie představují první krok k objasnění komplexních vztahů mezi onemocněním ledvin a fibrilací síní a jasně prokazují, že fibrilace síní není zdaleka jen „benigní“ arytmií.

FIBRILACE SÍNÍ A VÝSLEDNÉ UKAZATELE FUNKCE LEDVIN

Ačkoli je běžně uznáváno, že CKD zvyšuje riziko vzniku fibrilace síní, několik studií poukazuje na možný obousměrný

vztah mezi fibrilací síní a CKD. Ve studii s jednou kohortou japonských účastníků Niigita Preventive Medicine Study se zjistilo, že jedinci se zachovanou funkcí ledvin (definovanou jako eGFR > 60 ml/min/1,73 m² a nepřítomnost bílkoviny v moči při vyšetření proužkem) a s fibrilací síní při vstupu do studie měli o 80 % vyšší korigované riziko, že u nich dojde k poklesu eGFR pod 60 ml/min/1,73 m², a o 116 % vyšší korigované riziko rozvoje proteinurie [39]. V poslední době jsme tuto studii rozšířili na velký integrovaný systém zdravotní péče v Severní Karolině (USA) [40•]. Ve studii zahrnující 206 229 dospělých pacientů s potvrzeným CKD jsme prováděli vyšetření na přítomnost fibrilace síní v ambulantním i lůžkovém provozu pomocí validovaných postupů. Primárním výsledným ukazatelem byla progresse onemocnění do ESRD, definovaného jako zahájení chronické dialyzační léčby nebo transplantace ledviny. V průběhu sledování trvajících průměrně pět let jsme u pacientů s CKD, u kterých se rozvinula fibrilace síní, pozorovali 67% nárůst četnosti ESRD v porovnání s pacienty bez fibrilace síní. Výsledek byl platný i po statistické korekci na demografické charakteristiky, příjem domácnosti, úroveň vzdělání, výchozí hodnotu eGFR, komorbiditu, hodnotu krevního tlaku změřeného v ambulanci, albuminurii, hodnotu hemoglobinu a užívání léčiv [40•]. V korigovaných modelech stratifikovaných podle věku, pohlaví, rasy a výchozí hodnoty eGFR jsme zjistili konzistentně vyšší korigovanou četnost ESRD spojenou s fibrilací síní ve všech podskupinách pacientů. Výjimku tvořili pacienti, kteří měli při vstupu do studie eGFR nižší než 30 ml/min/1,73 m². Korekce na průběžný počet hospitalizací z důvodu srdečního selhání nebo infarktu myokardu oslabila vazbu mezi incidentní fibrilací síní a ESRD jen mírně. Ačkoli starší práce popisují, že CKD je spojeno s vysokou incidencí a prevalencí fibrilace síní [1–5], naše nové výsledky podporují hypotézu, že fibrilace síní může přispívat ke zrychlení progresse CKD do ESRD nezávisle na jiných známých rizikových faktorech.

Známe několik mechanismů, které mohou objasnit, jakým způsobem fibrilace síní zvyšuje riziko ESRD. Fibrilace síní podporuje rozvoj systémového zánětu [12–16], který je kauzálně spojen s progresí CKD do ESRD [41,42]. Předpokládáme, že fibrilace síní může navodit fibrózu myokardu [43]; je tedy možné, že stejný proces fibrózy je aktivován také v ledvinách, zřejmě prostřednictvím systémové profibrotické aktivity (přestože pro tento mechanismus neexistují jasné důkazy). Fibrilace síní také přispívá k poklesu systolické a diastolické funkce levé komory [44,45], což může podpořit progresi CKD prostřednictvím změny hemodynamiky [45,46], žilního městnání [2,17–23] a aktivace systému renin–angiotensin–aldosteron [24,25]. Je také možné, že fibrilace síní má protrombotický účinek, který vede k mikroembolizacím v ledvinách, podobně jako při tichém mozgovém infarktu, který byl popsán u pacientů s fibrilací síní [47]. Je také pravděpodobné, že některá léčiva používaná při léčbě fibrilace síní přispívají k poklesu funkce ledvin (např. diuretika).

FIBRILACE SÍNÍ A TRANSPLANTACE LEDVINY

Problematika fibrilace síní u pacientů po transplantaci ledviny je velmi málo prozkoumaná. Podle odhadů USRDS je přibližně 7 % všech hospitalizací z důvodu kardiovaskulárních komplikací v prvních dvou letech po transplantaci

ledviny indikováno primárně z důvodu fibrilace síní (<http://www.usrds.org>). V jednom italském transplantacním centru byla incidentní fibrilace síní pozorována u 6,9 % pacientů z 304 pacientů po transplantaci ledvin v pooperačním období (medián tři dny) [48]. Kumulativní pooperační riziko vzniku fibrilace síní bylo nejvyšší v den operace (2,5 %) a prudce se zvyšovalo až do třetího dne (5,3 %) a 19. den po přijetí dosáhlo 9,5 % [48]. Nejvyšší riziko vzniku fibrilace síní po transplantaci ledviny bylo u starších pacientů, mužů a bělochů s vyšší prevalencí hypertenze a ischemické choroby srdeční. Pomocí jiné analýzy se zjišťovaly prevalence fibrilace síní před transplantací a výsledné ukazatele po transplantaci u 62 000 pacientů po první transplantaci ledviny [49[•]]. U 6,4 % z nich byla fibrilace síní diagnostikována již před transplantací. Po průměrné době sledování 4,9 roku byla předtransplantační fibrilace síní spojena se 46% zvýšením rizika úmrtí, dále s 41% nárůstem rizika selhání funkce štěpu a s 36% zvýšením výskytu CMP po transplantaci v porovnání s pacienty, kteří před transplantací ledviny fibrilaci síní neměli [49[•]]. Zdá se, že fibrilace síní před transplantací a po transplantaci má závažný dopad na výsledné ukazatele pacientů po transplantacích. Zmíněné studie jsou prvním krokem k dalšímu výzkumu v oblasti nebezpečí a následků fibrilace síní u pacientů po transplantaci ledviny. K tomu, abychom plně pochopili specifické interakce mezi peritransplantační péčí a fibrilací síní, bude zapotřebí dalšího výzkumu.

LÉČBA FIBRILACE SÍNÍ PŘI ONEMOCNĚNÍ LEDVIN

Existují jasná pravidla, která se opírají o doporučení založená na důkazech pro používání antikoagulační léčby v prevenci tromboembolické nemoci u běžné populace [50]. Avšak i přes velké nebezpečí fibrilace síní a s ní spojených rizik u pacientů s CKD a ESRD je bohužel úloha antikoagulancií u těchto pacientů méně přesně definovaná. U pacientů s onemocněním ledvin je jednoznačně zvýšené riziko tromboembolie a paradoxně zvýšené riziko krvácení, což značně komplikuje rozhodování o nastavení antikoagulační léčby. V předchozích studiích se prokázalo, že sérová koncentrace kreatininu vyšší než 133 mmol/l (1,5 mg/dl) je nezávislým predikčním faktorem

závažných krvácivých příhod [51]. V observačních a klinických studiích se prokázalo zvýšené riziko hemoragické CMP a dalších krvácivých příhod u pacientů se sníženou funkcí ledvin [52–55]. Snížená funkce ledvin také souvisí s tvorbou objemnějších hematomů [56] a s horším přežitím po intracerebrálním krvácení [57]. Zhoršená adheze trombocytů, snížené skladování a ukládání mediátorů aktivujících trombocyty, poruchy agregace trombocytů a přítomnost uremických toxinů jsou jen některé definované mechanismy, které mohou objasnit zvýšené riziko krvácení u pacientů s CKD a ESRD [58,59].

Z klinických studií zabývajících se antikoagulační léčbou u pacientů s fibrilací síní se pacienti s pokročilým CKD nebo s ESRD většinou vyřazovali [60]. U pacientů s ESRD přinesly tyto observační studie velmi různorodé výsledky. V některých studiích byly při použití warfarinu pozorovány lepší výsledky [61], jiné studie zaznamenaly horší výsledky [62–64]. Pro pacienty s CKD existuje jen omezené množství informací o bezpečnosti používání warfarinu. Některé studie věnované této problematice odhalily, že užívání warfarinu je spojeno se snížením rizika CMP [65,66]. Ve studii Stroke Prevention in Atrial Fibrillation 3 bylo zahrnuto 516 pacientů s CKD 3. stadia. U nemocných léčených warfarinem v dávkování upravovaném podle mezinárodního normalizovaného poměru (INR) bylo riziko ischemické CMP a systémové embolizace o 76 % nižší než u pacientů užívajících kyselinu acetylsalicylovou a nízké dávky warfarinu [65]. Mezi oběma skupinami nebyl zjištěn rozdíl ve výskytu masivního krvácení [65]. Průměrná hodnota eGFR byla u těchto pacientů 50 ml/min/1,73 m², a proto zůstává neobjasněno, zda platí stejné závěry i pro CKD pokročilejších stadií.

V posledních letech bylo zkoušeno několik nových perorálních antikoagulancií v rozsáhlých randomizovaných studiích zaměřených na prevenci CMP u pacientů s fibrilací síní [55,67–69]. K těmto novým antikoagulanciím patří dva přímé inhibitory trombinu (ximelagatran a dabigatran) a dva inhibitory faktoru Xa (apixaban a rivaroxaban). Tato léčiva mají tu výhodu, že při jejich použití nemusí být pravidelně monitorována úroveň antikoagulace a nejsou nutné časté úpravy dávkování, avšak u pacientů s CKD mají významný podíl renální clearance s prodlouženým poločasem vylučování (tab. 1). Tři z těchto nových antikoagulancií (dabigatran,

TABULKA 1. Hlavní farmakologické charakteristiky nových perorálních antikoagulancií

Znaky	Léčivo			
	dabigatran-etexilat	apixaban	rivaroxaban	edoxaban
koagulační cíl	trombin	faktor Xa	faktor Xa	faktor Xa
proléčivo (prodrug)	ano	ne	ne	ne
biologická dostupnost	6 %	70 %	80 %	není známa
vazba na bílkoviny	35 %	90 %	90 %	55 %
frekvence podávání*	dvakrát denně	dvakrát denně	jednou denně	jednou denně
počas vylučování	12–14 h	12 h	7–11 h	8–10 h
renální clearance	80 %	25 %	35 %	40 %
pravidelné monitorování	ne	ne	ne	ne
lékové interakce	P-gp	CYP3A4 a P-gp	CYP3A4 a P-gp	CYP3A4 a P-gp
schválení pro použití u ESRD	ne	ne	ne	ne

CYP – izoenzym systému cytochromů P450; ESRD (end-stage renal disease) – terminální selhání ledvin; P-gp – glykoprotein P; * pro pacienty s fibrilací síní

Upraveno se svolením podle [70].

TABULKA 2. Přehled randomizovaných studií III. fáze zaměřených na nová perorální antikoagulancia

Studie (n)	Léčivo	Typ uspořádání studie	Vyřazovací kritéria související s CKD	Úprava dávkování související s CKD	CKD 3. stadia	Průměrná doba v terapeutickém rozmezí (INR 2–3)	Hlavní výsledky
RE-LY [68]	dabigatran 150 mg nebo 110 mg dvakrát denně oproti warfarinu	otevřené podávání warfarinu	e-CrCl < 30 ml/min	ne	10 % eCrCl 30–49 ml/min	64 %	četnost CMP, embolií mimo CNS a KV mortalita sníženy pomocí dabigatranu 150 mg oproti warfarinu četnost masivního krvácení snížena pomocí dabigatranu 110 mg oproti warfarinu četnost intrakraniálního krvácení snížena pomocí dabigatranu v obou dávkách oproti warfarinu nebyl významný rozdíl v celkové mortalitě
AVERROES [67] (5 599)	apixaban 5 mg dvakrát denně oproti kyselině acetylsalicylové	dvojitě zaslepená; vyhrazená pro pacienty, pro něž warfarin není vhodný	sérová koncentrace kreatininu > 221 µmol/l nebo eCrCl < 25 ml/min	2,5 mg dvakrát denně, pokud je sérová koncentrace kreatininu ≥ 133 µmol/l a věk ≥ 80 let nebo hmotnost ≤ 60 kg	30 % eCrCl 30–59 ml/min	není k dispozici	četnost CMP a embolií mimo CNS snížena pomocí apixabanu oproti kyselině acetylsalicylové četnost masivního krvácení a intrakraniálního krvácení u obou léčiv srovnatelná nebyl významný rozdíl v KV a celkové mortalitě
ROCKET AF [69] (14 264)	rivaroxaban 20 mg/den oproti warfarinu	dvojitě zaslepená, vyhrazená pro pacienty s vysokým rizikem CMP	eCrCl < 30 ml/min	15 mg/den, pokud je CrCl < 50 ml/min	21 % eCrCl 30–49 ml/min	55 %	rivaroxaban nebyl méně účinný než warfarin z hlediska četnosti CMP a embolií mimo CNS četnost masivního krvácení u obou léčiv srovnatelná četnost intrakraniálního krvácení více snížena pomocí rivaroxabanu oproti warfarinu nebyl významný rozdíl v KV a celkové mortalitě
ARISTOTLE [55]	apixaban 5 mg dvakrát denně oproti warfarinu	dvojitě zaslepená	sérová koncentrace kreatininu > 221 µmol/l nebo eCrCl < 25 ml/min	2,5 mg dvakrát denně, pokud je sérová koncentrace kreatininu ≥ 133 µmol/l a věk ≥ 80 let nebo hmotnost ≤ 60 kg	15 % eCrCl 30–50 ml/min	62 %	četnost CMP, embolií mimo CNS, masivního krvácení, intrakraniálního krvácení a celková mortalita sníženy pomocí apixabanu oproti warfarinu nebyl významný rozdíl v KV mortalitě

CKD (chronic kidney disease) – chronické onemocnění ledvin; CMP – cévní mozková příhoda; CNS – centrální nervový systém; eCrCl (estimated creatinine clearance) – vypočítaná clearance kreatininu; INR (international normalized ratio) – mezinárodní normalizovaný poměr; KV – kardiovaskulární
Údaje použity ze [71].

apixaban a rivaroxaban) byla nedávno schválena ke klinickému použití a je prokázáno, že nejsou ani horší, ani lepší než warfarin při sledovaném dávkování v prevenci CMP a že v některých případech snižují riziko závažných hemoragických komplikací. Zatímco z většiny rozsáhlých klinických studií hodnotících tato léčiva byli pacienti s pokročilým CKD vyřazeni, do některých byli zařazeni pacienti s mírným až středně závažným stupněm CKD (tab. 2). Souhrnně vzato, důkazy získané v těchto studiích podporují používání uvedených nových léčiv u pacientů s mírným a středně závažným CKD (viz tab. 2). Stále není k dispozici dostatečné množství informací o účinnosti a bezpečnosti těchto léčiv u pacientů s CKD v pokročilejších stádiích a s ESRD.

ZÁVĚR

Zdravotní zátěž vyplývající ze vzniku či přítomnosti fibrilace síní je u pacientů s onemocněním ledvin nezanedbatelná a stále roste. Fibrilace síní postihuje pacienty s onemocněním ledvin všech stadií, včetně CKD pokročilých stadií a ESRD, a jedince po transplantaci ledviny. V nedávno provedených studiích byla zdůrazněna skutečnost, že fibrilace síní a onemocnění ledvin působí synergicky a vedou ke vzniku závažných komplikací. K tomu, abychom porozuměli specifickým patofyziologickým procesům při onemocněním ledvin, které přispívají k rozvoji fibrilace síní, a abychom mohli zvažovat strategie prevence a léčby fibrilace síní u pacientů s onemocněním ledvin nejrůznějších typů, je třeba provést další studie.

Prohlášení

Žádné.

Střet zájmů

Autoři neuvedli žádný střet zájmů.

N. Bansal získala grant K23 DK088865 od National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK).

A. S. Go získal grant 5 U01 DK060902 od NIDDK a granty 5 U19 HL091179 a 5 RC2 HL101589 od National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) při National Institutes of Health, U.S. Department of Health and Human Services.

C.-Y. Hsu získal grant K24 DK92291 od NIDDK.

ODKAZY A DOPORUČENÁ LITERATURA

Zvláště významné práce zveřejněné během roku přípravy tohoto přehledového článku jsou označeny takto:

- = významné,
- = mimořádně významné.

1. Alonso A, Lopez FL, Matsushita K, et al. Chronic kidney disease is associated with the incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 2011; 123:2946–2953.
2. Ananthapanyasut W, Napan S, Rudolph EH, et al. Prevalence of atrial fibrillation and its predictors in nondialysis patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5:173–181.
3. Baber U, Howard VJ, Halperin JL, et al. Association of chronic kidney disease with atrial fibrillation among adults in the United States: REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011; 4:26–32.
4. Horio T, Iwashima Y, Kamide K, et al. Chronic kidney disease as an independent risk factor for new-onset atrial fibrillation in hypertensive patients. *J Hypertens* 2010; 28:1738–1744.
5. Soliman EZ, Prineas RJ, Go AS, et al. Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC). *Am Heart J* 2010; 159:1102–1107.

6. Nelson SE, Shroff GR, Li S, Herzog CA. Impact of chronic kidney disease on risk of incident atrial fibrillation and subsequent survival in Medicare patients. *J Am Heart Assoc* 2012; 1:e002097.
7. Wetmore JB, Mahnken JD, Rigler SK, et al. The prevalence of and factors associated with chronic atrial fibrillation in Medicare/Medicaid-eligible dialysis patients. *Kidney Int* 2012; 81:469–476.
 - Důležitá studie stanovující prediktory fibrilace síní ve velké národní americké populaci dialyzovaných pacientů.
8. Winkelmayer WC, Patrick AR, Liu J, et al. The increasing prevalence of atrial fibrillation among hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22:349–357.
9. Gupta J, Mitra N, Kanetsky PA, et al. Association between albuminuria, kidney function, and inflammatory biomarker profile in CKD in CRIC. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7:1938–1946.
10. Upadhyay A, Larson MG, Guo CY, et al. Inflammation, kidney function and albuminuria in the Framingham Offspring cohort. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26:920–926.
11. Shlipak MG, Fried LF, Crump C, et al. Elevations of inflammatory and procoagulant biomarkers in elderly persons with renal insufficiency. *Circulation* 2003; 107:87–92.
12. Chung MK, Martin DO, Sprecher D, et al. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation* 2001; 104:2886–2891.
13. Hatzinikolaou-Kotsakou E, Tziakas D, Hoidis A, et al. Relation of C-reactive protein to the first onset and the recurrence rate in lone atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2006; 97:659–661.
14. Dudley SC Jr, Hoch NE, McCann LA, et al. Atrial fibrillation increases production of superoxide by the left atrium and left atrial appendage: role of the NADPH and xanthine oxidases. *Circulation* 2005; 112:1266–1273.
15. Friedrichs K, Klinke A, Baldus S. Inflammatory pathways underlying atrial fibrillation. *Trends Mol Med* 2011; 17:556–563.
16. Negi S, Sovari AA, Dudley SC Jr. Atrial fibrillation: the emerging role of inflammation and oxidative stress. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 2010; 10:262–268.
17. Bansal N, Keane M, Delafontaine P, et al. A longitudinal study of left ventricular function and structure from CKD to ESRD: the CRIC study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8:355–362.
18. Eckardt KU, Scherhag A, Macdougall IC, et al. Left ventricular geometry predicts cardiovascular outcomes associated with anemia correction in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:2651–2660.
19. Levin A, Thompson CR, Ethier J, et al. Left ventricular mass index increase in early renal disease: impact of decline in hemoglobin. *Am J Kidney Dis* 1999; 34:125–134.
20. Paoletti E, Bellino D, Cassotiana P, et al. Left ventricular hypertrophy in non-diabetic predialysis CKD. *Am J Kidney Dis* 2005; 46:320–327.
21. Foley RN, Curtis BM, Randell EW, Parfrey PS. Left ventricular hypertrophy in new hemodialysis patients without symptomatic cardiac disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5:805–813.
22. Foley RN, Parfrey PS, Kent GM, et al. Serial change in echocardiographic parameters and cardiac failure in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:912–916.
23. Levin A, Singer J, Thompson CR, et al. Prevalent left ventricular hypertrophy in the predialysis population: identifying opportunities for intervention. *Am J Kidney Dis* 1996; 27:347–354.
24. Iravanian S, Dudley SC Jr. The renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and cardiac arrhythmias. *Heart Rhythm* 2008; 5 (6 Suppl.):S12–S17.
25. Khatib R, Joseph P, Briel M, et al. Blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) for primary prevention of nonvalvular atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol* 2012; 165:17–24.
26. Faul C, Amaral AP, Oskoue B, et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest* 2011; 121:4393–4408.
27. Gutierrez OM, Januzzi JL, Isakova T, et al. Fibroblast growth factor 23 and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease. *Circulation* 2009; 119:2545–2552.
28. Yamamoto KT, Robinson-Cohen C, de Oliveira MC, et al. Dietary phosphorus is associated with greater left ventricular mass. *Kidney Int* 2013; 83:707–714.
29. Ng KP, Edwards NC, Lip GY, et al. Atrial fibrillation in CKD: Balancing the risks and benefits of anticoagulation. *Am J Kidney Dis* 2013; 62:615–632.
30. Olesen JB, Lip GY, Kamper AL, et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2012; 367:625–635.
 - Velká observační studie zkoumající vztah mezi CKD a rizikem CMP nebo systémové embolizace u pacientů s CKD a ESRD.
31. Go AS, Fang MC, Udaltsova N, et al. Impact of proteinuria and glomerular filtration rate on risk of thromboembolism in atrial fibrillation: the anticoa-

- gulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *Circulation* 2009; 119:1363–1369.
32. Piccini JP, Stevens SR, Chang Y, et al. Renal dysfunction as a predictor of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation: validation of the R(2)CHADS(2) index in the ROCKET AF (Rivaroxaban Once-daily, oral, direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonist for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) and ATRIA (AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation) study cohorts. *Circulation* 2013; 127:224–232.
 - Velká post hoc analýza klinické studie, která přináší další důkazy o tom, že snížená funkce ledvin je při fibrilaci síní spojena s horšími výslednými ukazateli.
 33. Nakagawa K, Hirai T, Takashima S, et al. Chronic kidney disease and CHADS(2) score independently predict cardiovascular events and mortality in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2011; 107: 912–916.
 34. Guo Y, Wang H, Zhao X, et al. Sequential changes in renal function and the risk of stroke and death in patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2013; 168:4678–4684.
 35. Genovesi S, Vincenti A, Rossi E, et al. Atrial fibrillation and morbidity and mortality in a cohort of long-term hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2008; 51:255–262.
 36. Wizemann V, Tong L, Satayathum S, et al. Atrial fibrillation in hemodialysis patients: clinical features and associations with anticoagulant therapy. *Kidney Int* 2010; 77:1098–1106.
 37. Wetmore JB, Ellerbeck EF, Mahnken JD, et al. Atrial fibrillation and risk of stroke in dialysis patients. *Ann Epidemiol* 2013; 23:112–118.
 38. Wetmore JB, Ellerbeck EF, Mahnken JD, et al. Stroke and the 'Stroke Belt' in dialysis: contribution of patient characteristics to ischemic stroke rate and its geographic variation. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24:2053–2061.
 39. Watanabe H, Watanabe T, Sasaki S, et al. Close bidirectional relationship between chronic kidney disease and atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study. *Am Heart J* 2009; 158:629–636.
 40. Bansal N, Fan D, Hsu CY, et al. Incident atrial fibrillation and risk of end-stage renal disease in adults with chronic kidney disease. *Circulation* 2012; 127:569–574.
 - Důležitá studie u velké populace, naznačující možný obousměrný vztah mezi onemocněním ledvin a fibrilací síní.
 41. Niewczasz MA, Gohda T, Skupien J, et al. Circulating TNF receptors 1 and 2 predict ESRD in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23:507–515.
 42. Pecoits-Filho R, Heimbürger O, Barany P, et al. Associations between circulating inflammatory markers and residual renal function in CRF patients. *Am J Kidney Dis* 2003; 41:1212–1218.
 43. Burstein B, Qi XY, Yeh YH, et al. Atrial cardiomyocyte tachycardia alters cardiac fibroblast function: a novel consideration in atrial remodeling. *Cardiovasc Res* 2007; 76:442–452.
 44. Grogan M, Smith HC, Gersh BJ, Wood DL. Left ventricular dysfunction due to atrial fibrillation in patients initially believed to have idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1992; 69:1570–1573.
 45. Naito M, David D, Michelson EL, et al. The hemodynamic consequences of cardiac arrhythmias: evaluation of the relative roles of abnormal atrioventricular sequencing, irregularity of ventricular rhythm and atrial fibrillation in a canine model. *Am Heart J* 1983; 106:284–291.
 46. Chen SC, Su HM, Hung CC, et al. Echocardiographic parameters are independently associated with rate of renal function decline and progression to dialysis in patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6:2750–2758.
 47. Das RR, Seshadri S, Beiser AS, et al. Prevalence and correlates of silent cerebral infarcts in the Framingham offspring study. *Stroke* 2008; 39: 2929–2935.
 48. La Manna G, Boriani G, Capelli I, et al. Incidence and predictors of post-operative atrial fibrillation in kidney transplant recipients. *Transplantation* 2013; 96:981–986.
 49. Lenihan CR, Montez-Rath ME, Scandling JD, et al. Outcomes after kidney transplantation of patients previously diagnosed with atrial fibrillation. *Am J Transplant* 2013; 13:1566–1575.
 - Důležitá studie u velké národní populace pacientů po transplantaci ledviny, v níž se zdůrazňuje vliv výskytu předtransplantační fibrilace síní na výsledné ukazatele po transplantaci.
 50. McManus DD, Rienstra M, Benjamin EJ. An update on the prognosis of patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2012; 126:e143–e146.
 51. McMahan DA, Smith DM, Carey MA, Zhou XH. Risk of major hemorrhage for outpatients treated with warfarin. *J Gen Intern Med* 1998; 13:311–316.
 52. Shimizu Y, Maeda K, Imano H, et al. Chronic kidney disease and drinking status in relation to risks of stroke and its subtypes: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *Stroke* 2011; 42:2531–2537.
 53. Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D, et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J* 2011; 32:2387–2394.
 54. Eikelboom JW, Connolly SJ, Gao P, et al. Stroke risk and efficacy of apixaban in atrial fibrillation patients with moderate chronic kidney disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2012; 21:429–435.
 55. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365:981–992.
 56. Molshatzki N, Orion D, Tsabari R, et al. Chronic kidney disease in patients with acute intracerebral hemorrhage: association with large hematoma volume and poor outcome. *Cerebrovasc Dis* 2011; 31:271–277.
 57. Rhoney DH, Parker D Jr, Millis SR, Whittaker P. Kidney dysfunction at the time of intracerebral hemorrhage is associated with increased in-hospital mortality: a retrospective observational cohort study. *Neurol Res* 2012; 34: 518–521.
 58. Gordge MP, Faint RW, Rylance PB, Neild GH. Platelet function and the bleeding time in progressive renal failure. *Thromb Haemost* 1988; 60:83–87.
 59. Michalak E, Walkowiak B, Paradowski M, Cierniewski CS. The decreased circulating platelet mass and its relation to bleeding time in chronic renal failure. *Thromb Haemost* 1991; 65:11–14.
 60. Charytan D, Kuntz RE. The exclusion of patients with chronic kidney disease from clinical trials in coronary artery disease. *Kidney Int* 2006; 70: 2021–2030.
 61. Abbot KC, Trespalacios FC, Taylor AJ, Agodoa LY. Atrial fibrillation in chronic dialysis patients in the United States: risk factors for hospitalization and mortality. *BMC Nephrol* 2003; 4:1.
 62. Elliott MJ, Zimmerman D, Holden RM. Warfarin anticoagulation in hemodialysis patients: a systematic review of bleeding rates. *Am J Kidney Dis* 2007; 50:433–440.
 63. Winkelmayr WC, Liu J, Setoguchi S, Choudhry NK. Effectiveness and safety of warfarin initiation in older hemodialysis patients with incident atrial fibrillation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6:2662–2668.
 64. Chan KE, Lazarus JM, Thadhani R, Hakim RM. Warfarin use associates with increased risk for stroke in hemodialysis patients with atrial fibrillation. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:2223–2233.
 65. Hart RG, Pearce LA, Asinger RW, Herzog CA. Warfarin in atrial fibrillation patients with moderate chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6:2599–2604.
 66. Lai HM, Aronow WS, Kalen P, et al. Incidence of thromboembolic stroke and of major bleeding in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease treated with and without warfarin. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2009; 2:33–37.
 67. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 364:806–817.
 68. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361:1139–1151.
 69. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365:883–891.
 70. Eikelboom JW, Weitz JI. New anticoagulants. *Circulation* 2010; 121: 1523–1532.
 71. Hart RG, Eikelboom JW, Ingram AJ, Herzog CA. Anticoagulants in atrial fibrillation patients with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2012; 8:569–578.

Výpočet a měření glomerulární filtrace – metody měření a markery hodnocení

Edmund J. Lamb^a a Paul E. Stevens^b

Účel přehledu

Měření glomerulární filtrace (GFR) je nejvhodnějším obecným ukazatelem funkce ledvin. Referenční měření GFR (např. pomocí clearance inulinu) jsou vesměs pracná. Jednodušší, levnější a navíc snadno použitelnou metodou je výpočet GFR pomocí rovnic založených na endogenních markerech filtrace, který je však zatížen omezenou přesností a reprodukovatelností. V tomto přehledovém článku nabízíme souhrn aktuálních studií porovnávajících měřenou a vypočítanou GFR u různých populací a chorobných stavů. Hodnotíme zde rovněž přínos novějších rovnic pro výpočet GFR, které jsou založeny na standardizované metodologii, včetně rovnic zahrnujících cystatin C.

Nové poznatky

Rovnice představené sdružením pro epidemiologii chronického onemocnění ledvin (Chronic Kidney Disease-Epidemiology, CKD-EPI) přinesly určité zpřesnění stanovení GFR v porovnání s dříve používanými rovnicemi. Koeficient pro černošské etnikum v rovnici CKD-EPI, vytvořený pro použití u Afroameričanů, není použitelný u jiných populací afrického původu a tyto rovnice vyžadují další validaci i u jiných etnických skupin. Současně známé rovnice zdaleka nejsou optimální. Zahrnutí cystatinu C do rovnic CKD-EPI vede ke zpřesnění výpočtu a přináší naději pro stanovení GFR bez nutnosti korekce na etnickou příslušnost.

Souhrn

Ideální biomarker a rovnice pro výpočet GFR by poskytly reprodukovatelné a přesné výsledky napříč širokým rozmezím GFR, populacemi a nemocemi. K odhalení tohoto „svatého grálu“ výzkumu jsou zapotřebí nové markery a rovnice pro měření a výpočet GFR.

Klíčová slova

cystatin C, etnická příslušnost, glomerulární filtrace, chronické onemocnění ledvin, klasifikace, kreatinin

ÚVOD

Hodnota glomerulární filtrace (glomerular filtration rate, GFR) je definována jako objem plazmy, který je ledvinami očištěn od dané látky za jednotku času. Považuje se za nejvhodnější obecný způsob měření celkové filtrační kapacity ledvinných nefronů. Znalost hodnoty GFR je zásadní pro diagnostiku, klasifikaci, vedení léčby a sledování vývoje onemocnění a je rovněž snadno převoditelným pojmem. Měření GFR je založeno na stanovení močové nebo plazmatické clearance ideálního markeru filtrace, tedy látky, jež je volně filtrována v glomerulu, není resorbována, metabolizována, syntetizována ani vylučována ledvinami a neovlivňuje funkci ledvin. Takové přímé měření GFR je však těžkopádné a nevhodné pro široké klinické použití, a proto se výzkum v poslední době zaměřuje na nalezení spolehlivých a jednoduchých způsobů stanovení GFR. V tomto článku podáváme přehled nedávno zveřejněných článků týkajících se rozsáhlejších studií (arbitrárně $n > 100$), přičemž důraz je kladen na studie hodnotící přesnost rovnic pro výpočet GFR v porovnání s referenční metodou stanovení GFR pomocí mezinárodně standardizovaných laboratorních metod.

MĚŘENÍ GLOMERULÁRNÍ FILTRACE

Ideálním markerem filtrace je inulin a „zlatým standardem“ pro měření GFR je stále stanovení močové clearance inulinu, přestože se používá zcela vzácně. Hodnota GFR se běžně stanovuje měřením plazmatické clearance látek značených radioizotopem [např. ¹²⁵I-iothalamát, kyselina ⁵¹Cr-ethylendiamintetraoctová (⁵¹Cr-EDTA), kyselina ⁹⁹Tc-diethylentriaminpentaoctová (⁹⁹Tc-DTPA)] nebo látek nezačtených (např. iohexol), jejichž clearance je velmi podobná clearanci inulinu. Jiný možný přístup, nevyžadující odběr

^a Department of Clinical Biochemistry a ^b Kent Kidney Care Centre, East Kent Hospitals University NHS Foundation Trust, Canterbury, Kent, Velká Británie

Adresa pro korespondenci: Dr. Edmund J. Lamb, Department of Clinical Biochemistry, East Kent Hospitals University NHS Foundation Trust, Kent and Canterbury Hospital, Canterbury, Kent, CT1 3NG, United Kingdom
E-mail: elamb@nhs.net

Estimating and measuring glomerular filtration rate: methods of measurement and markers for estimation

Curr Opin Nephrol Hypertens 2014; 23:258–266

© 2014 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

moči nebo krve, představuje renografie pomocí $^{99}\text{Tc-DTPA}$. Všechny uvedené metody mají své výhody i nevýhody (tab. 1) [1]. Stále více faktů však svědčí pro to, že jednotlivé referenční metody stanovení GFR nejsou rovnocenné [2]. Navíc, stejně jako každé fyziologické měření, se i GFR vyznačuje vnitřní biologickou variabilitou, jejíž pochopení je zásadní pro správné hodnocení změn souvisejících s onemocněním. Hodnoty biologického koeficientu variability pro GFR pro jednotlivce byly popsány v rozmezí 5–12 %. V nedávno zveřejněné studii byla popsána vyšší biologická variabilita GFR měřené iohalamátem v porovnání s vypočítanou GFR (estimated GFR, eGFR) [3].

VÝPOČET GLOMERULÁRNÍ FILTRACE POMOCÍ KREATININU

Klinicky přínosná stanovení GFR jsou odvozená z recipročního vztahu GFR a sérové koncentrace kreatininu, při současném zohlednění dalších faktorů včetně věku, pohlaví a rasy. Jedním z prvních pokusů o takové stanovení byla Cockcroftova-Gaultova rovnice [4], která nalezla široké uplatnění (tab. 2), avšak měla nevýhodu spočívající v nutné znalosti tělesné hmotnosti pacienta.

V roce 1999 byla zveřejněna rovnice ze studie Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) [9], která stanovuje GFR s korekcí na plochu tělesného povrchu [9]; následně byla zjednodušena a upravena pro mezinárodně standardizované metody stanovení koncentrace kreatininu a referenční metody [5]. Rovnice MDRD rychle získala široké uznání; nabídl praktické výhody a její použití bylo v porovnání s předchozími rovnicemi pro výpočet GFR výhodnější, přestože přesnost stanovení GFR byla nadále suboptimální. Přesnost rovnic pro výpočet GFR se obvykle označuje hodnotou P_{30} , která vyjadřuje procentuální zastoupení hodnot eGFR v rámci 30 % skutečných (naměřených) hodnot GFR. Tento způsob měření podchycuje jak nepřesnost (chybu měření), tak i systematickou chybu (zkreslení – systematické nadhodnocení a podhodnocení). U rovnice MDRD bylo popsáno významné podhodnocení GFR (především u osob s $\text{GFR} > 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) [6] a P_{30} typicky dosahuje hodnot v rozmezí 73–93 % [10].

V roce 2009 byla zveřejněna jedna z přepracovaných rovnic – rovnice sdružení pro epidemiologii chronického onemocnění ledvin (Chronic Kidney Disease-Epidemiology, CKD-EPI_{creat}), která patrně dosahuje menšího zkreslení při vyšších hodnotách ukazatelů funkce ledvin než rovnice MDRD [6]. Ve většině studií, v nichž bylo provedeno přímé porovnání osob („head-to-head“), byly hodnoty P_{30} u rovnice CKD-EPI_{creat} mírně vyšší než u rovnice MDRD (obr. 1) [10]. V Australasii, Evropě a Severní Americe se rovnice CKD-EPI_{creat} lépe osvědčuje při vyšších hodnotách GFR ($> 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), zatímco rovnice MDRD je vhodnější při hodnotách nižších než $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Žádná z rovnic není u asijské nebo africké populace tak přesná jako u severoamerické nebo evropské populace [10]. Iniciativa Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO), zčásti i na základě uvedených skutečností, doporučuje používat k výpočtu GFR rovnici CKD-EPI_{creat}, dokud nebude k dispozici jiná, prokazatelně přesnější rovnice [11].

V uplynulém období bylo provedeno několik dalších porovnání rovnic k výpočtu GFR u evropské bělošské populace.

KLÍČOVÉ BODY

- Výpočet GFR je vedle formálního způsobu měření GFR další praktickou a klinicky přínosnou možností.
- V současné době se u většiny rovnic pro výpočet GFR nedosahuje hodnoty P_{30} vyšší než 90 %, což je cíl stanovený v roce 2002 iniciativou National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcomes Quality Initiative.
- Rovnice představené sdružením pro epidemiologii chronického onemocnění ledvin (Chronic Kidney Disease-Epidemiology, CKD-EPI) mírně zpřesnily výpočet GFR v porovnání s dříve používanými rovnicemi (např. s rovnicí MDRD).
- Koeficient pro černošské etnikum, vytvořený pro použití u Afroameričanů, nelze přenést na jiné populace afrického původu.
- Kombinované rovnice zahrnující jak kreatinin, tak cystatin C by mohly zvýšit přesnost a snížit klasifikační chybovost; rovněž by mohlo dojít ke snížení nebo k odstranění nutnosti korekce na etnickou příslušnost.

V populaci dospělých Švédů dosahovaly hodnoty P_{30} pro rovnici CKD-EPI_{creat} výše 79 %, pro rovnici MDRD 80 % a pro rovnici Lund-Malmö 84 % [12]. Autoři v práci naznačili, že při vyšších hodnotách GFR bylo výhodnější použití rovnice CKD-EPI_{creat} a při nižších hodnotách GFR použití rovnice Lund-Malmö. U starších (> 74 let) bělochů ve Velké Británii byly popsány přijatelné výsledky u rovnic CKD-EPI_{creat} (P_{30} 83 %) a MDRD (P_{30} 81 %). U osob s GFR převyšující $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ byla rovnice CKD-EPI_{creat} přesnější než rovnice MDRD [13]. Podobné výsledky byly popsány i ve Francii (hodnota P_{30} u obou rovnic 82 %) [14], zatímco u starší (≥ 70 let) německé populace bylo pomocí rovnice CKD-EPI_{creat} dosaženo hodnoty P_{30} 78 % a v případě rovnice MDRD 71 % [8]. Souhrnně vzato, uvedené rovnice pro výpočet GFR, především rovnice CKD-EPI_{creat}, jsou stejně dobře použitelné u starších bělošských a u mladších osob, avšak dosud chybějí údaje o jejich uplatnění u starší černošské populace.

Vztah mezi koncentrací kreatininu a hodnotou GFR se u jednotlivých etnických skupin liší v důsledku rozdílné stavby svalové hmoty a stravovacích zvyklostí. Z této skutečnosti vyplývá požadavek na korekci rovnic pro výpočet GFR s ohledem na rasovou příslušnost, který je závažným praktickým omezením v globálním uplatňování těchto rovnic, v jejich využívání ve smíšených populacích a rovněž v jejich uplatňování na individuální úrovni u osob smíšeného původu. Přibývá důkazů o tom, že koeficient pro černošské etnikum vyvinutý pro použití u Afroameričanů nelze uplatnit u jiných populací afrického původu. U Afroevropanů ve Francii, především pak u osob se západoafrickým původem, se pro černošskou rasu v rovnici CKD-EPI_{creat} dobře osvědčil koeficient 1,08 [15]. Máme k dispozici údaje ze dvou spíše menších studií provedených u černošských Jihoafričanů, které popisují přesnější výsledky při vynechání koeficientu pro černošské etnikum z rovnice MDRD [16] a z rovnice CKD-EPI_{creat} [17]. U domorodých Australanů bylo dosaženo lepších výsledků při použití rovnice CKD-EPI_{creat} při vynechání koeficientu (P_{30} 88 % oproti 79 %) [18]. U pacientů se srpkovitou

TABULKA 1. Markery glomerulární filtrace: hierarchické uspořádání běžně používaných postupů

Hierarchie	Marker	Výhody	Nevýhody
„zlatý standard“	metoda močové clearance kontinuální infuzí inulinu (sinistrinu)	„zlatý standard“: marker filtrace nejbližší „ideálu“	exogenní složka
			časově náročný a komplexní postup vyžadující sběr moči nutnost cévkované moči, jinak je náchylnost k chybám v důsledku neúplného vyprázdnění močového měchýře
„stříbrný standard“	metoda plazmatické clearance jednorázovým bolusem inulinu (sinistrinu)	marker filtrace nejbližší „ideálu“	jak je uvedeno výše
			určitý podíl extrarenální clearance (0,083 ml/min/kg)
	metoda močové clearance jednorázovým bolusem ¹²⁵ I-iothalamátu	radioizotopová metoda* (jednoduché měření)	exogenní složka
			radioizotopová metoda* (riziko ionizujícího záření)
			časově náročný a komplexní postup
			metoda není dostupná ve všech zemích popsány alergické reakce
	metoda plazmatické clearance jednorázovým bolusem ¹²⁵ I-iothalamátu	jak je uvedeno výše	jak je uvedeno výše
			dobrá shoda s močovou clearancí iothalamátu
	metoda plazmatické clearance jednorázovým bolusem ⁵¹ Cr-EDTA	radioizotopová metoda (jednoduché měření)	exogenní složka
			těsná korelace s clearancí inulinu
radioizotopová metoda (riziko ionizujícího záření)			
časově náročný a komplexní postup			
metoda plazmatické clearance jednorázovým bolusem iohexolu	metoda není radioizotopová	exogenní složka	
		široce dostupná metoda	
		finanční nenáročnost	
		určitý podíl extrarenální clearance (0,087 ml/min/kg)	
metoda plazmatické clearance jednorázovým bolusem ^{99m} Tc-DTPA	radioizotopová metoda (jednoduché měření)	exogenní složka	
		těsná shoda s metodami močové clearance iothalamátu	
		komplexní měření vyžadující ID-MS nebo HPLC	
		popsány alergické reakce mírné negativní zkreslení vůči močové clearanci inulinu, pravděpodobně v důsledku tubulární resorpce nebo vazby na proteiny	

TABULKA 1. Markery glomerulární filtrace: hierarchické uspořádání běžně používaných postupů *pokračování*

Hierarchie	Marker	Výhody	Nevýhody
„stříbrný standard“		krátký poločas	radioizotopová metoda (riziko ionizujícího záření)
		široce dostupná metoda	časově náročný a komplexní postup
			vazba ^{99m} Tc na proteiny vedoucí k podhodnocení GFR
			proměnlivá disociace ^{99m} Tc od DTPA, způsobující nepřesnost a zkreslení
	zobrazení ledvin pomocí ^{99m} Tc-DTPA	radioizotopová metoda (jednoduché měření)	jak je uvedeno výše
	krátký poločas	malá přesnost	
	umožňuje vyhodnocení funkce obou ledvin zvlášť		
„bronzový standard“	cystatin C (v séru nebo plazmě)	endogenní	finančně náročnější než kreatinin
		nevylučován a neresorbován ledvinami	vliv funkce štítné žlázy
		menší ovlivnění fyziologickými změnami ve vztahu ke GFR než u kreatininu	genetické ovlivnění plazmatické koncentrace
		neovlivnění předchozí konzumací masa	
		mezinárodně standardizované metody	
		zahrnut do rovnic pro výpočet GFR	
	kreatinin (v séru nebo plazmě)	endogenní	analytické interference
		finanční nenáročnost	fyziologické/rasové/patologické změny ve vztahu ke GFR a kreatininu
		mezinárodně standardizované metody	vliv stravovacích zvyklostí a konzumace masa
		zahrnut do rovnic pro výpočet GFR	proměnlivá tubulární sekrece, ovlivněná určitými léčivými
		proměnlivé střevní ztráty	
nejisté klinické použití v současnosti	BTP (v séru nebo plazmě)	těsný vztah ke GFR	nutnost dalšího hodnocení
			neexistují mezinárodně standardizované metody
			netestováno v rovnicích pro výpočet GFR ve větším rozsahu
			metody stanovení nejsou snadno dostupné
			genetické ovlivnění plazmatické koncentrace
	SDMA (v plazmě)	těsný vztah ke GFR	nutnost dalšího hodnocení
			neexistují mezinárodně standardizované metody
			netestován v rovnicích pro výpočet GFR
			metody stanovení nejsou snadno dostupné
	RBP (v séru nebo plazmě)	endogenní	extrarenální vlivy na míru tvorby
	nevylučován a neresorbován ledvinami		
α_1 -mikroglobulin (v séru nebo plazmě)	endogenní	extrarenální vlivy na míru tvorby	
	nevylučován a neresorbován ledvinami	méně volně filtrován než RBP	
β_2 -mikroglobulin	endogenní	extrarenální vlivy na míru tvorby	
močová clearance kreatininu	endogenní	vyžaduje sběr moči	

TABULKA 1. Markery glomerulární filtrace: hierarchické uspořádání běžně používaných postupů *pokračování*

Hierarchie	Marker	Výhody	Nevýhody
nejisté klinické použití v současnosti		finanční nenáročnost	proměnlivá tubulární sekrece
			analytické interference
			menší přesnost než u výpočtu GFR pomocí rovnic
	močovina (v séru nebo plazmě)	endogenní	nízká senzitivita a specifita
		finanční nenáročnost	

K dispozici jsou i další postupy (např. močová clearance ^{51}Cr -EDTA nebo iohexolu), ale zaměřili jsme se na obecně popisované metody. BTP – „ β -trace“ protein; DTPA – kyselina diethylentriaminpentaoctová; EDTA – kyselina ethylendiamintetraoctová; GFR (glomerular filtration rate) – glomerulární filtrace; HPLC (high-performance liquid chromatography) – vysoce účinná kapalinová chromatografie; ID-MS (isotope dilution-mass spectrometry) – hmotnostní spektrometrie s izotopovým ředěním; RBP (retinol-binding protein) – retinol-vázající protein; SDMA – symetrický dimethylarginin

* Jsou dostupné rovněž metody s iothalamátem bez využití radioizotopů, ale měření neradioaktivního iothalamátu je komplexní.

anémií ze subsaharské Afriky a z Francouzské Západní Indie (s průměrnou GFR 113 ml/min/1,73 m²) vedlo vynechání koeficientu pro etnickou příslušnost v rovnici CKD-EPI_{creat} ke zmenšení systematické chyby [19].

U Číňanů bylo použití rovnice CKD-EPI_{creat} bez korekce na etnickou příslušnost [20] výhodnější než speciální verze této rovnice upravená pro použití u čínské populace [21], přestože dosažená přesnost výpočtu byla neuspokojivá (P₃₀ 73 %). Mnohem nižší přesnost rovnice CKD-EPI_{creat} však byla popsána u starších (> 60 let) Číňanů [22]. Pei a spol. [23] použili u Číňanů algoritmy umělé inteligence ke zvýšení použitelnosti rovnice CKD-EPI_{creat} (zlepšení P₃₀ ze 79 % na 85 %). U Japonců může při použití rovnice CKD-EPI_{creat} docházet k nadhodnocení GFR (koeficient pro etnickou příslušnost 0,813) [24] a u thajské populace k podhodnocení GFR [25].

Vzhledem k vysoké prevalenci diabetes mellitus u CKD byla většina rovnic vyvinuta v kohortách s reprezentativním počtem osob s diabetem a získané hodnoty GFR v této populaci byly odpovídající. Tsuda a spol. [26] nedávno zaznamenali, že rovnice pro výpočet GFR bez ohledu na to, zda zahrnují kreatinin, cystatin C nebo zda jde o rovnice

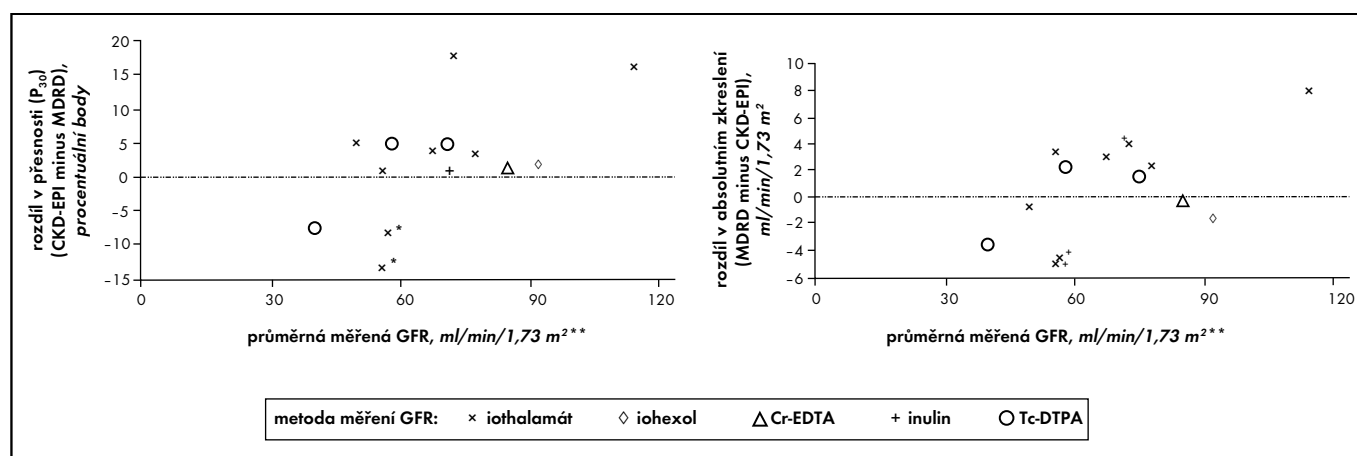
kombinované, mají sklon k nadhodnocení GFR u Japonců s diabetem 2. typu (průměrná GFR 65 ml/min/1,73 m²), a rovněž popsali, že toto nadhodnocení bylo úměrné kompenzací diabetu. Tato zajímavá pozorování vyžadují ověření v jiných studiích. Rovnice CKD-EPI_{creat} významně podhodnotila GFR u bělošských Evropanů (průměrná GFR 43 ml/min/1,73 m²) [27] a u Korejců (průměrná GFR 93 ml/min/1,73 m²) [28] s diabetem 2. typu. V poslední uvedené studii stupeň podhodnocení nesouvisel s kompenzací diabetu [28].

Většina rovnic pro výpočet GFR byla vytvořena pro obecnou populaci a pro populaci s CKD, a tak jejich převoditelnost do speciálních klinických podmínek není nutně zaručena. Mezi stabilizovanými evropskými příjemci transplantované ledviny se rovnice MDRD uplatnila lépe než rovnice CKD-EPI_{creat} (průměrná GFR 50 ml/min/1,73 m²; P₃₀ 80 % oproti 74 %) [29[•]]. U korejských dárců ledviny přinesla rovnice CKD-EPI_{creat} před dárcovstvím přesnější výsledky než rovnice MDRD (průměrná GFR 110 ml/min/1,73 m²; P₃₀ 92 % oproti 84 %), avšak po dárcovství vykazovala vyšší přesnost rovnice MDRD (průměrná GFR 77 ml/min/1,73 m²; P₃₀ 83 % oproti 68 %) [30]. Rovnice CKD-EPI_{creat} byla celkově

TABULKA 2. Rovnice pro výpočet GFR probírané v tomto přehledovém článku

Označení rovnice	Rovnice pro GFR
Cockcroftova-Gaultova [4]	$\{[(140 - \text{věk}) \times \text{hmotnost}] \times 1,23\} / (\text{SCr}) \times 0,85$ (u žen)
MDRD (ověřitelné měření ID-MS) [5]	$175 \times \text{SCr}^{-1,154} \times \text{věk}^{-0,203} \times 0,742$ (u žen) $\times 1,210$ (u černochů)
CKD-EPI _{creat} [6]	$141 \times \min(\text{SCr}/\kappa, 1)^\alpha \times \max(\text{SCr}/\kappa, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{věk}} \times 1,018$ (u žen) $\times 1,159$ (u černochů), kde SCr je sérová koncentrace kreatininu, κ je 0,7 u žen a 0,9 u mužů, α je -0,329 u žen a -0,411 u mužů, min značí minimální SCr/ κ nebo 1 a max značí maximální SCr/ κ nebo 1
CKD-EPI _{cys} [7 ^{••}]	$133 \times \min(\text{Scys}/0,8; 1)^{-0,499} \times \max(\text{Scys}/0,8; 1)^{-1,328} \times 0,996^{\text{věk}} \times 0,932$ (u žen), kde Scys je sérová koncentrace cystatinu C, min značí minimální SCr/ κ nebo 1 a max značí maximální SCr/ κ nebo 1
CKD-EPI _{creat-cys} [7 ^{••}]	$135 \times \min(\text{SCr}/\kappa; 1)^\alpha \times \max(\text{SCr}/\kappa; 1)^{-0,601} \times \min(\text{Scys}/0,8; 1)^{-0,375} \times \max(\text{Scys}/0,8; 1)^{-0,711} \times 0,995^{\text{věk}} \times 0,969$ (u žen) $\times 1,08$ (u černochů), kde SCr je sérová koncentrace kreatininu, Scys je sérová koncentrace cystatinu C, κ je 0,7 u žen a 0,9 u mužů, α je -0,248 u žen a -0,207 u mužů, min značí minimální SCr/ κ nebo 1 a max značí maximální SCr/ κ nebo 1
BIS1 [8 ^{••}]	$3\,736 \times (\text{SCr} \times 88,4)^{-0,87} \times \text{věk}^{-0,95} \times 0,82$ (u žen)
BIS2 [8 ^{••}]	$767 \times \text{Scys}^{-0,61} \times \text{SCr}^{-0,40} \times \text{věk}^{-0,57} \times 0,87$ (u žen)

Věk je uveden v letech, sérová koncentrace kreatininu (SCr) v mmol/l, sérová koncentrace cystatinu C (Scys) v mg/l a hmotnost v kg. BIS – Berlin Initiative Study; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease-Epidemiology) – sdružení pro epidemiologii chronického onemocnění ledvin; GFR (glomerular filtration rate) – glomerulární filtrace; ID-MS (isotope dilution-mass spectrometry) – hmotnostní spektrometrie s izotopovým ředěním; MDRD – Modification of Diet in Renal Disease



OBRÁZEK 1. Rozdíl v přesnosti a zkreslení mezi eGFR vypočítanou pomocí rovnice CKD-EPI a pomocí rovnice ze studie MDRD v Severní Americe, Evropě a Austrálii. Rozdíl v přesnosti (vlevo), měřený pomocí P_{30} (P_{30} pro CKD-EPI – P_{30} pro MDRD), je postaven proti průměrné měřené GFR ve zkoumané populaci. Rozdíl ve zkreslení (vpravo) (absolutní hodnota zkreslení pro eGFR vypočítanou pomocí rovnice MDRD – absolutní hodnota zkreslení pro eGFR vypočítanou pomocí rovnice CKD-EPI) je postaven proti průměrné měřené GFR ve zkoumané populaci.

CKD-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology; GFR (glomerular filtration rate) – glomerulární filtrace; eGFR (estimated glomerular filtration rate) – vypočítaná glomerulární filtrace; MDRD – Modification of Diet in Renal Disease; P_{30} – procentuální zastoupení hodnot eGFR v rámci 30 % skutečných (naměřených) hodnot GFR

* Označení studie, ve které byl všem pacientům podáván trimethoprim. ** Mohlo by být uvedeno v ml/min. Převzato se svolením z [10*].

nejpřesnější u thajských příjemců transplantátu a u osob s hodnotou GFR alespoň 60 ml/min/1,73 m², ovšem při nižších hodnotách GFR se lépe uplatnila rovnice MDRD [31]. Souhrnně vzato, uvedené údaje podporují výsledky dříve provedených studií zahrnujících příjemce transplantátu, v nichž byla rovnice CKD-EPI_{creat} přesnější při vyšších hodnotách GFR (> 60 ml/min/1,73 m²) a použití rovnice MDRD bylo výhodnější při nižších hodnotách GFR [32,33].

Většina dosud provedených studií měla průřezový charakter, avšak v klinické praxi se ukazatel GFR obvykle používá ke sledování změny funkce ledvin v průběhu času. Výsledky nedávno zveřejněné studie potvrzují přínos eGFR (s použitím rovnice CKD-EPI_{creat}) pro sledování změn měřené GFR, přičemž pouze 15 % osob vykazuje při stanovení GFR (měřené – vypočítané) změnu v chybě přesahující +3 ml/min/1,73 m²/rok [34**].

VÝPOČET GLOMERULÁRNÍ FILTRACE POMOCÍ CYSTATINU C

Cystatin C je nízkomolekulární (13 kDa) protein, jehož plazmatická koncentrace, stejně jako koncentrace kreatininu, je v inverzním vztahu ke GFR. Vzhledem k menšímu ovlivnění extrarenálními faktory, včetně velikosti svalové hmoty a stravovacích zvyklostí, je potenciálně lépe využitelný. Vytvoření mezinárodně standardizovaných metod [35] a dostupnost rychlých automatizovaných metod na všeobecných klinických biochemických analyzátoch umožnilo používat cystatin C ve zdokonaleném ukazateli funkce ledvin.

Sdružení pro CKD-EPI zveřejnilo další dvě rovnice CKD-EPI: jedna z nich je založena na samotném cystatinu C (CKD-EPI_{cys}) a jedna zahrnuje cystatin C i kreatinin (CKD-EPI_{creat-cys}). Obě jsou spojeny s mezinárodně standardizovanými měřeními a k zachycení vztahu mezi GFR a cystatinem C využívají dvousměrnou lineární „spline-křivku“

s uzlovým bodem na úrovni 0,8 mg/l [7**]. Tyto rovnice vycházejí z dřívějších rovnic vytvořených stejnou skupinou odborníků v období před standardizací stanovení koncentrace cystatinu C a zdokonalují je [36,37]. Iniciativa KDIGO na základě předpovědi rizika navrhl, aby rovnice založené na cystatinu C bylo možné použít k potvrzení diagnózy CKD u osob s eGFR 45–59 ml/min/1,73 m² vypočítanou na základě kreatininu a bez albuminurie [11].

Rovnice CKD-EPI_{cys} z roku 2012 nevykázala vyšší přesnost v porovnání s výchozí rovnicí CKD-EPI_{creat} (P_{30} 86 % oproti 87 %), avšak při použití kombinované verze rovnice CKD-EPI_{creat-cys} bylo dosaženo hodnoty P_{30} 92 % s vyšší přesností a nižší klasifikační chybou [7**]. Skutečnost, že cystatin C sám o sobě nevedl ke zpřesnění výpočtu GFR, je rozčarováním a naznačuje, že plazmatickou koncentraci cystatinu C pravděpodobně ovlivňují dosud neurčené extrarenální faktory. Avšak snad nejpozoruhodnějším aspektem rovnic s cystatinem C je to, že zahrnutí proměnné rasy nevyšlo úspěšnost použití rovnice v černošské populaci, čímž se otevírá naděje, že by mohly být nalezeny rovnice, které by byly použitelné globálně, bez nutnosti korekce na etnickou příslušnost.

Rovnice pro výpočet GFR s použitím cystatinu C byly zkoušeny i u několika nebělošských populací, přestože většina údajů je omezena na rovnice vytvořené před rokem 2012. V průřezové studii provedené u smíšené asijské populace (40 % čínské, 32 % malajské a 28 % indické nebo jiné populace) se zjistilo, že při použití kombinované rovnice s kreatininem a cystatinem C zmizela nutnost použití koeficientu pro etnickou příslušnost (celkové P_{30} 88 %) [38**]. U starší čínské populace bylo pomocí kombinované rovnice s kreatininem a cystatinem C bez korekce na etnickou příslušnost dosaženo hodnoty P_{30} 83 % [39]. Při použití rovnic z roku 2012 u japonské populace bylo použití koeficientu pro etnickou příslušnost (0,908) nutné v případě kombinované

rovnice, avšak rovnice CKD-EPI_{cys} byla použitelná i bez korekce; celková přesnost rovnic však byla neuspokojivá (P₃₀ 79 % pro rovnici CKD-EPI_{cys} a 82 % pro korigovanou rovnici CKD-EPI_{creat-cys}) [40].

Rovnice CKD-EPI_{cys} a kombinovaná rovnice CKD-EPI_{creat-cys} z roku 2012 byly zkoušeny u starší bělošské kohorty ve Velké Británii. Výsledkem obou rovnic byl výpočet GFR, jenž byl v porovnání s měřenou GFR minimálně zkeslen, s hodnotou P₃₀ 86 %, přestože výsledky nebyly prokazatelně přesnější než výsledky získané pomocí rovnice CKD-EPI_{creat} [13].

Použitelnost rovnic založených na cystatinu C u příjemců transplantované ledviny vyžaduje ověření, zejména z důvodu možného ovlivnění plazmatické koncentrace cystatinu C užíváním kortikosteroidů. Když Harman a spol. [41] v roce 2012 zpracovali systematický přehled dostupné literatury, zaznamenali značnou nesourodost mezi studii, která odrážela nedostatečné zahrnutí jakýchkoli studií používajících mezinárodně standardizované laboratorní metody. Později byla mezi 670 francouzskými bělošskými příjemci transplantátu u rovnice CKD-EPI_{cys} z roku 2012 a u kombinované rovnice CKD-EPI_{creat-cys} prokázána vyšší úspěšnost než u rovnice CKD-EPI_{creat} (P₃₀ 81 %, resp. 86 %, resp. 75 %) [29*].

NOVĚJŠÍ ROVNICE A MARKERY

Odborné publikace z poslední doby se věnují především hodnocení rovnic vytvořených sdružením pro CKD-EPI [6,7**], které, ačkoli jsou lepší než starší rovnice, jsou stále nedokonalé a nelze je aplikovat univerzálně. V rámci studie Berlin Initiative Study (BIS) byly vyvinuty dvě nové rovnice založené na standardizované metodologii stanovení koncentrace kreatininu a cystatinu C, určené k použití u starších bělošských osob [8**]; jedna rovnice používá kreatinin (BIS1) a druhá zahrnuje kreatinin i cystatin C (BIS2). Pomocí těchto rovnic bylo dosaženo hodnot P₃₀ 95 %, resp. 96 %. Míra chybné klasifikace byla rovněž významně snížena v porovnání s rovnicemi CKD-EPI, ačkoli je třeba podotknout, že rovnice CKD-EPI s cystatinem C z roku 2012 nebyly testovány. Mezi bělošskými Francouzi vyššího věku rovnice BIS1 opět překonala rovnici CKD-EPI_{creat}, přestože byla zaznamenána poměrně nízká hodnota P₃₀ – 76 % [42]. Alshaer a spol. [43] nedávno zaznamenali u rovnic BIS1 a BIS2 ve starší bělošské populaci Velké Británie hodnoty P₃₀ 88 %, resp. 94 %. V současnosti není známo, zda jsou tyto slibné výsledky převoditelné i do jiných podmínek ani zda praktická omezení týkající se použití různých rovnic v různých situacích přetrvávají.

Nověji představené markery GFR se porovnávají s existujícími bateriemi testů. „Beta-trace“ protein (BTP, syntáza prostaglandinu D₂) má s koncentrací cystatinu C jakožto markerem GFR mnoho společných vlastností. Rovnice zahrnující BTP ještě vyžadují obšírné testování, ovšem zdá se, že také povedou ke snížení nutnosti korekce na etnickou příslušnost [44]. Každopádně metody stanovení BTP nejsou ani standardizované, ani snadno dostupné a byl popsán jednonukleotidový polymorfismus, který významně ovlivňuje koncentraci BTP v krevním oběhu [45]. Symetrický dimethylarginin (SDMA) je téměř úplně vylučován filtrací ledvin a již mnoho let je známý jeho těsný vztah ke GFR. V německé studii byl prokázán rychlý vzestup plazmatické koncentrace SDMA po jednostranné nefrektomii [46]. Ovšem, stejně jako

v případě BTP, metody stanovení nejsou snadno dostupné a SDMA dosud nebyl zahrnut do rovnic pro výpočet GFR.

ZÁVĚR

Laboratorní standardizace stanovení koncentrace kreatininu a cystatinu C umožnila objektivnější zhodnocení zveřejněné literatury popisující uplatnění rovnic pro výpočet GFR. Ovšem správné zorientování se v těchto pracích vyžaduje znalost a pochopení laboratorních a statistických metod, podmínek populací a nemocí a také vlivu aktuální hodnoty GFR. Bohužel postupně zjišťujeme, že referenční metody nejsou rovnocenné [2]; tato nepřesnost v referenčních měřeních následně omezuje přesnost dosažitelnou testovanými rovnicemi [47]. Ideální rovnice by vedle snadno a levně měřitelných biomarkerů podléhajících standardizaci vyžadovala pouze demografické proměnné rutinně dodávané do laboratoří. Bylo by dosahováno hodnoty P₃₀ vyšší než 90 % u řady populací a klinických situací. Ačkoli jsme od tohoto stavu poměrně daleko, objevují se zprávy o hodnotě P₃₀ vyšší než 90 % a rovnice zahrnující cystatin C slibují menší závislost na korekci na etnickou příslušnost nebo dokonce možnost vynechání této korekce z rovnic. V současné době existují rovnice pro výpočet GFR, které jsou dobře vyhovující, ne-li perfektní, pro běžné klinické použití v různých podmínkách. Avšak úsilí iniciativy National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcomes Quality Initiative [48] docílit hodnoty P₃₀ vyšší než 90 % je zřídka naplněno a současný stav zdaleka nelze považovat za ideální. Doufejme, že v budoucnu dojde k posunu cíle na P₂₀ a P₁₀. Pro klinické účely může být přechodná změna individuální hodnoty GFR důležitější než absolutní přesnost a měla by být cílem budoucího výzkumu. Ačkoli i v budoucnu bude pokračovat další testování novějších rovnic a biomarkerů, vedoucí k dalšímu z kvalitnění péče o pacienty, je velmi pravděpodobné, že se blížíme konci zlaté éry výzkumu věnovaného výpočtu GFR [49].

Prohlášení

Žádné.

Sřet zájmů

Autoři získali grantovou podporu pro účely výpočtu GFR od National Institute of Health Research. Jiný sřet zájmů autoři neuvedli.

ODKAZY A DOPORUČENÁ LITERATURA

Zvláště významné práce zveřejněné během roku přípravy tohoto přehledového článku jsou označeny takto:

- = významné,
- ** = mimořádně významné.

1. Stevens LA, Levey AS. Measured GFR as a confirmatory test for estimated GFR. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:2305–2313.
2. Hsu CY, Bansal N. Measured GFR as 'gold standard' – all that glitters is not gold? *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6:1813–1814.
3. Rule AD, Bailey KR, Lieske JC, et al. Estimating the glomerular filtration rate from serum creatinine is better than from cystatin C for evaluating risk factors associated with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2013; 83:1169–1176.
4. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16:31–41.
5. Levey AS, Coresh J, Greene T, et al. Using standardized serum creatinine values in the Modification of Diet in Renal Disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006; 145:247–254.
6. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150:604–612.

7. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate from standardized creatinine and cystatin C. *N Engl J Med* 2012; 367:20–29.
- Studie, která je výchozí prací pro rovnice CKD-EPI založené na cystatinu C vytvořené s použitím mezinárodně standardizovaných metod stanovení koncentrace kreatininu a cystatinu C.
8. Schaeffner ES, Ebert N, Delanaye P, et al. Two novel equations to estimate kidney function in persons aged 70 years or older. *Ann Intern Med* 2012; 157:471–481.
- Studie validující nové přesné rovnice založené na ověřitelných metodách u reprezentativního počtu starších osob, u nichž demografie představuje hlavní zátěž pro CKD.
9. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130:461–470.
10. Earley A, Miskulin D, Lamb EJ, et al. Estimating equations for glomerular filtration rate in the era of creatinine standardization: a systematic review. *Ann Intern Med* 2012; 156:785–795.
- Studie podávající souhrn dostupných údajů o porovnání rovnic MDRD a CKD-EPI_{creat} s použitím ověřitelných metod až do roku 2011.
11. Kidney Disease Improving Global Outcomes. Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2013; 3 (Suppl.):1–150.
12. Bjork J, Jones I, Nyman U, et al. Validation of the Lund-Malmö, Chronic Kidney Disease Epidemiology (CKD-EPI) and Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) equations to estimate glomerular filtration rate in a large Swedish clinical population. *Scand J Urol Nephrol* 2012; 46:212–222.
13. Kilbride HS, Stevens PE, Eaglestone G, et al. Accuracy of the MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) study and CKD-EPI (CKD Epidemiology Collaboration) equations for estimation of GFR in the elderly. *Am J Kidney Dis* 2013; 61:57–66.
14. Flamant M, Haymann JP, Vidal-Petiot E, et al. GFR estimation using the Cockcroft-Gault, MDRD study, and CKD-EPI equations in the elderly. *Am J Kidney Dis* 2012; 60:847–849.
15. Flamant M, Vidal-Petiot E, Metzger M, et al. Performance of GFR estimating equations in African Europeans: basis for a lower race-ethnicity factor than in African Americans. *Am J Kidney Dis* 2013; 62:182–184.
16. Madala ND, Nkwanyana N, Dubula T, et al. Predictive performance of eGFR equations in South Africans of African and Indian ancestry compared with ^{99m}Tc-DTPA imaging. *Int Urol Nephrol* 2012; 44:847–855.
17. Van Deventer HE, Paiker JE, Katz IJ, et al. A comparison of cystatin C- and creatinine-based prediction equations for the estimation of glomerular filtration rate in black South Africans. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26:1553–1558.
18. Maple-Brown IJ, Hughes JT, Lawton PD, et al. Accurate assessment of kidney function in indigenous Australians: the estimated GFR study. *Am J Kidney Dis* 2012; 60:680–682.
19. Arlet JB, Ribeil JA, Chatellier G, et al. Determination of the best method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine in adult patients with sickle cell disease: a prospective observational cohort study. *BMC Nephrol* 2012; 13:83.
20. Kong X, Ma Y, Chen J, et al. Evaluation of the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation for estimating glomerular filtration rate in the Chinese population. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28:641–651.
21. Stevens LA, Claybon MA, Schmid CH, et al. Evaluation of the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation for estimating the glomerular filtration rate in multiple ethnicities. *Kidney Int* 2011; 79:555–562.
22. Liu X, Cheng MH, Shi CG, et al. Variability of glomerular filtration rate estimation equations in elderly Chinese patients with chronic kidney disease. *Clin Interv Aging* 2012; 7:409–415.
23. Pei X, Yang W, Wang S, et al. Using mathematical algorithms to modify glomerular filtration rate estimation equations. *PLoS One* 2013; 8:e57852.
24. Horio M, Imai E, Yasuda Y, et al. Modification of the CKD epidemiology collaboration (CKD-EPI) equation for Japanese: accuracy and use for population estimates. *Am J Kidney Dis* 2010; 56:32–38.
25. Praditpornsilpa K, Townamchai N, Chaiwatanarat T, et al. The need for robust validation for MDRD-based glomerular filtration rate estimation in various CKD populations. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26:2780–2785.
26. Tsuda A, Ishimura E, Ohno Y, et al. Poor glycemic control is a major factor in the overestimation of glomerular filtration rate in diabetic patients. *Diabetes Care* 2014; 37:596–603.
27. Bevc S, Hojs R, Ekart R, et al. Simple cystatin C formula for estimation of glomerular filtration rate in overweight patients with diabetes mellitus type 2 and chronic kidney disease. *Exp Diabetes Res* 2012; 2012:179849.
28. Oh SJ, Lee JI, Ha WC, et al. Comparison of cystatin C- and creatinine-based estimation of glomerular filtration rate according to glycaemic status in Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2012; 29:e121–e125.
29. Masson I, Maillard N, Tack I, et al. GFR estimation using standardized cystatin C in kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 2013; 61:279–284.
- Studie validující rovnici CKD-EPI_{cys} u velkého počtu příjemců transplantované ledviny pomocí ověřené metodologie.
30. Chung BH, Yu JH, Cho HJ, et al. Comparison of estimating equations for the prediction of glomerular filtration rate in kidney donors before and after kidney donation. *PLoS One* 2013; 8:e60720.
31. Townamchai N, Praditpornsilpa K, Chaiwatanarat T, et al. The validation of estimated glomerular filtration rate (eGFR) equation for renal transplant recipients. *Clin Nephrol* 2013; 79:206–213.
32. White CA, Akbari A, Doucette S, et al. Estimating glomerular filtration rate in kidney transplantation: is the new chronic kidney disease epidemiology collaboration equation any better? *Clin Chem* 2010; 56:474–477.
33. Murata K, Baumann NA, Saenger AK, et al. Relative performance of the MDRD and CKD-EPI equations for estimating glomerular filtration rate among patients with varied clinical presentations. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6:1963–1972.
34. Padala S, Tighiouart H, Inker LA, et al. Accuracy of a GFR estimating equation over time in people with a wide range of kidney function. *Am J Kidney Dis* 2012; 60:217–224.
- Studie poskytující důkazy o přesnosti výpočtu GFR při použití rovnice CKD-EPI_{creat} u jednotlivců v průběhu času napříč širokým rozmezím GFR a u osob s diabetem a bez něj.
35. Grubb A, Bllirup-Jensen S, Lindstrom V, et al. First certified reference material for cystatin C in human serum ERM-DA471/IFCC. *Clin Chem Lab Med* 2010; 48:1619–1621.
36. Stevens LA, Coresh J, Schmid CH, et al. Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3418 individuals with CKD. *Am J Kidney Dis* 2008; 51:395–406.
37. Inker LA, Eckfeldt J, Levey AS, et al. Expressing the CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) cystatin C equations for estimating GFR with standardized serum cystatin C values. *Am J Kidney Dis* 2011; 58:682–684.
38. Teo BW, Xu H, Wang D, et al. Estimating glomerular filtration rates by use of both cystatin C and standardized serum creatinine avoids ethnicity coefficients in Asian patients with chronic kidney disease. *Clin Chem* 2012; 58:450–457.
- Studie poskytující důkazy o relativní nezávislosti výpočtu GFR založeného na cystatinu C na etnických vlivech napříč asijskými populacemi.
39. Pei X, Liu Q, He J, et al. Are cystatin C-based equations superior to creatinine-based equations for estimating GFR in Chinese elderly population? *Int Urol Nephrol* 2012; 44:1877–1884.
40. Horio M, Imai E, Yasuda Y, et al. GFR estimation using standardized serum cystatin C in Japan. *Am J Kidney Dis* 2013; 61:197–203.
41. Harman G, Akbari A, Hiremath S, et al. Accuracy of cystatin C-based estimates of glomerular filtration rate in kidney transplant recipients: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28:741–757.
42. Koppe L, Klich A, Dubourg L, et al. Performance of creatinine-based equations compared in older patients. *J Nephrol* 2013; 26:716–723.
43. Alshaer I, Stevens PE, Kilbride HS, et al. External validation of the Berlin equations for estimating glomerular filtration rate in older people. *Am J Kidney Dis* 2014; 63:862–865.
44. Teo BW, Xu H, Koh YY, et al. Estimating kidney function in a multiethnic Asian population with multiple filtration markers. *Am J Kidney Dis* 2012; 60:500–502.
45. Tin A, Astor BC, Boerwinkle E, et al. Genome-wide significant locus of beta-trace protein, a novel kidney function biomarker, identified in European and African Americans. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28:1497–1504.
46. Kielstein JT, Veldink H, Martens-Lobenhoffer J, et al. SDMA is an early marker of change in GFR after living-related kidney donation. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26:324–328.
47. Kwong YT, Stevens LA, Selvin E, et al. Imprecision of urinary iothalamate clearance as a gold-standard measure of GFR decreases the diagnostic accuracy of kidney function estimating equations. *Am J Kidney Dis* 2010; 56:39–49.
48. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (2 Suppl. 1):S1–S266.
49. Murphy DP, Hsu CY. Estimating glomerular filtration rate: is it good enough? And is it time to move on? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2013; 22:310–315.

Bezpečnost farmakologické léčby u pacientů s chronickým onemocněním ledvin a s terminálním selháním ledvin

Matthew R. Weir a Jeffrey C. Fink

Účel přehled

Zajištění bezpečnosti léčby pacientů je nezbytným krokem ke zlepšení poskytování zdravotní péče. U pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD) a s terminálním selháním ledvin (ESRD) je vyšší frekvence nežádoucích účinků, většinou z důvodu nesprávné medikace.

Nové poznatky

CKD a ESRD vykazují některé rysy, které ohrožují bezpečnost pacientů. Snížená glomerulární filtrace ovlivňuje vylučování mnohých léčiv a je také přítomna u některých komorbidit, jako například u diabetu, kardiovaskulárních onemocnění, metabolických kostních onemocnění a anémií. Tyto komorbidity CKD často zvyšují složitost léčebných režimů. U pacientů s ESRD vyžadujících dialýzu či transplantaci ledviny je dokonce vyšší riziko nežádoucích účinků vzhledem k závislosti pacienta na metodách náhrady funkce ledvin a vzhledem k často přítomné vynucené polypragmázii vedoucí k možným lékovým interakcím.

Souhrn

Vyvinutí strategií k omezení rizika chyb v medikaci při poskytování ambulantní a nemocniční péče je nezbytné zejména v kontextu širokého spektra edukačních a socioekonomických podmínek. Ještě naléhavější je vypracování jednotných standardů pro hodnocení bezpečnosti léčby u pacientů s CKD a ESRD a stejně tak i vypracování odpovídajících prototypů bezpečnostních profilů u pacientů s CKD, kteří podstoupili transplantaci ledviny nebo jsou léčeni dialýzou.

Klíčová slova

anémie, hyperkalémie, hypertenze, hypoglykémie, transplantace ledviny

ÚVOD

Ve zprávě Institute of Medicine z roku 1999 byl velmi široce popsán rozsah lékařských chyb a poškození v souvislosti s poskytováním zdravotní péče, které přispěly k nárůstu mortality a morbidit u hospitalizovaných pacientů v USA. V hlášení nazvaném „Mýlit se je lidské: vytváření bezpečného zdravotního systému“ bylo shrnuto, že chyby v medikaci každoročně odpovídají za 44 000 až 98 000 úmrtí během hospitalizace [1]. Tato 15 let stará zpráva však nezahrnuje informace o populaci s výrazně zvýšeným rizikem chyb týkajících se bezpečnosti pacientů, a to pacientů s chronickým onemocněním ledvin (chronic kidney disease, CKD) a s terminálním selháním ledvin (end-stage renal disease, ESRD).

Výskyt CKD je častý. Postihuje více než 10 % populace USA [2], z nichž 500 000 je léčeno dialýzou a více než 15 000 ročně podstoupí transplantaci; tito nemocní tedy tvoří poměrně rozsáhlou populaci [3].

Chronické onemocnění ledvin je komplexní povahy a pacienti s CKD trpí častými komorbiditami, jako jsou hypertenze, diabetes mellitus, kardiovaskulární onemocnění a metabolické kostní onemocnění. Vyžadují častěji hospitalizaci a kontakt s poskytovateli zdravotní péče [4]. U těchto pacientů je typická také polypragmázie, a proto jsou ohroženi i významným rizikem lékových interakcí.

Snížená glomerulární filtrace bývá bohužel často poddiagnostikována, a to i přes dnes běžně používaný parametr

vypočítané glomerulární filtrace (estimated glomerular filtration rate, eGFR), obvykle uváděný v rámci rutinních laboratorních měření [5,6]. Neadekvátní léčba a pozdní odeslání ke specialistovi mnohdy vedou k nedostatečné přípravě na zvolený způsob léčby ESRD či na transplantaci. Navíc pozdní rozpoznání CKD vede často k neúspěchu osvědčených léčebných strategií zaměřených na zpomalení progresu renálního onemocnění [7]. Zvláštní pozornost vyžaduje dávkování léčiv u pacientů s CKD a ESRD. Významná část léčiv je metabolizována či odstraňována ledvinami. I přes výhodu používání elektronického lékařského záznamu (electronic medical report, EMR), který lékařovu preskripci automaticky kontroluje, je pravděpodobnost chybného použití medikace stále poměrně významná. Chertow a spol. [8] hodnotili používání objednávkového počítačového systému v jedné americké

Division of Nephrology, Department of Medicine, University of Maryland School of Medicine, Baltimore, Maryland, USA

Adresa pro korespondenci: Matthew R. Weir, MD, Professor and Director, Division of Nephrology, University of Maryland School of Medicine, 22 S. Greene Street, N3W143, Baltimore, MD 21201, USA
E-mail: mweir@medicine.umaryland.edu

Safety of medical therapy in patients with chronic kidney disease and end-stage renal disease

Curr Opin Nephrol Hypertens 2014; 23:306–313

© 2014 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

nemocnici a zaměřili se na upozorňování systému na změny dávkování léčiv z důvodu porušené funkce ledvin. Jak je uvedeno v tabulce 1, téměř 15 % všech ordinovaných léčiv bylo potenciálně nefrotoxických nebo u nich byla nutná změna dávkování. Autoři rozsáhlé evropské studie našli 1 469 léčiv ordinovaných 164 pacientům, z nichž téměř 85 % mělo nefrotoxický potenciál a u 20 % nebyla upravena dávka zohledňující renální funkce pacienta [9]. Ostatní přehledové články také prokázaly vysoké riziko nežádoucích lékových příhod při užívání medikace u hospitalizovaných pacientů s CKD [10]. Nejvíce alarmující na této skutečnosti je, že reálná expozice pacientů je pravděpodobně podhodnocena, zvláště v případech, kdy se nepoužívá EMR, sloužící praktikujícím lékařům i jako zpětná kontrola.

KLINICKÉ SYNDROMY SPOJENÉ S CHYBNÝM POUŽÍVÁNÍM MEDIKACE U PACIENTŮ S CHRONICKÝM ONEMOCNĚNÍM LEDVIN

K posouzení bezpečnosti pacientů s CKD je třeba vytvořit systém specifický pro toto onemocnění, protože představuje vysoce rizikový stav (obr. 1), který zahrnuje zhoršené rozpoznávání tohoto onemocnění a vazbu mezi nežádoucími příhodami týkajícími se bezpečnosti a špatnou prognózou onemocnění [12**]. Z pohledu bezpečnosti je v případě CKD důležitou oblastí zájmu rozvoj nežádoucích příhod, které vedou k akutnímu poškození ledvin (acute kidney injury, AKI) [13]. Nesteroidní antirevmatika (NSA) jsou při volném prodeji široce dostupná a jsou také součástí mnohých kombinovaných přípravků (v jedné tabletě). Jsou však potenciálně nefrotoxická [14,15]. Nejenže je pacientů užívajících podle svého uvážení, aniž by se poradili se svým lékařem, ale NSA předepisují také lékaři, kteří nemusí být informováni o tom, že pacient trpí CKD [16,17]. Problém představují i jiná léčiva obsahující nefrotoxické substance, například antibiotika či kontrastní látky, která se běžně podávají pacientům bez vědomí možné souvislosti s rozvojem AKI. Proto může být AKI považováno jak za nežádoucí příhodu týkající se bezpečnosti specifickou pro toto onemocnění, tak za možného prostředníka mezi potenciálně rizikovými lékařskými úkony, onemocněním ledvin a následnou nežádoucí příhodou, zvláště pokud vede k ESRD či k úmrtí [18].

TABULKA 1. Studie 7 904 pacientů s clearancí kreatininu menší než 80 ml/min, kteří byli přijati do jedné nemocnice a z ní propuštěni během osmiměsíčního období

Celkový počet předpisů medikace	773 113 (100 %)
Nefrotoxická medikace či medikace vyžadující změnu z důvodu onemocnění ledvin	108 537 (14 %)
Část předpisů medikace zahrnutých do analýzy	97 151 (100 %)
Počet s doporučenou změnou dávkování	14 440 (14,9 %)
Změna dávky	3 490
Změna frekvence podávání	4 787
Změna dávky a frekvence podávání	6 163
Varování	253
Záměna (náhrada)	27

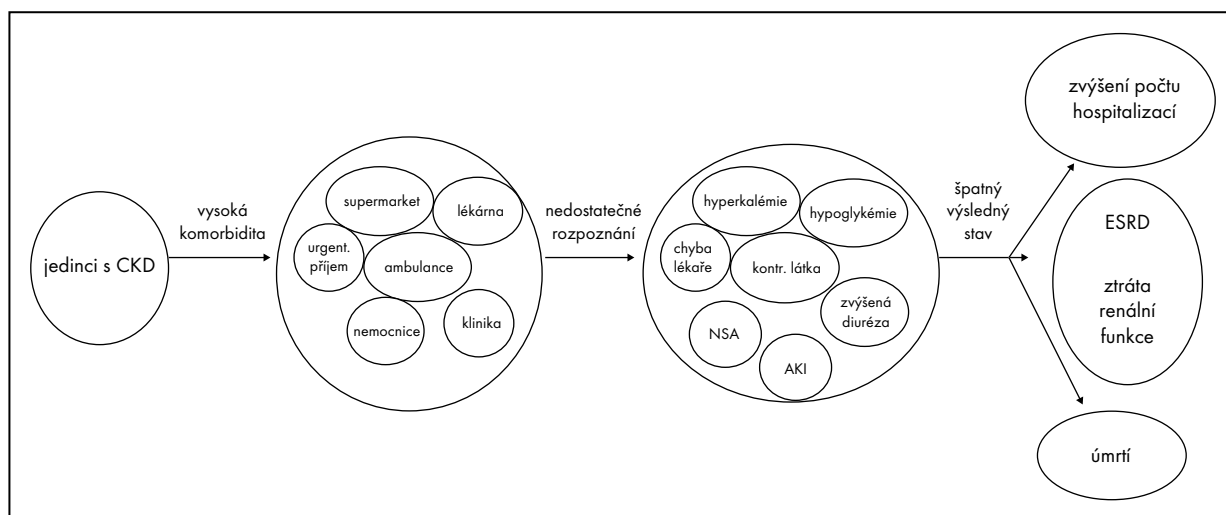
KLÍČOVÉ BODY

- U pacientů s CKD a ESRD je zvýšený výskyt nežádoucích příhod týkajících se bezpečnosti léčby, zvláště z důvodu chyb v medikaci.
- Komorbidity u pacientů s CKD zvyšují výskyt lékových interakcí a složitost lékových režimů, které vytvářejí vyšší potenciál pro vznik nežádoucích příhod.
- Je velmi důležité vypracovat jednotné standardy pro hodnocení bezpečnosti léčby pacientů s CKD a ESRD.

Opakované epizody AKI jsou považovány za rizikové faktory pro progresi renální insuficience [19] (obr. 2).

Je dobře známo, že k AKI vede používání diagnostických zobrazovacích metod, při nichž se používají kontrastní látky, zvláště u pacientů s CKD a diabetem [20]. Nicméně i používání magnetické rezonance (MR), jejíž dostupnost (i cenová) jakožto zobrazovací metody stoupá a která je považována za vhodnou náhradu výpočetní tomografie (CT), může být spojeno s nežádoucími příhodami týkajícími se bezpečnosti. V posledním desetiletí bylo vyšetření pomocí gadolinia – nejčastěji používané kontrastní látky u MR – spojeno s rozvojem nefrogenní systémové fibrózy [21]. Ačkoli tato komplikace není častá, vydal americký Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration, FDA) výstrahu ohledně používání gadolinia u pacientů s pokročilým onemocněním ledvin. I přes tuto výstrahu však není známo, jak často dochází k chybnému používání kontrastních látek při CT či MR vyšetření u pacientů s nerozpoznaným onemocněním ledvin.

U pacientů s CKD a ESRD se běžně vyskytují elektrolytové poruchy. Málo je však známo o možných důsledcích těchto poruch a nežádoucích účincích. Ačkoli jsou si kliničtí lékaři dobře vědomi rizika hyperkalémie při CKD, zvláště při použití léčiv blokujičích systém renin–angiotensin, mnozí si neuvědomují, že k hyperkalémii mohou vést volně prodejná léčiva, jako například NSA či kalium-šetřící diuretika, používaná buď samostatně, nebo společně s blokátory systému renin–angiotensin. Hyperkalémie spojená s nesprávným použitím těchto léčiv samotných či v kombinaci může u pacientů s CKD zvyšovat riziko srdečních arytmií či náhlé smrti [22,23]. V práci našeho kolektivu jsme ukázali, že hyperkalémie jak u hospitalizovaných, tak i u ambulantně léčených veteránů se vyskytuje celkem často a je klinicky relevantní, se zvýšenou jednodenní mortalitou [24] (tab. 2 a 3). Obdobně jsme u pacientů s CKD zkoumali výskyt hypoglykémie jako nežádoucí příhody týkající se bezpečnosti [25]. Léčba diabetu u pacientů s CKD je komplikovanější z několika příčin. Nejenže je u nich porušená renální glukoneogeneze a snížená metabolisme inzulínu, ale mohou mít také sníženou rezervu glykogenu v játrech a snížené vylučování inzulínu a perorálních antidiabetik [26,27]. Tato konstelace klinických faktorů může u pacientů s porušenou renální funkcí vést k nerozpoznané hypoglykémii. Údaje z našeho vlastního pozorování naznačují, že hypoglykémie je u pacientů s CKD závažným problémem, ať už jsou léčeni ambulantně, nebo v nemocnici (viz tab. 2) [25]. Upozornili jsme také na to, že hypoglykémie se u nemocných s diabetem často



OBRÁZEK 1. Specifický algoritmus zjišťování bezpečnosti pacientů s CKD – vysoce rizikový stav AKI (acute kidney injury) – akutní poškození ledvin; CKD (chronic kidney disease) – chronické onemocnění ledvin; ESRD (end-stage renal disease) – terminální selhání ledvin; NSA – nesteroidní antirevmatika
Převzato se svolením z [11].

kombinuje s jinou nežádoucí příhodou týkající se bezpečnosti [28*]. Jak je znázorněno v tabulce 3, hypoglykémie i hyperkalémie jsou spojené se zvýšeným rizikem úmrtí během jednoho dne. Ve své studii jsme vybrali jednodenní mortalitu z toho důvodu, že více přibližovala úmrtí k elektrolytové poruše a pravděpodobně minimalizovala vliv jiných zkreslujících faktorů.

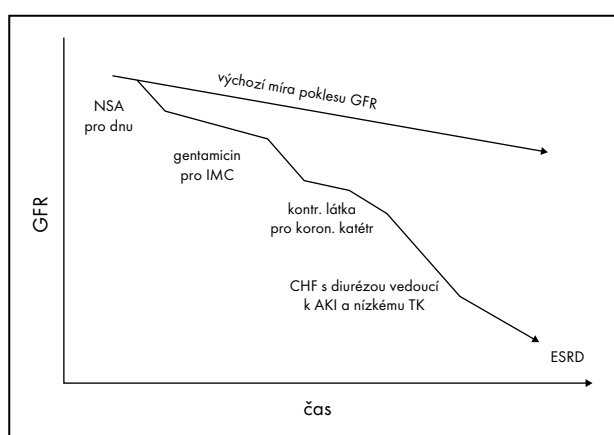
Další důležité téma ohledně bezpečnosti pacientů s CKD představuje porušené vylučování magnezia s možným rizikem intoxikace [29]. Projímadla a antacida obsahují magnezium. Nemí-li pacient s CKD informován o riziku intoxikace při užití magnezia, je u něj vyšší riziko výskytu nežádoucí příhody. S poškozením ledvin mohou být spojena rovněž projímadla obsahující fosfáty [30,31]. Kromě toho může být neregulované či neznámé množství elektrolytů obsaženo

jako součást formule v celé řadě volně prodejných bylinných doplňků, což může vést k neočekávanému výskytu nežádoucích příhod [32].

Chronické onemocnění ledvin je spojeno s vyšším rizikem kardiovaskulárních onemocnění a anémie. V průběhu posledního desetiletí bylo v klinických studiích hodnotících farmakologickou úpravu hodnoty hemoglobinu u pacientů s CKD doloženo zvýšené riziko kardiovaskulárních trombotických příhod, zvláště cévní mozkové příhody [33–35]. Z tohoto důvodu bylo doporučeno korigovat hodnotu hemoglobinu na rozmezí 100–110 g/l jak u pacientů s CKD, tak u dialyzovaných pacientů. Nesprávné používání léčiv stimulačních erytropoezu může nepříznivě ovlivňovat výsledné kardiovaskulární ukazatele, zvláště v případě nedostatečně kontrolované hypertenze.

Pacienti s kardiovaskulárním onemocněním také často podstupují zobrazovací vyšetření s použitím jodových kontrastních látek, výměnu stentů a otevřenou operaci srdce – všechny tyto procedury zvyšují riziko AKI. Používání trombolitik u pacientů s CKD může zvyšovat riziko krvácivých příhod. Krvácivé komplikace jsou problémem zvláště u osob s eGFR nižší než 30 ml/min léčených nízkomolekulárními hepariny, například enoxaparinem; enoxaparin je totiž velmi závislý na vylučování ledvinami [36,37]. Nevhodně dávkovaný enoxaparin je u pacientů s onemocněním ledvin, zvláště u léčených dialýzou, spojen s vyšším rizikem krvácivých komplikací.

Podcenění všech uvedených klinických pozorování představuje mnohem větší potenciál pro vznik nežádoucích příhod u pacientů s CKD z důvodu jejich častější hospitalizace. Častější kontakt s poskytovateli zdravotní péče, ať už ambulantní, nebo nemocniční, může zvyšovat náchylnost těchto pacientů k nežádoucím příhodám týkajícím se bezpečnosti. Údaje získané v nemocnicích mohou být pouze špičkou ledovce v poměru k expozicím vedoucím k nežádoucím účinkům týkajícím se bezpečnosti u ambulantně léčených pacientů, což svědčí o nedostatečném způsobu náležitého sledování a zjišťování nežádoucích příhod souvisejících s bezpečností během ambulantní léčby.



OBRÁZEK 2. Podíl nežádoucích příhod týkajících se bezpečnosti pacientů s chronickým onemocněním ledvin na ztrátě renální funkce – možnosti prevence

AKI (acute kidney injury) – akutní poškození ledvin; CHF (congestive heart failure) – městnavé srdeční selhání; ESRD (end-stage renal disease) – terminální selhání ledvin; GFR – glomerulární filtrace; IMC – infekce močových cest; NSA – nesteroidní antirevmatika; TK – krevní tlak
Převzato se svolením z [11].

TABULKA 2. Indikátory bezpečnosti specifické pro CKD (incidence mezi stejnými veterány s CKD léčenými ambulantně i v nemocnici)

Hyperkalémie mezi jedinci s CKD		Příhody/100 paciento-měsíců (95% CI)	
pacienti užívající ACE či ARB:		$K^+ \geq 5,5$ mmol/l	$K^+ \geq 6,0$ mmol/l
hospitalizovaní	6,9 (6,8–7,0)	2,2 (2,1–2,3)	
ambulantně léčení	5,4 (5,3–5,5)	1,8 (1,7–1,9)	
pacienti neužívající ACE či ARB:			
hospitalizovaní	6,4 (6,3–6,6)	2,0 (1,9–2,1)	
ambulantně léčení	3,1 (3,1–3,2)	1,8 (1,7–1,9)	
Hypoglykémie mezi jedinci s CKD		Příhody/100 paciento-měsíců (95% CI)	
pacienti s diabetem:		glykémie $\leq 3,9$ mmol/l	glykémie $\leq 2,8$ mmol/l
hospitalizovaní	10,2 (10,1–10,4)	2,7 (2,6–2,8)	
ambulantně léčení	3,2 (3,1–3,3)	0,9 (0,8–1,0)	
pacienti bez diabetu:			
hospitalizovaní	3,3 (3,2–3,4)	0,5 (0,4–0,6)	
ambulantně léčení	0,9 (0,6–1,0)	0,2 (0,1–0,3)	

ACE (angiotensin-converting enzyme) – angiotensin-konvertující enzym; ARB (angiotensin receptor blocker) – blokátor receptoru pro angiotensin; CI (confidence interval) – interval spolehlivosti; CKD (chronic kidney disease) – chronické onemocnění ledvin

STRATEGIE KE ZLEPŠENÍ DETEKCE NEŽÁDOUCÍCH PŘÍHOD TÝKAJÍCÍCH SE BEZPEČNOSTI U PACIENTŮ S CHRONICKÝM ONEMOCNĚNÍM LEDVIN, S TERMINÁLNÍM SELHÁNÍM LEDVIN A PO TRANSPLANTACI LEDVINY

Na obrázku 3 je znázorněno, jak u ambulantních pacientů s CKD, ESRD či po transplantaci ledviny postupujeme z hlediska detekce nežádoucích příhod týkajících se bezpečnosti léčby, aby nedošlo k jejich přehlédnutí. Nejvýznamnějším problémem ve všech třech skupinách pacientů jsou příhody, které se vyskytují v domácím prostředí a nejsou hlášeny. Vezme-li se v úvahu toto nedostatečné hlášení, je dosti pravděpodobné, jak vyplývá i z našeho retrospektivního hodnocení národního vzorku hospitalizovaných veteránů s CKD, že vysoká frekvence četných nežádoucích příhod týkajících se bezpečnosti v období jednoho roku pravděpodobně podhodnocuje rozsah a rámcem tohoto problému [13]. Je třeba vynaložit další úsilí na vyvinutí prostředků měření nežádoucích příhod souvisejících s bezpečností, zvláště těch, k nimž dochází mimo nemocnici. Současné metody sledování nežádoucích příhod týkajících se bezpečnosti v nemocnici s použitím indikátorů výzkumu bezpečnosti pacientů Agentury pro kvalitu zdravotní péče (Agency for Healthcare Quality and Research Patient Safety Indicators) pomohly odhalit bezpečnostní rizika a příhody, které lze většinou přičíst

léčbě a postupům v prostředí nemocnice [38]. Tyto indikátory však nejsou specifické pro pacienty s CKD. Jak se mají tyto prostředky detekce nežádoucích příhod týkajících se bezpečnosti u pacientů s CKD, ESRD či po transplantaci ledviny využívat v nemocničním prostředí, není dosud jednoznačně definováno. Důležitější je však to, jak rozšířit používání těchto prostředků také v ambulantním prostředí mimo nemocnici či v obvyklém domácím prostředí [12^{••},18].

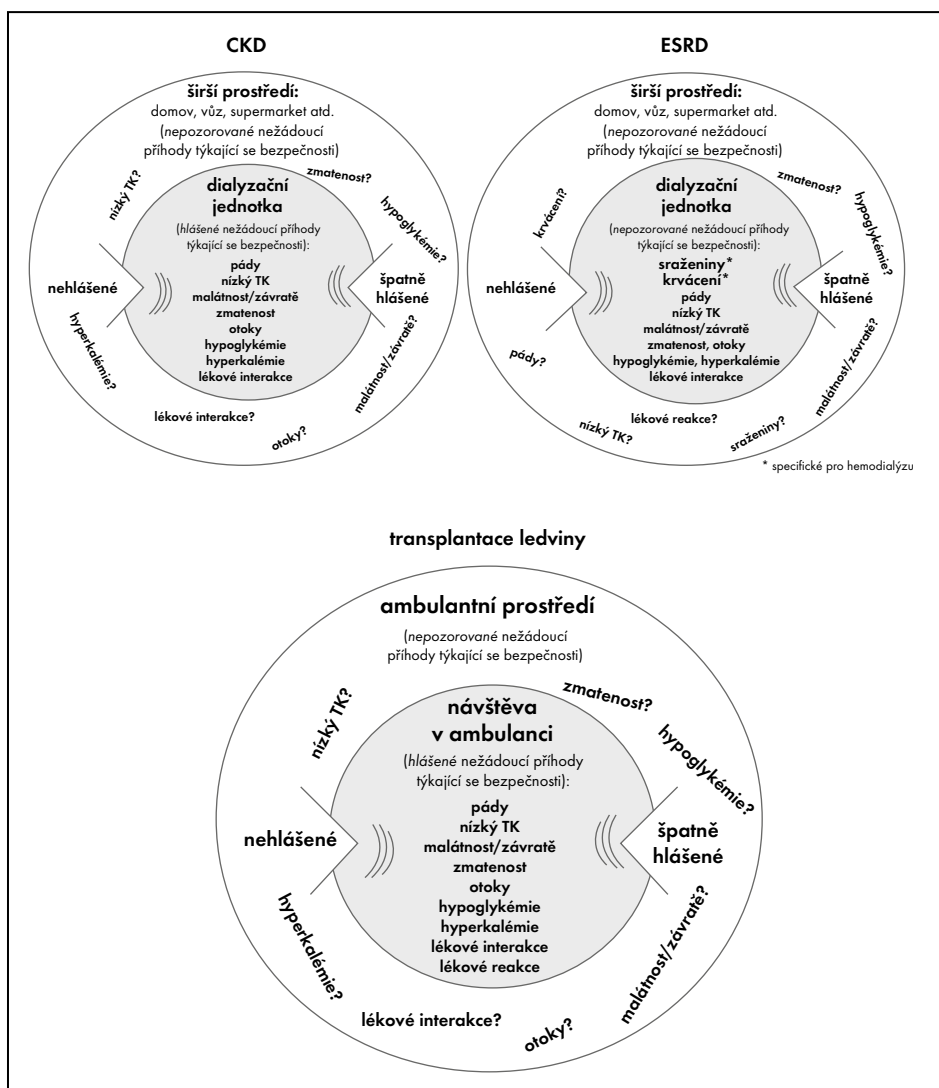
Náš tým vynaložil velké úsilí na vytvoření systému pro rozvoj indikátorů specifických pro CKD, které by byly relevantnější pro pacienty s CKD [39^{••}] (tab. 4). Problémy s vypracováním nového souboru indikátorů bezpečnosti pacientů specifických pro CKD jsou však značné, zvláště s ohledem na komorbidity a komplexní zaměření souvisejících příhod. K rozšíření možností, jak zajistit větší bezpečnost pacientů s CKD či po transplantaci, jsme se také snažili využít technologií zdravotnických informačních systémů [40,41,42[•],43,44^{••}].

Před téměř pěti lety byla zahájena studie Safe Kidney Care Cohort Study, která má vyhodnotit používání identifikačních náramků s unikátním identifikačním kódem, s označením diagnózy CKD a s odkazem na webové stránky (www.safekidneycare.org), umožňujícím účastníkům vstoupit on-line na speciálně vytvořené webové stránky, poskytující informace o základních bezpečnostních praktikách při CKD (tab. 5). Využívání těchto stránek účastníky se prospektivně

TABULKA 3. Poměr šancí (odds ratio, OR) (95% CI) pro úmrtí spojené s CKD a s hyperkalémií či hypoglykémií ve vztahu k CKD s normální koncentrací draslíku ($< 5,5$ mmol/l) či normální glykémií ($\geq 3,9$ mmol/l)

	$K^+ \geq 5,5-6,0$ mmol/l	$K^+ \geq 6,0$ mmol/l
Hospitalizovaní pacienti	4,8 (4,2–5,6)	14,1 (12,5–16,1)
Ambulantně léčení pacienti	2,8 (1,8–4,2)	13,21 (9,9–17,6)
	Glykémie 3,3–3,9 mmol/l	Glykémie $< 2,8$ mmol/l
Hospitalizovaní pacienti	1,6 (1,3–2,0)	5,4 (4,6–6,4)
Ambulantně léčení pacienti	3,7 (2,4–5,5)	6,2 (4,1–9,8)

CI (confidence interval) – interval spolehlivosti; CKD (chronic kidney disease) – chronické onemocnění ledvin
Všechny modely byly korigovány na kombinaci případů (užívání ACE či ARB v modelech K^+).



OBRÁZEK 3. Nežádoucí příhody týkající se bezpečnosti u onemocnění ledvin – detekované příhody u CKD a ESRD v porovnání s příhodami nedetekovanými
 CKD (chronic kidney disease) – chronické onemocnění ledvin; ESRD (end-stage renal disease) – terminální selhání ledvin; TK – krevní tlak

sleduje. V době napsání tohoto článku navštívilo webové stránky téměř 30 % účastníků, při průměrném času prohlížení 11 minut. K nejčastěji prohlíženým modulům z hlediska frekvence patří potraviny a léčiva, jimž je třeba se vyhýbat, a kalkulačka glomerulární filtrace [42]. Kromě toho jsme vyvinuli množství různých platforem lékového informačního systému pro účastníky s různým vzděláním a různého

socioekonomického statusu [41,44]. Účastníci mohou k dotazům o bezpečnosti různých léčiv u pacientů s CKD použít webové stránky, službu SMS nebo „smart phone“ (tzv. chytrý telefon). Uživatel může obdržet jednu ze tří odpovědí: a) v pořádku, tuto medikaci můžete použít; b) používejte medikaci s opatrností; c) STOP! léčba není bezpečná! Naše výsledky naznačují, že osoby používající „smart phone“ vykazují

TABULKA 4. Struktura rozvoje indikátorů bezpečnosti specifických pro CKD

Nežádoucí příhody týkající se bezpečnosti	Rizika nežádoucích příhod týkajících se bezpečnosti
příhody obecně chápané jako důsledek lékařské péče s již realizovaným poškozením či s vysokou pravděpodobností poškození	příhody obecně chápané jako důsledek lékařské péče s potenciálem poškození
příklady specifické pro CKD: hyperkalémie, hypoglykémie, užívání NSA	příklady specifické pro CKD: nevhodně dávkovaná medikace, transfuze krve
podmíněně nežádoucí příhody týkající se bezpečnosti	opomenutí nežádoucích příhod týkajících se bezpečnosti
příhody vyžadující důkaz lékařské péče jako vyvolávajícího faktoru s již realizovaným poškozením či s vysokou pravděpodobností poškození	opomenutí zavedení lékařské péče s vysokou pravděpodobností poškození
příklady specifické pro CKD: akutní poškození ledvin a městnavé srdeční selhání	příklady specifické pro CKD: opomenutí předepsání diuretik, nevhodné laboratorní monitorování

CKD (chronic kidney disease) – chronické onemocnění ledvin; NSA – nesteroidní antirevmatika

TABULKA 5. Obsah témat na webových stránkách www.safe-kidneycare.org

Portál pacientů/rodiny	Portál poskytovatelů péče
co je třeba říci lékaři při urgentním příjmu, při příjmu do nemocnice, při návštěvě lékárny či ambulance?	co znamená mít CKD?
potravin, kterým je třeba se vyhnout (sůl a draslík)	co je třeba mít na mysli při péči o pacienty s CKD
rentgenologické vyšetření nebo diagnostické testy	sůl
onemocnění srdce	draslík a jiné elektrolyty
speciální ohled na diabetes	diabetes
co jsou ledviny?	diagnostické testy
co je glomerulární filtrace?	kardiovaskulární onemocnění
co je bílkovina v moči?	analgetika
co znamená mít CKD?	medikace při CKD
	akutní poškození ledvin

CKD (chronic kidney disease) – chronické onemocnění ledvin

menší výskyt zásadních chyb – definovaných jako neschopnost dokončit operaci – a kratší čas potřebný k použití lékového informačního systému [44••]. Obdobně jsme postupovali u příjemců transplantované ledviny za účelem specificky vyhodnotit schopnost pacientů rozpoznat možné lékové interakce se svou imunosupresivní léčbou [41]. S použitím standardního tlačítkového telefonu s SMS zprávami mohli zadat svoji imunosupresivní léčbu a vybrat antivirové, antifungální, antibiotické či antihypertenzní léčivo. V odpovědi na zadání druhého léčiva obdrželi jedno ze tří možných sdělení: a) opatrně! konzultujte se svým lékařem; b) léčba je pro pacienty po transplantaci ledviny nebezpečná; c) léčba je pro pacienty po transplantaci ledviny bezpečná. Naše výsledky ukázaly, že ačkoli je popsána technologie účinná, vyskytují se zásadní chyby při zadávání a přepisování slov, které vedou k tomu, že významné procento účastníků není schopno dokončit operaci bez těchto zásadních chyb. Doufáme, že plánované webové stránky či zkoušení „smart fonu“ zvýší úspěšnost.

Plánuje se další studie zaměřená na rozvoj aplikace zdravotnické informační technologie nazvané „eDiary“ (e-deník), vyvíjené za účelem zaznamenávání frekvence dříve nedostatečně zachycených nežádoucích příhod týkajících se bezpečnosti u dvou podskupin – u pacientů s CKD a u dialyzovaných pacientů s ESRD. Studie bude prospektivně porovnávat výskyt příhod buď pomocí papírového deníku, nebo pomocí komerčně dostupného osobního digitálního asistenta „iTouch“, jehož snadné používání bylo ověřeno na trhu a který se vyznačuje grafickým uživatelským rozhraním s vícedotykovým ovládním. Doufáme, že se nám podaří zjistit výskyt dříve nedostatečně hlášených nežádoucích příhod týkajících se bezpečnosti u uvedených skupin osob, klasifikovat jejich závažnost a vztah k přidruženým příhodám, jako je chybné používání medikace.

ZÁVĚR

Zkvalitnění klinické péče o pacienty s CKD bude vyžadovat dokonalejší diagnostiku CKD a větší pozornost při indikování

léčiv s nefrotoxickým potenciálem či s rizikem lékových interakcí. Navíc je třeba stanovit obecný soubor standardů pro hodnocení bezpečnosti u pacientů s CKD a pro měření stupně rizika jak u hospitalizovaných, tak u ambulantně léčených pacientů. Důležité bude také přesnější definování toho, jak mohou nežádoucí příhody týkající se bezpečnosti specifické pro pacienty s CKD vést k progresi onemocnění ledvin, k ESRD či k úmrtí.

Zlepšení bezpečnosti farmakoterapie u pacientů s CKD je hlavní prioritou. Zásadní význam má přesnější definování příhod a jejich sledování a lepší vztah mezi povědomím o onemocnění a nežádoucími příhodami souvisejícími s bezpečností pacientů.

Prohlášení

Nadace National Kidney Foundation of Maryland (M. R. Weir) R21 DK096204 (J. C. Fink), R01 DK090008 (J. C. Fink) a R01 DK084017 (J. C. Fink). Děkujeme Tie A. Paulové za profesionální administrativní pomoc.

Střet zájmů

Autoři neuvedli žádný střet zájmů.

ODKAZY A DOPORUČENÁ LITERATURA

Zvláště významné práce zveřejněné během roku přípravy tohoto přehledového článku jsou označeny takto:

- = významné,
- = mimořádně významné.

1. Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS. To err is human: building a safer health system. Washington, DC: Institute of Medicine; 2000.
2. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 2007; 298:2038–2047.
3. National Institutes of Health. U. S. Renal Data System, USRDS 2013 Annual Data Report: Atlas of chronic kidney disease and end-stage renal disease in the United States. Bethesda, MD: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2013.
4. Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351:1296–1305.
5. Coresh J, Byrd-Holt D, Astor BC, et al. Chronic kidney disease awareness, prevalence, and trends among U.S. adults, 1999 to 2000. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:180–188.
6. Stevens LA, Fares G, Fleming J, et al. Low rates of testing and diagnostic codes usage in a commercial clinical laboratory: evidence for lack of physician awareness of chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:2439–2448.
7. McClellan WM, Knight DF, Karp H, Brown WW. Early detection and treatment of renal disease in hospitalized diabetic and hypertensive patients: important differences between practice and published guidelines. *Am J Kidney Dis* 1997; 29:368–375.
8. Chertow GM, Lee J, Kuperman GJ, et al. Guided medication dosing for inpatients with renal insufficiency. *JAMA* 2001; 286:2839–2844.
9. Solomon L, Deray G, Jaudon MC, et al. Medication misuse in hospitalized patients with renal impairment. *Int J Qual Healthcare* 2003; 15:331–335.
10. Blix HS, Viktil KK, Moger TA, Reikvam A. Use of renal risk drugs in hospitalized patients with impaired renal function – an underestimated problem? *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:3164–3171.
11. Fink JC, Brown J, Hsu VD, et al. CKD as under recognized threat to patient safety. *Am J Kidney Dis* 2009; 4:681–688.
12. Fink JC, Joy MS, St Peter WL, Wahba IM. Finding a common language for patient safety in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7:689–695.
- Velmi důležitý přehled o bezpečnosti pacientů s CKD.
13. Seliger SL, Zhan M, Hsu VD, et al. Chronic kidney disease adversely influences patient safety. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19:2414–2419.
14. Gooch K, Culleton BF, Manns BJ, et al. NSAID use and progression of chronic kidney disease. *Am J Med* 2007; 120:280–287.
15. Kuo HW, Tsai SS, Tiao MM, et al. Analgesic use and the risk for progression of chronic kidney disease. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010; 19:745–751.

16. Laliberte MC, Normandeau M, Lord A, et al. Use of over-the-counter medications and natural products in patients with moderate and severe chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2007; 49:245–256.
17. Patel K, Diamantidis C, Zhan M, et al. Influence of creatinine versus glomerular filtration rate on nonsteroidal anti-inflammatory drug prescriptions in chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2012; 36:19–26.
18. Fink JC, Chertow GM. Medication errors in chronic kidney disease: one piece in the patient safety puzzle. *Kidney Int* 2009; 76:1123–1125.
19. Chapin E, Zhan M, Hsu VD, et al. Adverse safety events in chronic kidney disease: the frequency of 'multiple hits'. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5:95–101.
20. Solomon R. Contrast-medium-induced acute renal failure. *Kidney Int* 1998; 53:230–242.
21. Kim KH, Fonda JR, Lawler EV, et al. Change in use of gadolinium-enhanced magnetic resonance studies in kidney disease patients after US Food and Drug Administration warnings: a cross-sectional study of Veterans Affairs Healthcare System data from 2005–2008. *Am J Kidney Dis* 2010; 56:458–467.
22. Obialo CI, Ofili EO, Mirza T. Hyperkalemia in congestive heart failure patients aged 63 to 85 years with subclinical renal disease. *Am J Cardiol* 2002; 90:663–665.
23. Weir MR. Are drugs that block the renin–angiotensin system effective and safe in patients with renal insufficiency? *Am J Hypertens* 1999; 12 (12 Pt 3): 195S–203S.
24. Einhorn LM, Zhan M, Hsu VD, et al. The frequency of hyperkalemia and its significance in chronic kidney disease. *Arch Intern Med* 2009; 169:1156–1162.
25. Moen MF, Zhan M, Hsu VD, et al. Frequency of hypoglycemia and its significance in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1121–1127.
26. Biesenbach G, Raml A, Schmekal B, Eichbauer-Sturm G. Decreased insulin requirement in relation to GFR in nephropathic type 1 and insulin-treated type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 2003; 20:642–645.
27. Snyder RW, Berns JS. Use of insulin and oral hypoglycemic medications in patients with diabetes mellitus and advanced kidney disease. *Semin Dial* 2004; 17:365–370.
28. Ginsberg J, Zhan M, Diamantidis C, et al. Patient-reported and actionable safety events in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25:1564–1573.
 - Nová důležitá studie popisující příhody týkající se bezpečnosti léčby u nemocných s CKD, které byly hlášeny pacienty či které byly žalovatelné.
29. Zaman F, Abreo K. Severe hypermagnesemia as a result of laxative use in renal insufficiency. *South Med J* 2003; 96:102–103.
30. Brunelli SM, Lewis JD, Gupta M, et al. Risk of kidney injury following oral phosphosoda bowel preparations. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:3199–3205.
31. Hurst FP, Bohem EM, Osgard EM, et al. Association of oral sodium phosphate purgative use with acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:3192–3198.
32. Burrowes JD, Van HG. Use of alternative medicine by patients with stage 5 chronic kidney disease. *Adv Chron Kidney Dis* 2005; 12:312–325.
33. Drueke TB, Locatelli F, Clyne N, et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006; 355:2071–2084.
34. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2009; 361:2019–2032.
35. Singh AK, Szczech L, Tang KL, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006; 355:2085–2098.
36. Lim W, Dentali F, Eikelboom JW, Crowther MA. Meta-analysis: low-molecular-weight heparin and bleeding in patients with severe renal insufficiency. *Ann Intern Med* 2006; 144:673–684.
37. Thorevska N, Amoateng-Adjepong Y, Sabahi R, et al. Anticoagulation in hospitalized patients with renal insufficiency: a comparison of bleeding rates with unfractionated heparin vs enoxaparin. *Chest* 2004; 125:856–863.
38. Agency for Healthcare Research and Quality. AHRQ quality indicators-guide to patient safety indicators. Rockville, MD: Agency for Healthcare Quality and Research; 2003.
39. Hartley IR, Ginsberg JS, Diamantidis CJ, et al. Consideration of ICD-9 code-derived disease-specific safety indicators in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8:2123–2131.
 - Důležitá práce o vývoji onemocnění. Specifické indikátory bezpečnosti pacientů s CKD.
40. Becker S, Kribben A, Meister S, et al. User profiles of a smartphone application to support drug adherence – experiences from the iNephro project. *PLoS One* 2013; 8:e78547.
41. De Silva L, Diamantidis C, Prakash D, et al. Usability of a Drug–Drug Interaction Inquiry System (DIIS) for kidney transplant patients. *Transplantation* (v tisku).
42. Diamantidis CJ, Zuckerman M, Fink W, et al. Usability of a CKD educational website targeted to patients and their family members. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7:1553–1560.
 - Nová důležitá studie hodnotící užitečnost informační technologie u pacientů s CKD.
43. Diamantidis CJ, Fink W, Yang S, et al. Directed use of the internet for health information by patients with chronic kidney disease: prospective cohort study. *J Med Internet Res* 2013; 15:e251.
44. Diamantidis CJ, Zuckerman M, Fink W, et al. Usability testing and acceptance of an electronic medication inquiry system for CKD patients. *Am J Kidney Dis* 2013; 61:644–646.
 - Nová důležitá možnost použití informační technologie ke snížení četnosti nežádoucích příhod týkajících se bezpečnosti u pacientů s CKD.

Histopatologická klasifikace glomerulonefritid s protilátkami proti cytoplasmě neutrofilů – nové poznatky

Chinar Rahmattulla, Jan A. Bruijn a Ingeborg M. Bajema

Účel přehledu

Tento přehledový článek pojednává o poznatcích ze studií ověřujících histopatologickou klasifikaci glomerulonefritid s přítomností protilátek proti cytoplasmě neutrofilů (antineutrophil cytoplasmic antibody, ANCA), kterou v roce 2010 vytvořila mezinárodní pracovní skupina patologů a nefrologů ve spolupráci se společností European Vasculitis Study Group (EUVAS).

Nové poznatky

Histopatologická klasifikace glomerulonefritid s přítomností ANCA-protilátek byla dosud ověřena osmi studiemi, které proběhly v Japonsku, Číně, Austrálii, USA, Nizozemsku a Turecku. Tyto ověřovací studie potvrdily prediktivní hodnotu histopatologické klasifikace glomerulonefritid s přítomností ANCA-protilátek pro klinické výsledky. Tato skutečnost byla zřejmá zejména u pacientů s fokálním nebo sklerotickým nálezem v renální biopsii, přičemž u srpkovitých a smíšených nálezů byly výsledky ověřovacích studií spíše různorodé. Rozdíly jsou pravděpodobně důsledkem odlišností v populacích pacientů nebo v léčbě, různé spolehlivosti odečtu nálezů a nezahrnutí tubulointersticiálních lézí do klasifikace. Přestože je zřejmé, že léčba ovlivňuje vývoj onemocnění ledvin, vzhledem k retrospektivnímu charakteru dosud provedených ověřovacích studií však nebylo možné tento parametr do studií plně zahrnout. Spolehlivost odečtu mezi třemi histopatologi byla zkoumána v jedné studii a byla vyhodnocena jako průměrná.

Souhrn

Histopatologická klasifikace glomerulonefritid s ANCA-protilátkami předpovídá vývoj renálního onemocnění v průběhu sledování, zejména u pacientů s fokálním nebo sklerotickým nálezem v renální biopsii. V současnosti probíhá rozsáhlá mezinárodní ověřovací studie.

Video s abstraktem: <http://links.lww.com/CONH/A6>

Klíčová slova

glomerulonefritida, histopatologická klasifikace, protilátka proti cytoplasmě neutrofilů, vaskulitida

KLÍČOVÉ BODY

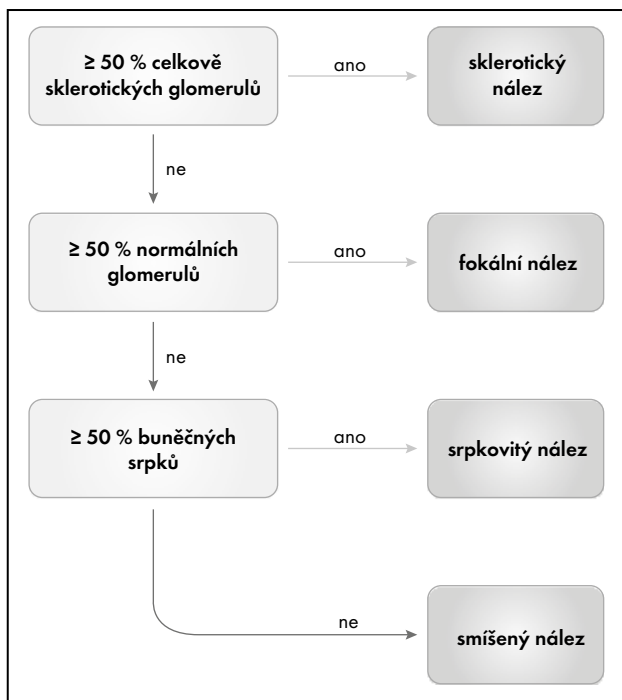
- Histopatologická klasifikace glomerulonefritid s ANCA-protilátkami předpovídá vývoj onemocnění ledvin v průběhu sledování, zejména u pacientů s fokálním nebo sklerotickým nálezem v renální biopsii.
- U srpkovitých a smíšených nálezů v renální biopsii jsou výsledky rozporuplné.
- Tato skutečnost může být důsledkem odlišností v populacích pacientů nebo v léčbě, průměrné spolehlivosti odečtu biopsií a nezahrnutí tubulointersticiálního poškození do systému klasifikace.
- V současnosti probíhá rozsáhlá ověřovací studie zabývající se uvedenými otázkami.

Department of Pathology, Leiden University Medical Center, Leiden, Nizozemsko

Histopathological classification of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis: an update

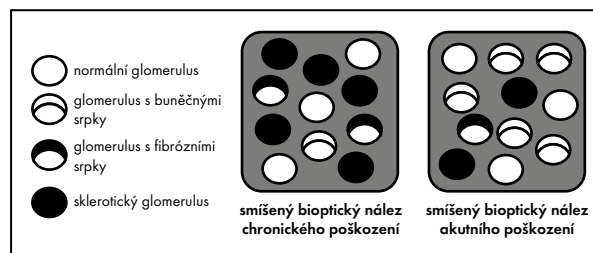
Curr Opin Nephrol Hypertens 2014; 23:224–231

© 2014 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins



OBRÁZEK 1. Schéma systému histopatologické klasifikace glomerulonefritid. Skóre biopsií jsou stanovena na základě glomerulárních lézí následovně: globálně sklerotické glomeruly, normální glomeruly a glomeruly s buněčnými srpkami. Jakákoli biopsie, která nespadá do jedné z těchto kategorií na základě převládajícího glomerulárního fenotypu, je automaticky zařazena do smíšeného typu.

Převzato se svolením z: Berden AE, Ferrario F, Hagen EC, et al. Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21:1628-1636.



OBRÁZEK 2. Různé fenotypy smíšeného typu glomerulonefritidy s protilátkami proti cytoplasmě neutrofilů (antineutrophil cytoplasmic antibody, ANCA). Hypotetický příklad toho, jak může smíšený biopsický nález představovat celkem odlišné fenotypy glomerulonefritidy s ANCA-protilátkami z hlediska aktivity a chronicity.

Kognitivní funkce a fyzická zdatnost při chronickém onemocnění ledvin

Daniel E. Weiner^a a Stephen L. Seliger^b

Účel přehledu

U osob s chronickým onemocněním ledvin (chronic kidney disease, CKD) obvykle dochází k poklesu kognitivních funkcí a tělesné zdatnosti, který významně ovlivňuje kvalitu života a celkový zdravotní stav. Tento přehledový článek podává souhrn o celkové zátěži způsobené poškozením kognitivních funkcí a zhoršením fyzické zdatnosti při CKD, přičemž důraz je kladen na současný výzkum, jenž upozorňuje na možnou sjednocující mikrovaskulární příčinu těchto přidružených onemocnění.

Nové poznatky

V poslední době bylo zveřejněno mnoho malých studií, které hodnotily kognitivní funkce a fyzickou zdatnost u osob s CKD. Tyto studie obecně prokazují vysokou zátěž přidruženými onemocněními u osob s CKD, včetně mikrovaskulárních onemocnění, jež mohou způsobit poškození kognitivních funkcí. Studie navíc prokazují, že fyzická zdatnost je u osob s CKD významně horší, než se předpokládalo, pokles fyzické aktivity je spojen s horšími klinickými výsledky, velmi častá je fyzická křehkost, spojená se zvýšeným rizikem úmrtí, a dále že strukturované cvičební programy mají malé, ale reálně krátkodobé účinky na ukazatele fyzické výkonnosti.

Souhrn

Pokles kognitivních funkcí a fyzické výkonnosti je důležitým faktorem ovlivňujícím život osob s CKD. Ke zkvalitnění léčby těchto významných přidružených onemocnění u osob s CKD je nutné uskutečnit další výzkum.

Klíčová slova

fyzická křehkost, fyzická zdatnost, chronické onemocnění ledvin, poškození kognitivních funkcí, mikrovaskulární onemocnění

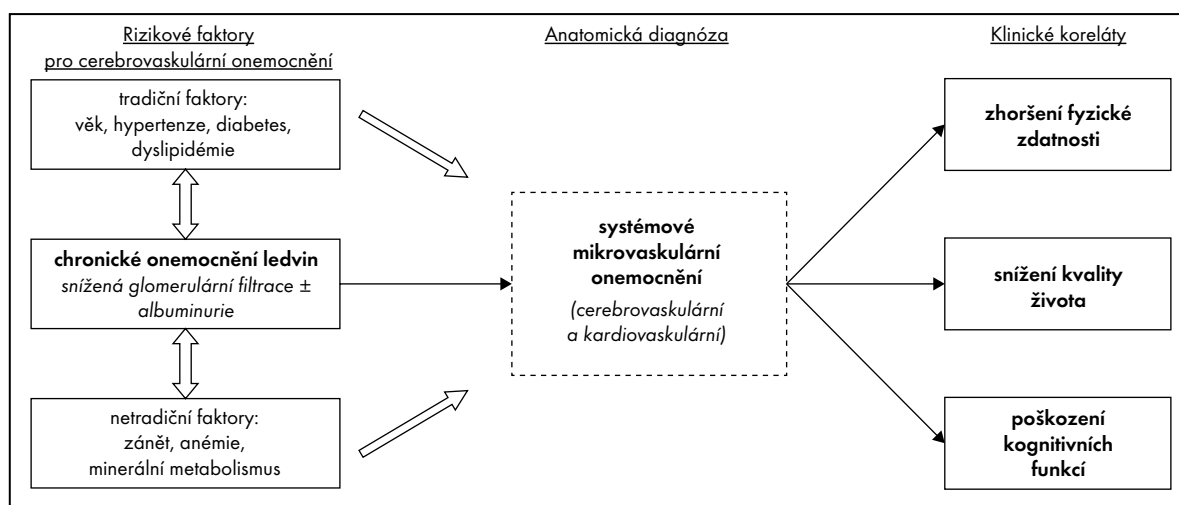
KLÍČOVÉ BODY

- Cévní onemocnění, především mikrovaskulární, je běžně přítomno při CKD všech stadií a je spojeno s významnými přidruženými onemocněními, včetně zhoršení kognitivních funkcí a fyzické zdatnosti.
- Pokles kognitivních funkcí se běžně vyskytuje při CKD všech stadií, je spojen s cerebrovaskulárním onemocněním a často se projevuje poruchami výkonnosti, pozornosti a rychlosti zpracování informací.
- Častými jevy u osob s CKD jsou fyzické oslabení a křehkost, které jsou spojeny se zvýšeným rizikem úmrtí.
- Na základě poměrně nevelkých klinických studií se cvičební tréninkové programy jeví jako účinné a dobře snášené, dokonce i u osob s CKD pokročilého stadia.

^aTufts Medical Center, Boston, Massachusetts, ^bUniversity of Maryland Medical Center, Baltimore VA Medical Center, Baltimore, Maryland, USA

Cognitive and physical function in chronic kidney disease
Curr Opin Nephrol Hypertens 2014; 23:291 - 297

© 2014 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins



OBRÁZEK 1. Konceptní schéma vývoje a důsledků kardiovaskulárního a cerebrovaskulárního onemocnění při chronickém onemocnění ledvin (chronic kidney disease, CKD), představující přechod od kardiovaskulárních rizikových faktorů, včetně CKD, ke klinickým korelátům zprostředkovaným mikrovaskulárním onemocněním, včetně poklesu kognitivních funkcí a zhoršení fyzické zdatnosti



PREVENCE A LÉČBA SEKUNDÁRNÍ HYPERPARATYREÓZY U PACIENTŮ S CKD STÁDIA 3, 4 A 5

ZKRÁCENÁ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU:

Zemplar 1 µg tobolky

Zemplar 2 µg tobolky

Složení: Paricalcitolum 1 nebo 2 µg v 1 měkké tobolce. **Indikace:** Prevence a léčba sekundárního hyperparathyroidismu u dospělých pacientů při chronické renální insuficienci a chronickém renálním selhání u pacientů na dialýze. **Dávkování: Chronická renální insuficience:** Přípravek se buď užívá jednou denně, nebo třikrát týdně, kdy se užívá každý druhý den. Úvodní dávka: odvodí se podle výchozích hladin iPTH. Při hladině iPTH ≤ 500 pg/ml: 1 µg denně nebo 2 µg třikrát týdně. Při iPTH > 500 pg/ml: 2 µg denně nebo 4 µg třikrát týdně. **Titrační dávky:** vždy dle vztahu k výchozím hodnotám iPTH. 1) **stejná a zvýšená hladina nebo snížení o < 30%:** přidat 1 µg denně nebo 2 µg třikrát týdně. 2) **snížení o ≥ 30% až ≤ 60%:** bez úprav dávky. 3) **snížení iPTH o > 60% či iPTH < 60 pg/ml:** snížit o 1 µg denně nebo 2 µg třikrát týdně. **Chronické renální selhání:** Přípravek se užívá třikrát týdně každý druhý den. Úvodní dávka: vypočte se podle výchozích hladin iPTH (v pg/ml)/60 až do maximální úvodní dávky 32 µg. **Titrační dávky:** dle hladin iPTH a sérových hladin kalcia a fosforu. Užívá se vzorec: Titrační dávka (µg) = aktuální hladina iPTH (pg/ml)/60. Po zahájení léčby je třeba sledovat sérové hladiny kalcia a fosforu. Při hladině kalcia > 11 mg/dl (2,8 mmol/l) a součin Ca x P > 70 mg²/dl² (5,6 mmol²/l²) nebo iPTH ≤ 150 pg/ml je třeba snížit dávku o 2–4 µg oproti dávce vypočtené dle neaktuálnějšího iPTH/60. **Kontraindikace:** projevy intoxikace vitaminem D, hyperkalcémie nebo přecitlivělost na paricalcitol či jakoukoliv složku přípravku. **Zvláštní upozornění:** Nadměrná suprese PTH může vést k zvýšení hladin Ca v séru a k nízkooobratovému metabolickému kostnímu onemocnění. Během léčby je nutné pravidelně kontrolovat hladiny kalcia, fosfátů a iPTH v séru. Pokud se rozvine výrazná hyperkalcémie a pacient užívá kalciové vazаче fosfátů, je vhodné snížení jejich dávek. Chronická hyperkalcémie může být spojena s generalizovanými kalcifikacemi. U predialyzovaných pacientů může paricalcitol zvyšovat hladinu kreatininu v séru, avšak bez změny hodnot glomerulární filtrace. **Interakce:** Hyperkalcémie potencuje toxicitu digitalisu. S paricalcitem se nesmí podávat fosfát nebo sloučeniny příbuzné vitaminu D. Pro riziko hliníkové kostní toxicity se nesmí dlouhodobě podávat s přípravky s obsahem hliníku. Vysoké dávky kalcia nebo thiazidová diuretika mohou zvyšovat riziko hyperkalcémie. Pro riziko hypermagnezémie se nesmí podávat s přípravky s obsahem hořčičku. Při současném podávání s ketokonazolem je zapotřebí opatrnosti (inhibice cytochromu P450). **Těhotenství a kojení:** Potenciální riziko u lidí není známo, proto nesmí být užíván, pokud to není nezbytně nutné. Není známo, zda je paricalcitol vylučován do lidského mateřského mléka, při podávání kojícím ženám je nutno vzít v úvahu přínos kojení pro dítě a přínos léčby přípravkem pro ženu. **Nežádoucí účinky:** časté: bolesti hlavy, poruchy chuti, pruritus, hypoparathyroidismus, hyperkalcémie, hyperfosfatémie, zvýšení kalcio-fosfátového produktu; méně časté: prodloužená doba krvácivosti, abnormality v laboratorních výsledcích, zvýšení kreatininu v krvi, srdeční zástava, arytmie, anémie, leukopenie, lymfadenopatie, kóma, cévní mozková příhoda, synkopa, hypestezie, parestezie, závratě, glaukom, konjunktivitida, poruchy ucha, plicní edém, astma, dyspnoe, epiestaxe, kašel, krvácení z rekta, gastrointestinální poruchy, dermatitida, alopecie, vyrážka, hirsutismus, hyperhidróza, artralgie, ztuhlost kloubů, bolest zad, myalgie, hyperparathyroidismus, hyperkalcémie, anorexie, sepe, pneumonie, infekce, chřipka, vaginální infekce, karcinom prsu, hypertenze, hypotenze, poruchy chůze, edém, bolest, hypersensitivita, erektilní dysfunkce, stav zmatenosti, delirium, nespavost, nervozita. - **Předávkování:** Předávkování může vést k hyperkalcémii, hyperkalcii, hyperfosfatémii a nadměrné supresi PTH. * Léčba spočívá ve snížení dávky přípravku až přerušení léčby, snížení přísunu kalcia a vysazení kalciových suplementů. Paricalcitol nelze významně odstranit dialýzou. **Podmínky uchovávání:** žádné zvláštní podmínky. **Balení:** blister, 7 nebo 28 tobolek v balení. **Držitel registračního rozhodnutí:** AbbVie s.r.o., Praha, Česká republika. **Registrační čísla:** Zemplar 1 µg: 56/002/08-C, Zemplar 2 µg: 56/003/08-C. **Datum poslední revize textu:** 05/2014. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků zdravotního pojištění. *Dříve, než přípravek předepíšete, seznamte se, prosím, s úplnou informací o přípravku.*

AbbVie s.r.o.

Hadovka Office Park, Evropská 2591/33d, 16000 Praha 6
Tel.: 233 098 111, fax: 233 098 100, www.abbvie.cz

CZZEM140070