

Klinická farmakologie a farmacie

2018

1

www.solen.cz | www.klinickafarmakologie.cz | ISSN 1212-7973 | Ročník 32 | 2018

ORIGINÁLNÍ PRÁCE

Prednisolon jako příklad látky vybrané do seznamu Medical Literature Monitoring

HLAVNÍ TÉMA – NEFROLOGIE

Nové možnosti léčby anémie u nemocných s chronickým onemocněním ledvin

Polékové poškození ledvin

Renoprotektivní účinky gliflozinů

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Blokátory kalciového kanálu po 50 letech

Metformin: stará látka – nové indikace

SDĚLENÍ Z PRAXE

Liečba a ošetrovanie vredu predkolenia pomocou vlhkej terapie

Časopis je vydáván s podporou České společnosti klinické farmakologie ČSL JEP
a Slovenskej spoločnosti klinickej farmakológie.
Časopis je indexován v: Embase, Scopus, Bibliographia Medica Čechoslovaca
a v Seznamu recenzovaných neimpaktovaných periodik vydávaných v ČR.

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Obsah

ORIGINÁLNÍ PRÁCE

- 3** Jaroslav Horký
Prednisolon jako příklad látky vybrané do seznamu Medical Literature Monitoring

HLAVNÍ TÉMA – NEFROLOGIE

- 8** Romana Ryšavá
Nové možnosti léčby anémie u nemocných s chronickým onemocněním ledvin
- 14** Markéta Kolečková, Tomáš Tichý
Polékové poškození ledvin
- 20** Jan Vachek, Vladimír Tesař
Renoprotektivní účinky gliflozinů

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

- 22** Jiří Špác
Blokátory kalciového kanálu po 50 letech
- 27** Eva Račická
Metformin: stará látka – nové indikace

SDĚLENÍ Z PRAXE

- 31** Andrea Šulíčková, Tatiana Šantová, Jana Cinová, Iveta Ondriová, Zuzana Novotná, Zuzana Šimová
Liečba a ošetrovanie vredu predkolenia pomocou vlhkej terapie

» TIRÁŽ

Klinická farmakologie a farmacie

Ročník 32, 2018, číslo 1, vychází 4x ročně

Šéfredaktor: doc. MUDr. Karel Urbánek, Ph.D.

Redakční rada: prof. RNDr. Pavel Anzenbacher, DrSc., Olomouc, PharmDr. Daniela Fialová, Ph.D., Praha, doc. MUDr. Milan Grundmann, CSc., Ostrava, doc. MUDr. Marián Hajdúch, Ph.D., Olomouc, doc. Ing. Jaroslav Chládek, Ph.D., Hradec Králové, prof. MUDr. Jaroslav Jezdinský, CSc., Olomouc, prof. MUDr. Milan Kolář, Ph.D., Olomouc, prof. MUDr. Jan Krejssek, CSc., Hradec Králové, prof. MUDr. Milan Kříška, DrSc., Bratislava, prof. RNDr. Dr.h.c. Jaroslav Květina, DrSc., FCMA, Hradec Králové, prof. MUDr. Vladimír Mihál, CSc., Olomouc, prof. Momir Mikov, MD, Ph.D., Novi Sad, prof. MUDr. Jaroslav Opavský, CSc., Olomouc, MUDr. David Suchý, Ph.D., Plzeň, doc. MUDr. Karel Urbánek, Ph.D., Olomouc, doc. MUDr. Jitka Patočková, Ph.D., Praha, doc. MUDr. Martin Wawruch, Ph.D., Bratislava.

Poradní sbor: prof. MUDr. Zdeněk Fendrich, CSc., Hradec Králové, prof. MUDr. Jan Filipovský, CSc., Plzeň, doc. MUDr. Jozef Glasa, CSc., Bratislava, doc. MUDr. Ladislav Hess, DrSc., Praha, doc. MUDr. Jiří Hovorka, CSc., Praha, PharmDr. Blanka Koříšková, Ph.D., Ostrava, doc. RNDr. Jozef Kolář, CSc., Brno, prof. MUDr. Zdeněk Kolář, CSc., Olomouc, doc. MUDr. Karel Němeček, CSc., Praha, prof. MUDr. František Perlik, DrSc., Praha, doc. MUDr. Petr Petr, Ph.D., České Budějovice, doc. MUDr. Jan Příborský, CSc., Praha, doc. MUDr. Jarmila Rulcová, CSc., Brno, MUDr. Věra Strnadová, CSc., Brno, MUDr. Josef Sedivý, CSc., Praha, prof. MUDr. Jan Švihovec, DrSc., Praha, prof. MUDr. Tomáš Trnovec, DrSc., Bratislava, prof. MUDr. Helena Vavrková, CSc., Olomouc, prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., Brno, prof. RNDr. Jiří Vlček, CSc., Hradec Králové, doc. MUDr. Pavel Weber, CSc., Brno

Vydavatel:

SOLEN, s.r.o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc

Adresa redakce:

SOLEN, s.r.o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc
tel: 582 397 407, www.solen.cz, IČ 25553933

Redaktorka:

Mgr. Hana Kaprálová
kapralova@solen.cz, 777 557 411

Grafická úprava a sazba:

DTP SOLEN, Kristýna Javůrková, javurkova@solen.cz

Obchodní oddělení:

Ing. Lenka Mihulková, mihulkova@solen.cz,
Charlese de Gaulla 3, 160 00 Praha 6, tel.: 734 567 854

Všechny publikované články procházejí recenzí.

Registrace MK ČR pod číslem E 7223.

Citační zkratka: Klin. farmakol. farm.

ISSN 1803–5353 (online)

Časopis je indexován v:

Embase, Scopus, Bibliographia Medica Českoslovac
a v Seznamu recenzovaných neimpaktovaných periodik
vydáváných v ČR.

Vydavatel nenese odpovědnost za údaje a názory
autorů jednotlivých článků či inzerátů. Reprodukce
obsahu je povolena pouze s přímým souhlasem redakce.

Redakce si vyhrazuje právo příspěvky krátit
či stylisticky upravovat. Na publikování rukopisu
není právní nárok.

Prednisolon jako příklad látky vybrané do seznamu Medical Literature Monitoring

Jaroslav Horký

Medistyl, spol. s r. o., Praha

Prednisolon patří k nejčastěji hlášeným látkám v systému Medical Literature Monitoring (MLM), provozovaným Evropskou lékovou agenturou od září 2015. Oficiální seznam látek MLM zahrnuje pod položkou PREDNISOLONE nejen prednisolon, ale také methylprednisolon. Avšak ve skutečnosti není zavedení a klasifikace methylprednisolonu pod prednisolon spolehlivé a řada relevantních kazuistik v MLM chybí. Naopak se pod označením prednisolon chybně objevují i články s prednisonem. V tomto článku jsou uvedeny některé konkrétní příklady.

Klíčová slova: Medical Literature Monitoring, prednisolon, analýza záznamů, farmakovigilance, monitorování léků, methylprednisolon.

Prednisolone as a sample of the substance selected for Medical Literature Monitoring

Prednisolone belongs to most frequently reported substances in Medical Literature Monitoring (MLM) provided by European Medicines Agency since September 2015. The official list of MLM substances includes not only prednisolone, but also methylprednisolone under the item PREDNISOLONE. However in fact, introducing and classification of methylprednisolone under the item of prednisolone is not careful and reliable and many relevant case reports are missing in MLM. On the contrary, some articles with prednisone are incorrectly labelled under prednisolone. Concrete examples are given in this article.

Key words: Medical Literature Monitoring, prednisolone, records analysis, pharmacovigilance, drug monitoring, methylprednisolone.

Úvod

Do systému Medical Literature Monitoring (MLM), provozovaného Evropskou lékovou agenturou od roku 2015, byly vybrány čtyři stovky účinných látek (včetně stovky látek rostlinných), ke kterým jsou z databáze EMBASE vybírány články důležité z pohledu farmakovigilance (1). Mezi látky, které jsou v MLM pro své nežádoucí účinky uváděny nejčastěji, patří prednisolon. Tento příspěvek upozorňuje, že to se zpracováním některých látek není jednoduché ani jednoznačné – a jako příklad byl vybrán právě prednisolon.

Metodika

Četnost záznamů pro jednotlivé látky, zařazené do systému MLM a klasifikované pro hlášení individuálních bezpečnostních případů (Individual Case Safety Report – ICSR) za období od začátku

ledna do konce června 2017, sledoval Horký (2). Nejčtenější látkou v MLM v daném období je prednisolon. Podrobné zpracování a posouzení záznamů, zařazených do MLM pod položkou PREDNISOLONE je předmětem tohoto sdělení.

V první řadě byly sledovány všechny články českých autorů, u nichž MLM uvádí v období od začátku ledna do konce září 2017 v poli Substance látku PREDNISOLONE. Jedná se celkem o devět článků. Jediný z nich byl publikován v českém časopise, ostatní byly v časopisech zahraničních, z nichž opět jediný byl v MLM označen jako potvrzeně hlásitelný (ICSR confirmed, serious) a jeden byl dostupný formou Open Access. U těchto tří článků byl srovnáván obsah plného textu s popisem v databázi EMBASE a záznamem v systému MLM. Následně byl posuzován a komentován obsah dalších šesti

článků českých autorů, publikovaných v zahraničních časopisech, vesměs jako abstrakty ze zahraničních konferencí.

Vzhledem k neočekávaným výsledkům a také vzhledem k menší statistické významnosti článků českých autorů byla analýza následně rozšířena o články zahraničních autorů, u kterých se přímo v názvu článku vyskytoval methylprednisolon.

Výsledky

Jednotlivé články mohou být v MLM popsány na více řádcích, jednak při větším počtu obsažených účinných látek má každá svůj řádek, jednak dochází k postupnému doplňování informace ve zdrojové databázi EMBASE i při finalizaci záznamů v MLM. V průměru zařazuje MLM každý měsíc více než 32 tisíc řádků se záznamy o jednotlivých látkách. V průměru přibližně 1,5 % z nich jsou v MLM

hodnoceny jako potvrzeně hlásitelné z hlediska farmakovigilance s charakteristikou ICSR C (confirmed) a přibližně 6 % jako potenciálně hlásitelné ICSR P (potential). A z těchto hlásitelných (ICSR C nebo ICSR P) bylo ve sledovaném období nejvíce článků s uvedením látky PREDNISOLONE v poli Substance (celkem 5,5 % z počtu hlásitelných), na dalších místech byl methotrexat (4,0 %), cisplatina (3,5 %), takrolimus (2,5 %), dále se v jednotlivých měsících objevují na předních místech mykofenolát, doxorubicin, dexamethason, cyklosporin a další (2).

Na stránkách Evropské lékové agentury (www.ema.europa.eu/docs) je uveden seznam všech látek, vybraných do zpracování MLM od paracetamolu na prvním místě až po fosinopril na místě 300 (3). Specifikovány jsou jednotlivé látky, resp. jejich kombinace. Pod pořadovým číslem 76 je v seznamu MLM prednisolon, jak je uvedeno v příložené tabulce.

Jak z tabulky vyplývá, v pojetí MLM má být methylprednisolon zařazován pod prednisolon. Potvrzuje to i seznam Extended EudraVigilance Medicinal Product Dictionary, který uvádí ve slupci Brandname obchodní názvy léčivých přípravků a na první pohled jsou tam přípravky s účinnou látkou methylprednisolon, např. Solu-Medrol, Methylprednisolone TEVA, Methylprednisolone Orion a desítky dalších, včetně přípravků nově zařazených v aktualizovaném draftu seznamu z roku 2017, např. M-Prednihexal (3). Pokud by to všichni věděli, bylo by možné s tím takto počítat.

Příkladem je hned první článek českého autora, který byl v MLM v roce 2017 zachycen s uvedením látky PREDNISOLONE, a to článek autorky Manethové zachycený v únoru 2017:

MLM

**PREDNISOLONE / EMBASE/ 9.2.2017 9:35 / CZ
CLINDAMYCIN / EMBASE/ 9.2.2017 10:30 / CZ
Manethova K, Ernest J, Hrevus M. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome (Uveomeningo-encephalitic syndrome). European Journal of Ophthalmology. 2017; 27(1): (e5–e8)**

Článek je psán v angličtině, v autorském souhrnu nejsou uvedeny žádné látky, v popisu případu je pacient hospitalizován a okamžitě léčen methylprednisolonom a klindamycinem. Stav se zlepšil a po týdnu byl propuštěn s doporučenou dlouhodobou léčbou prednisolonom. Po měsíci se jeho stav opět zhoršil přes pokračující léčbu prednisolonom. Databáze EMBASE uvádí autorský souhrn bez účinných látek, ale zmíněné látky z kazuistiky

ID	Substance Group	Substances
76	PREDNISOLONE	AMINOACRIDINE, PREDNISOLONE, PERU BALSAM, ALLANTOIN
76	PREDNISOLONE	BUPIVACAINE HYDROCHLORIDE, METHYLPREDNISOLONE ACETATE
76	PREDNISOLONE	CINCHOCAINE HYDROCHLORIDE, HEXACHLOROPHENE, PREDNISOLONE, UNDECYLENIC ACID
76	PREDNISOLONE	CINCHOCAINE HYDROCHLORIDE, PREDNISOLONE CAPROATE
76	PREDNISOLONE	FRAMYCETIN SULFATE, NAPHAZOLINE NITRATE, PREDNISOLONE ACETATE
atd. A kousek dále tabulka pokračuje:		
ID	Substance Group	Substances
76	PREDNISOLONE	METHYLPREDNISOLONE
76	PREDNISOLONE	METHYLPREDNISOLONE ACEPONATE
76	PREDNISOLONE	METHYLPREDNISOLONE ACETATE
76	PREDNISOLONE	METHYLPREDNISOLONE ACETATE BP
76	PREDNISOLONE	METHYLPREDNISOLONE HEMISUCCINATE
atd.		

jsou uvedeny mezi deskriptory s charakteristikou „drug therapy“, pouze místo prednisolu (CAS 53-03-2) je uveden prednisolon (CAS 50-24-8):

Zkrácený záznam deskriptorové části databáze EMBASE:

CT Drug Descriptors:

clindamycin: DT, drug therapy; Vogt Koyanagi syndrome

clindamycin: IV, intravenous drug administration

methylprednisolone: DT, drug therapy; Vogt Koyanagi syndrome

methylprednisolone: IV, intravenous drug administration

prednisolone: DT, drug therapy; Vogt Koyanagi syndrome

prednisolone: PO, oral drug administration

ST Case report; Electroretinography; Vogt-Koyanagi-Harada syndrome

RN (clindamycin) 18323-44-9; (methylprednisolone) 6923-42-8, 83-43-2; (prednisolone) 50-24-8

MLM má v tomto případě, jak je uvedeno výše, zpracování správné, pokud přijmeme fakt, že methylprednisolon má být uváděn pod položkou PREDNISOLONE. Léčba s ním byla úspěšná. Zpochybnit by bylo možno klasifikaci prednisolu, léčba s nímž úspěšná nebyla, ale ten do seznamu 300 látek MLM zařazen nebyl.

Jediným článkem z uvedených devíti, který byl hodnocen jako potvrzeně hlásitelný v MLM (confirmed ICSR, serious), byla publikace autorky Mócikové. Jednalo se o poster ze sympozia v Kolíně nad Rýnem, uveřejněný v časopise Haematologica, 2016, Vol. 101, Suppl. 5, hodnocený v MLM jako potvrzeně hlásitelný (confirmed ICSR, serious) dokonce hned s pěti látkami.

V posteru je citována kazuistika 32leté pacientky, která byla léčena v letech 2011–2014 v Lybii chemoterapií 6xABVD, 3xICE, 4xASHAP, gemcitabinem a navelbinem bez úspěchu. Chemoterapie pokračovala v Praze, využit byl postupně brentuximab vedotin, bendamustin, dexamethason, methotrexat, procarbazine, BCNU (karmustin), etoposid a thiotepa. Tato následná terapie byla hodnocena jako úspěšná.

Záznam v databázi EMBASE obsahuje celý text posteru jako abstrakt a v deskriptorech jsou uvedeny látky, které jsou v textu posteru výslovně uvedeny (a navelbin je správně zařazen pod vinorelbin):

Zkrácený záznam deskriptorové části databáze EMBASE:

CT Drug Descriptors:

**bendamustine
carmustine
dexamethasone
etoposide
gemcitabine
methotrexate
procarbazine
vinorelbine tartrate**

RN (bendamustine) 16506-27-7, 3543-75-7; (carmustine) 154-93-8; (dexamethasone) 50-02-2; (etoposide) 33419-42-0; (gemcitabine) 103882-84-4; (methotrexate) 15475-56-6, 59-05-2, 7413-34-5; (procarbazine) 366-70-1, 671-16-9; (vinorelbine tartrate) 125317-39-7, 71486-22-1

Výběr látek do MLM byl ale odlišný, což souvisí s rozklíčováním látek v lybijské chemoterapii:

ABVD = doxorubicin, bleomycin, vinblastin, dakarbazin

ICE = ifosfamid, karboplatina, etoposid

ASHAP = doxorubicin, methylprednisolon, cytarabin, cisplatina

Navelbin = vinorelbin

V dubnovém záznamu MLM byl jako hlásitelný (ICSR C/Y) uveden gemcitabin:

MLM (duben 2017):

DEXAMETHASONE/EMBASE/ 24.4.2017 9:02/ CZ /

GEMCITABINE /EMBASE/ 24.4.2017 9:33/ CZ /C /Y

METHOTREXATE/EMBASE/ 24.4.2017 9:33/ CZ /

ETOPOSIDE /EMBASE/ 24.4.2017 9:45/ CZ /

VINORELBINE /EMBASE/ 24.4.2017 9:45/ CZ /

Mócičková H, Gahérová L, Kozák T. Treatment of a patient with primary refractory Hodgkin lymphoma and concurrent central nervous system involvement. Haematologica. 2016; 101(5): 60

Začátkem května došlo k rozpracování záznamu v MLM a jako hlásitelné (ICSR C/Y) byly uvedeny další čtyři látky:

MLM (květen 2017):

CARBOPLATIN /EMBASE/ 1.5.2017 9:35/ CZ /C /Y

CISPLATIN /EMBASE/ 1.5.2017 9:35/ CZ /C /Y

DOXORUBICIN /EMBASE/ 1.5.2017 9:35/ CZ /C /Y

PREDNISOLONE /EMBASE/ 1.5.2017 9:35/ CZ /C /Y

Mócičková H, Gahérová L, Kozák T. Treatment of a patient with primary refractory Hodgkin lymphoma and concurrent central nervous system involvement. Haematologica. 2016; 101(5): 60

Pozn. 1: Jedná se o zvláštní číslo časopisu, správná citace by proto měla být takto: Haematologica. 2016; 101(Suppl. 5): 60

Pozn. 2: Příjmení autorů vypadají slovensky, ale bylo ověřeno, že pracoviště je v České republice a označení CZ v MLM je tedy správné.

První fáze léčby nebyla úspěšná, proto MLM správně vybírá v dubnu 2017 jako potvrzeně hlásitelný (ICSR C Y) gemcitabin (ale otázkou je, proč nikoli vinorelbin) a v květnu správně přidává ještě karboplatinu, doxorubicin, cisplatinu. Navíc je uveden prednisolon jako „náhradní řešení“ pro methylprednisolon. Etoposid v MLM není hodnocen jako hlásitelný (ani potenciál-

ně) – sice nejdříve nezabral, ale je používán také v následné úspěšné léčbě. A samozřejmě v MLM chybějí látky, které se nedostaly do výběru 300 + 100 látek sledovaných v MLM, tedy ifosfamid, bleomycin, vinblastin, dakarbazin, cytarabin.

V daném případě jde tedy o příklady, kdy záznam MLM je podrobnější než je uvedeno ve zdrojové databázi EMBASE a je respektován pokyn, že methylprednisolon má být v MLM zařazen pod prednisolon.

Dalším příkladem je článek autora Hanouska (A3), který byl formou Open Access zpřístupněn v zahraničním časopise European Oncology and Haematology. Článek je psán v angličtině, v databázi EMBASE je kromě autorského abstraktu důkladně zpracován i vlastní text kazuistiky.

V záznamu MLM byl jako hlásitelný (ICSR C/Y) uveden doxorubicin, zatímco prednisolon je mezi látkami bez další specifikace.

MLM (červen 2017):

AMIKACIN /EMBASE/ 29.6.2017 9:49/ CZ

DOXORUBICIN /EMBASE/ 22.6.2017 10:00/ CZ /C /Y

LINEZOLID /EMBASE/ 29.6.2017 9:00/ CZ

MEROPENEM /EMBASE/ 29.6.2017 9:00/ CZ

MYCOPHENOLIC ACID /EMBASE/ 29.6.2017 10:30/ CZ

PREDNISOLONE /EMBASE/ 29.6.2017 10:00/ CZ

TACROLIMUS /EMBASE/ 29.6.2017 9:30/ CZ

Hanousek J, Radocha J, Soucek O, Pliskova L, Kamaradova K, Zavrela A et al. Plasmacytic post-transplant lymphoproliferative disorder – Case report. European Oncology and Haematology. 2017; 13(1): 80–82

V databázi EMBASE i v MLM je u dané kazuistiky správně uveden větší počet látek. Již v autorském abstraktu je zmíněna nedostatečná účinnost doxorubicinu, který je v EMBASE popsán hesly „drug therapy“ a „drug combination“ a v MLM správně hodnocen jako potvrzeně hlásitelný (confirmed ICSR, serious). Další čtyři látky se stejným popisem do MLM neprošly, protože nejsou ve výběru 300 + 100 látek (rituximab, cyklofosfamid, vinkristin a také prednison).

Prednisolon v článku není, ale je tam methylprednisolon, proto jeho zpracování opět odpovídá výše zmíněnému postupu v MLM (methylprednisolon řadit pod prednisolon a prednison nebrat v úvahu).

Jediným článkem českých autorů z uvedeného souboru, který byl v daném období v MLM ozna-

čen jako PREDNISOLONE a byl uveřejněn v českém časopise, je kazuistika autorky Sýkorové (A4):

MLM

DOXORUBICIN / EMBASE / 9.6.2017 10:00 / CZ

PREDISOLONE / EMBASE / 9.6.2017 9:30 / CZ

Sýkorová A, Belada D. Refractory mantle cell lymphoma in elderly patient – case report. Onkologie (Czech Republic). 2017; 11(3): 149–153

V dané kazuistice se NEJEDNÁ o prednisolon uvedený v MLM, ale tentokrát ani o methylprednisolon. V tomto případě je použitý prednison, který ovšem není ve výběru 300 + 100 látek MLM a neobjevuje se ani pod jinou látkou, např. v kombinaci. Ani všechny další látky z uvedené kazuistiky nejsou ve výběru MLM, přičemž lenalidomid má závažné nežádoucí účinky (což je v EMBASE správně zdůrazněno, viz níže), ve výběru MLM nejsou ani rituximab, cyklofosfamid, vinkristin, cytarabin, ibrutinib, bendamustin, ty všechny jsou správně uvedeny v EMBASE.

Zkrácený záznam deskriptorové části databáze EMBASE:

CT Drug Descriptors:

bendamustine: CB, drug combination; rituximab

bendamustine: DT, drug therapy; mantle cell lymphoma

corticosteroid: CB, drug combination; cytarabine

corticosteroid: DT, drug therapy; mantle cell lymphoma

cyclophosphamide: CB, drug combination; doxorubicin

cyclophosphamide: CB, drug combination; prednison

cyclophosphamide: CB, drug combination; rituximab

cyclophosphamide: CB, drug combination; vincristine

cyclophosphamide: DT, drug therapy; mantle cell lymphoma

cytarabine: CB, drug combination; corticosteroid

cytarabine: CB, drug combination; rituximab

cytarabine: DT, drug therapy; mantle cell lymphoma

doxorubicin: CB, drug combination; cyclophosphamide

doxorubicin: CB, drug combination; prednisone
doxorubicin: CB, drug combination; rituximab
doxorubicin: CB, drug combination; vincristine
doxorubicin: DT, drug therapy; mantle cell lymphoma
ibrutinib: DT, drug therapy; mantle cell lymphoma
lenalidomide: AE, adverse drug reaction; bone marrow suppression
lenalidomide: AE, adverse drug reaction; neutropenia
lenalidomide: DO, drug dose
lenalidomide: DT, drug therapy; mantle cell lymphoma
prednisone: CB, drug combination; cyclophosphamide
prednisone: CB, drug combination; doxorubicin
prednisone: CB, drug combination; rituximab
prednisone: CB, drug combination; vincristine
prednisone: DT, drug therapy; mantle cell lymphoma
rituximab: CB, drug combination; bendamustine
rituximab: CB, drug combination; cyclophosphamide
rituximab: CB, drug combination; cytarabine
rituximab: CB, drug combination; doxorubicin
rituximab: CB, drug combination; prednisone
rituximab: CB, drug combination; vincristine
rituximab: DT, drug therapy; mantle cell lymphoma
vincristine: CB, drug combination; cyclophosphamide
vincristine: CB, drug combination; doxorubicin
vincristine: CB, drug combination; prednisone
vincristine: CB, drug combination; rituximab
vincristine: DT, drug therapy; mantle cell lymphoma
ST Clinical trials; Lenalidomide; Mantle cell lymphoma; Refractory disease; Treatment

RN (bendamustine) 16506-27-7, 3543-75-7; (cyclophosphamide) 50-18-0; (cytarabine) 147-94-4, 69-74-9; (doxorubicin) 23214-92-8, 25316-40-9; (ibrutinib) 936563-96-1; (lenalidomide) 191732-72-6; (prednisone) 53-03-2; (rituximab) 174722-31-7; (vincristine) 57-22-7

Je to příklad záznamu, který je důkladně zpracován v EMBASE (prednisone s charakteristikou „drug combination“ a „drug therapy“), ale zpracování v MLM je nedostatečné, především z důvodu úzkého výběru 300 + 100 látek do sledování, ale též vzhledem k nesprávnému přiřazení prednisolu.

Zda se jedná o výjimku potvrzující pravidlo či naopak, bylo dále ověřeno na publikacích zahraničních autorů. Zbývajících pět prací českých autorů v zahraničních časopisech totiž odpověď nedalo. Tři články, tedy největší počet, byly uveřejněny v časopise Haematological Oncology a jednalo se o tři postery (autoři Hadravová, Klánová a Klener) na konferenci ve švýcarském Luganu 14.–17. června 2017 (14th International Conference on Malignant Lymphoma). Sdělení byla uveřejněna ve zvláštním čísle (Suppl. 2/2017) zmíněného časopisu, avšak v textu posteru se konkrétní účinné látky neobjevují. Rovněž příspěvek autora Trněného ve zvláštním čísle časopisu Haematologica (Suppl. 2/2017) byl uveden jako poster, a to na kongresu ve španělském Madridu 22.–25. června 2017 (22th Congress of the European Hematology Association). Poster se zabýval chemoterapií na bázi antracyklinu a prednisolonu v něm rovněž zmíněn není. Podobně v abstraktu autorky Uchytlové v časopise Transplantation Proceedings č. 6/2017. Proto bylo přistoupeno ke sledování prací zahraničních.

V lednu 2017 bylo do MLM zařazeno celkem sedm článků s uvedením methylprednisolonu v názvu článku (z toho jeden indický se stejnými autory na stejné téma ve dvou různých časopisech). A hned v lednu se objevilo turecké překvapení (A5):

MLM

DEXAMETHASONE / EMBASE / 26.1.2017 9:02 / TR

DEXAMETHASONE / EMBASE / 30.1.2017 9:02 / TR

Özdemir Ö, Bozkurt HB. A case developing anaphylaxis after intravenous methylpredni-

solone and review of the literature. Asim, Allerji, Immunoloji. 2016; 14(3): 170–174

Kazuistika s anafylaxií po použití methylprednisolonu v titulu článku – nic jasnějšího z hlediska farmakovigilance už snad být nemůže. EMBASE podle očekávání popisuje nežádoucí reakce velmi přesně a velmi podrobně:

Zkrácený záznam deskriptorové části databáze EMBASE:

CT Drug Descriptors:

antihistaminic agent

dexamethasone

***methylprednisolone: AE, adverse drug reaction; allergic reaction**

***methylprednisolone: AE, adverse drug reaction; anaphylaxis**

***methylprednisolone: AE, adverse drug reaction; dyspnea**

***methylprednisolone: AE, adverse drug reaction; maculopapular rash**

***methylprednisolone: AE, adverse drug reaction; nausea**

***methylprednisolone: AE, adverse drug reaction; tachycardia**

***methylprednisolone: AE, adverse drug reaction; tachypnea**

***methylprednisolone: DT, drug therapy; brain pseudotumor**

***methylprednisolone: IV, intravenous drug administration**

ST Anaphylaxis; Corticosteroid; Hypersensitivity; Methylprednisolone

RN (dexamethasone) 50-02-2; (methylprednisolone) 6923-42-8, 83-43-2

A v MLM je jako jediná zmíněná látka dexamethason (bez další specifikace)!! Vysvětlení je jediné – tedy že zpracovatel našel methylprednisolon v abecedním seznamu látek pro MLM a doporučené zařazení pod prednisolon nezohlednil. Nejedná se o výjimku potvrzující pravidlo, protože ze sedmi článků z ledna 2017 s methylprednisolonem v názvu jsou pod prednisolon zařazeny jen dva.

V únoru 2017 byly do MLM zařazeny celkem čtyři články s uvedením methylprednisolonu v názvu. A lednové problémy pokračovaly i u dalšího článku (A6):

MLM

POTASSIUM CHLORIDE / EMBASE / 13.2.2017 10:30 / TN

Ben Sassi M, Sahnoun R, Lakhous G, Zaiem A, Srairi S, El Aidli S et al. Acute hepatitis induced by high dose of methylprednisolone. Fundamentals and Clinical Pharmacology. 2016; 30(1): 79

Akutní hepatitida vyvolaná vysokými dávkami methylprednisolonu je z hlediska farmakovigilance rovněž významná a zařazení pod chlorid draselný v MLM je mírně řečeno chybné.

V případě dalšího článku z února jde o studii (A7), ale popis je také zajímavý:

MLM

CICLOSPORIN / EMBASE / 10.2.2017 8:00 / US METHOTREXATE / EMBASE / 10.2.2017 9:40 / FI Ruutu T, Nihtinen A, Niittyvuopio R, Juvonen E, Volin L. A randomized study of cyclosporine and methotrexate with or without methylprednisolone for the prevention of graft-versus host disease: Improved long-term survival with the triple prophylaxis. Blood. 2016; 128(22):

Na rozdíl od zbývajících dvou látek v názvu článku opět není methylprednisolon v MLM uveden, zajímavostí je, proč cyclosporin má jako zemi prvního autora USA, zatímco methotrexat Finsko, ale spolehlivost, resp. nespolehlivost zařazování zemí do MLM je již úplně jiná kapitola, přesahující rámec tohoto sdělení. Ze čtyř článků z února s methylprednisolonem v názvu je pod prednisolon zařazen jen jediný.

Rozsah tohoto sdělení překračují i podrobné výsledky z dalších měsíců od března do července 2017, proto alespoň stručně souhrnně. V březnu 2017 byly do MLM zařazeny dva články s uvedením methylprednisolonu v názvu a jeden byl zařazen pod prednisolon, v dubnu tři a opět jen jeden zařazen pod prednisolon, v květnu čtyři, z toho tři zařazené pod prednisolon, v červnu šest a tři zařazené pod prednisolon a v červenci tři, ale pod prednisolon nebyl zařazen žádný z nich.

Diskuze

Methylprednisolon patří mezi látky, které se poměrně často objevují ve farmakovigilančních hlášeních. Proto je překvapivé, když

nebyl zařazen do výběru 300 + 100 látek, které vybrala Evropská léková agentura ke sledování v rámci systému Medical Literature Monitoring a měl by být uváděn pod položku prednisolon. To by se dalo přijmout, kdyby nejen uživatelé tohoto systému, ale především jeho tvůrci tento pokyn znali a respektovali. Na řadě příkladů lze dokumentovat, že je methylprednisolon často ve zpracování MLM opomíjen, protože je považován za látku, která v abecedním seznamu 300 + 100 vybraných látek není. Je možno připustit, že některé články s methylprednisolonem nejsou důležité z hlediska farmakovigilance, ale uvedeny byly i případy, kdy je nežádoucí aspekt zcela jednoznačný. Na malou obranu MLM je možno uvést, že případy methylprednisolonu vybrané jako hlásitelné (ICSR confirmed, serious) jsou většinou uvedeny v souladu s daným pokynem, tedy pod prednisolonem. To však nic nemění na skutečnosti, že další relevantní články byly zcela opominuty.

Závěr

Systém Medical Literature Monitoring, provozovaný od září 2015 Evropskou lékovou agenturou, je přednostně zaměřen na nežádoucí účinky léčiv, ale v samotném systému jsou nežádoucí jevy, protože dochází k nevhodnému směřování různých látek pod jednu položku. Příklad se týká prednisolonu (reg. číslo CAS: 50-24-8), methylprednisolonu (83-43-2) a prednisonu (53-03-2). Evropská léková agentura doporučuje zařazování methylprednisolonu pod prednisolon a prednison se do vybrané skupiny sledovaných látek nedostal. To však neplatí důsledně, články s methylprednisolonem nejsou v MLM často zachyceny vůbec, naopak pod prednisolonem se v MLM objevuje nejen methylprednisolon, ale také prednison. Ale spoléhat se na to nedá. Přestože se ve všech případech jedná o kortikosteroidy s obdobnými vlastnostmi, jsou to každopádně různé látky. Methylprednisolon není v MLM zařazován pod prednisolon důsledně, některé články důležité z hlediska farmakovigilance jsou zcela opomíjeny. Proto je nutná značná

obezřetnost při zpracování literatury. Pokud nemají unikát významné informace, nelze se spoléhat jen na MLM a je třeba využívat i další informační zdroje, zvláště důsledné monitorování lokálního tisku, včetně časopisů indexovaných v databázi EMBASE. A určitě to neplatí jen pro methylprednisolon.

Seznam použitých zkratk

CAS – Chemical Abstracts Service

ICSR – Individual Case Safety Report

MLM – Medical Literature Monitoring

Seznam analyzovaných článků

- A1. Manethova K, Ernest J, Hrevus M. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome (uveomeningo-encephalitic syndrome). European Journal of Ophthalmology. 2017; 27(1): e5–e8.
- A2. Móciková H, Galérová L, Kozák T. Treatment of a patient with primary refractory Hodgkin lymphoma and concurrent central nervous system involvement. Haematologica. 2016; 101(Suppl.5): 60.
- A3. Hanousek J, Radocha J, Souček O, Plíšková L, Kamarádová K, Zavřelová A et al. Plasmacytic post-transplant lymphoproliferative disorder – Case report. European Oncology and Haematology. 2017; 13(1): 80–82.
- A4. Sýkorová A, Belada D. Refrakterní lymfom z plášťové zóny u staršího nemocného – popis případu. Onkologie 2017; 11(3): 149–153.
- A5. Özdemir Ö, Bozkurt HB. A case developing anaphylaxis after intravenous methylprednisolone and review of the literature. Asim, Allerji, Immunoloji. 2016; 14(3): 170–174.
- A6. Ben Sassi M, Sahnoun R, Lakhous G, Zaiem A, Srairi S, El Aidli S et al. Acute hepatitis induced by high dose of methylprednisolone. Fundamental and Clinical Pharmacology. 2016; 30(1): 79.
- A7. Ruutu T, Nihtinen A, Niittyvuopio R, Juvonen E, Volin L. A randomized study of cyclosporine and methotrexate with or without methylprednisolone for the prevention of graft-versus host disease: Improved long-term survival with the triple prophylaxis. Blood. 2016; 128(22): 2241.

LITERATURA

1. Detailed guide regarding the monitoring of medical literature and the entry of relevant information into the EudraVigilance database by the European Medicines Agency (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2015/05/WC500186731.pdf)

2. Horký J. Co přináší (a co nepřináší) české farmakovigilanci

Evropská léková agentura v systému Medical Literature Monitoring. Klin Farmakol Farm 2017; 31(4): 3–7.

3. Medical literature monitoring: updated substance and herbal substance groups (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000633.jsp)

Nové možnosti léčby anémie u nemocných s chronickým onemocněním ledvin

Romana Ryšavá

Klinika nefrologie, 1. LF UK a VFN, Praha

Anémie je velmi častou komplikací chronického onemocnění ledvin (CKD) a renálního selhání. Pohled na léčbu anémie se od doby zavedení ESA (erytropoézu stimulujících látek) do klinické praxe dosti změnil a v současné době se upřednostňuje zejména bezpečnost této léčby před plnou korekcí anémie. Kromě ESA se v poslední době zkouší i celá řada nových látek vyvinutých s cílem příznivě ovlivnit erytropoézu. Patří mezi ně zejména HIF-stabilizátory (roxadustat, molidustat, vadadustat a daprodustat), sotatercept či GATA2 inhibitory. Požadavky na bezpečnost léčby byly i důvodem provedení řady studií s intravenózně podávaným železem. V běžné klinické praxi se začaly používat i další preparáty obsahující železo, které mohou mít pro nemocného více benefitů, například vazbu fosfátů. Některé nové látky se podávají s cílem zvýšit biologickou dostupnost železa již deponovaného v organismu, třeba prostřednictvím inhibice hepcidinu. Cílem tohoto článku je krátce zmínit některé tyto molekuly a studie.

Klíčová slova: anémie, chronické onemocnění ledvin, dialýza, ESA, HIF-stabilizátory, železo.

Novel treatment options for anaemia in patients with chronic kidney disease

Anaemia is a very common complication of chronic kidney disease (CKD) and renal failure. Since the introduction of ESAs (erythropoiesis-stimulating agents) in the clinical practice, the view of anaemia treatment has changed considerably and, currently, the treatment safety is preferred to complete correction of anaemia. In addition to ESAs, a wide range of novel agents developed in order to favourably affect erythropoiesis have recently been tested. They include, in particular, HIF-stabilizers (roxadustat, molidustat, vadadustat, and daprodustat), sotatercept, or GATA2 inhibitors. The requirements for treatment safety were the reason for the conduction of a number of studies with intravenous iron administration. In routine clinical practice, other iron-containing agents have begun to be used that can have more benefits for the patient, such as a phosphate bond. Some novel agents are administered in order to increase the biological availability of iron already deposited in the body, e.g. by means of hepcidin inhibition. The aim of this article is to briefly discuss some of these molecules and studies.

Key words: anaemia, chronic kidney disease, dialysis, ESA, HIF-stabilizers, iron.

Úvod

Prevalence anémie stoupá se stadiem CKD, ale je závislá také na věku, pohlaví a rase. Až 75 % nemocných s CKD stadia 5 (glomerulární filtrace, GFR < 0,25 ml/s) má Hb < 120 g/l a 27 % z nich má Hb < 100 g/l (1). Skoro u poloviny nemocných s jakoukoli formou renálního postižení a úrovní renální funkce můžeme diagnostikovat určitý stupeň anémie. Vztah mezi poklesem GFR a anémií má ex-

ponenciální závislost. U diabetiků se anémie vyskytuje 2–3× častěji než u nediabetiků s renálním postižením.

Hlavní příčinou anémie u CKD je snížená produkce erytropoetinu (EPO) v selhávajících ledvinách. Nezanedbatelnou roli zde hrají i další faktory, jako je deficit železa, jeho špatné využití z důvodu vysoké koncentrace hepcidinu (protein zodpovědný za vstřebání železa v enterocytech a jeho uvolňování ze zásob v retiku-

loendotelovém systému), malnutrice a zánět. Pro adekvátní erytropoézu je také nezbytná správná koncentrace kyseliny listové a vitamínu B12 v séru. Hlavním stimulem erytropoézy je hypoxie. Pokud jsou organismus a jeho tkáně perfundovány krví s nízkou tenzí kyslíku, dochází k uvolňování některých faktorů (zejména HIF – hypoxia inducible factor 2), které aktivují peritubulární fibroblasty ledvin k zvýšené produkci EPO a aktivaci erytropoézy.

Tab. 1. Doporučení pro cílové hodnoty hemoglobinu, parametry železa a léčbu u nemocných s chronickým onemocněním ledvin

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

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

(upraveno podle KDIGO guidelines z roku 2012 a ERBP position statement z roku 2013)

Ačkoli je anémie jedním z hlavních důvodů, který se podílí na zvýšené kardiovaskulární i celkové mortalitě těchto nemocných, je adekvátně léčena jen asi u 20 % nemocných s CKD stadia 4 a u 42 % nemocných CKD stadia 5 (2).

Guidelines platná do roku 2012 vesměs doporučovala, aby cílový Hb u nemocných s CKD, včetně těch léčených dialýzou, byl > 110 g/l (3). Jako horní mez cílového Hb pak byla uváděna hranice 130 g/l (4). Hodnoty vyšší se jednoznačně považují za nebezpečné (neplatí pro nemocné, kteří dosahují těchto hodnot spontánně, bez naší intervence), jelikož mohou být spojeny se zvýšením rizika kardiovaskulárních komplikací (zejména cévních mozkových příhod) a trombotických komplikací (např. uzávěrem arterio-venózní fistule). U nemocných se známky těžšího srdečního selhávání (NYHA III a IV) a u diabetiků se pak pro horní mez doporučovaly koncentrace Hb 120 g/l.

V poslední době ale přibýlo dat o tom, že vyšší cílové hodnoty Hb mohou být pro nemocné spíše škodlivé, zejména tam, kde bylo těchto hodnot Hb dosahováno pomocí aplikace vysokých dávek ESA. Tato zjištění se opírala o výsledky řady randomizovaných studií, které

probíhaly jak u dialyzovaných nemocných, tak zejména u těch v predialýze. Šlo o studie CHOIR, CREATE a TREAT u nemocných v predialýze či NHCT a další u dialyzovaných pacientů (5, 6, 7, 8). Doporučené cílové hodnoty Hb se proto snížily s tím, že je vhodná jen částečná korekce anémie a ne normalizace hodnot. Proto asi nepřekvapí, že průměrné hodnoty Hb u nemocných, kteří na konci roku 2006 zahajovali chronickou dialyzační léčbu v USA, byly 105 g/l u těch léčených ESA a 100 g/l u ostatních, zatímco v roce 2013 to bylo v průměru 95 g/l u obou skupin (9). S tímto trendem je spojeno i snížené užívání ESA preparátů, zatímco podávání intravenózního železa je ve

vzrůstající oblibě. Důvodem je fakt, že takto podané železo je plně využitelné pro erytropoézu a jeho utilizace není ovlivněna vysokou koncentrací hepcidinu, která je u nemocných s CKD běžná. Současně je také pozorován trend ke zvýšenému podávání krevních transfuzí, které se zejména u některých typů pacientů (s aktivními nádory či nádory v anamnéze, po cévní mozkové příhodě) jeví jako výhodné a méně rizikové. Na druhou stranu pro mladší nemocné, kteří by v budoucnu mohli podstoupit transplantaci ledviny, je tento postup jistě rizikový (zvýšená senzibilizace aloprotilátkami). Doporučené cílové hodnoty Hb a parametrů železa, kterých by

Tab. 2. Doporučené iniciační dávky pro podávání erytropoézu stimulujících léků

Typ ESA	Dávky ESA dle SPC pro korekční (iniciační) fázi léčby	OTTD pro udržovací léčbu (průměrná dávka pro 70 kg člověka)
Epoetin alfa, zeta	50 IU/kg 3x týdně	7000 IU
Poetin beta, theta	40 IU/kg 2x týdně	7000 IU
Darbepoetin alfa	0,45 µg/kg 1x týdně 0,75 µg/kg 1x za 2 týdny 1,5 µg/kg 1x za měsíc	31,5 µg
C.E.R.A.	0,6 µg/kg 1x za 2 týdny 1,2 µg/kg 1x za měsíc	28,0 µg

ESA – Erythropoiesis Stimulating Agents, SPC – souhrn údajů o léku, OTTD – obvyklé týdenní terapeutické dávky (= průměrné dávky aplikované průměrnému nemocnému za týden v udržovací fázi léčby), C.E.R.A. – Continuous Erythropoietin Receptor Activator

nemocní s CKD měli dosáhnout spontánně či po intervenci, jsou uvedeny v tabulce 1.

Nové molekuly stimulující erytropoézu

Hlavními léky stimulujícími erytropoézu používanými v léčbě anémie stále zůstávají ESA, které všechny stimulují EPO receptor (EPO-R). V současné době máme k dispozici preparáty s krátkým poločasem účinku, které je potřeba aplikovat 2–3x týdně (epoetin alfa, beta, zeta a theta), či preparáty s delším biologickým poločasem, který je zajištěn buď zvýšenou glykosylací EPO molekuly (darbepoetin alfa) či jeho pegylací (C.E.R.A.). Podávání těchto preparátů v doporučených dávkách je bezpečné (tab. 2). Pokud se ale cílových hodnot Hb dosahuje vysokými dávkami ESA, může být léčba spojena s nežádoucí toxicitou. Tyto nežádoucí účinky jsou způsobeny přílišným vzestupem Hb a objemu krve (hypertenze, křeče, trombózy cévního přístupu, cévní mozkové příhody), ale často jsou projevem stimulace dějů nezávislých na aktivaci EPO-R (aktivace systému renin-angiotensin-aldosteron, stimulace produkce tromboxanu, endotelinu 1 a asymetrického dimethylargininu, zvýšení koncentrace vonWillebrandova faktoru a PAI-1, stimulace angiogeneze a proliferace nádorových buněk) (9, 10). O těchto preparátech již ale bylo napsáno mnoho, proto se nyní zaměříme na nové molekuly používané v léčbě anémie.

Erythropoetin-mimetic peptidy (EMPs) je skupina látek, jejichž podstatou účinku na erytropoézu je také stimulace receptoru pro EPO. Nejnadějnějším zástupcem této skupiny se dlouho jevila látka s označením AF-37702 (peginesatid). Peginesatid je pegylovaný syntetický peptid, jehož sekvence aminokyselin má odlišné složení od epoetinu. Působí jako agonista EPO-R cestou intracelulární aktivace signálních cest JAK-2/STAT-5. V roce 2013 byly publikovány dvě rozsáhlé studie zaměřené na posouzení účinku peginesatidu na ovlivnění anémie a srovnání jeho efektu s jinými ESA. Zatímco z hlediska stimulace erytropoézy byla účinnost léčby peginesatidem hodnocena jako srovnatelná v porovnání s epoetiny, byly pozorovány odlišné dopady léčby na kardiovaskulární riziko. V rámci studie EMERALD (léčba nemocných na chronické hemodialýze) nebyl

pozorován vzestup kardiovaskulárního rizika při léčbě peginesatidem (11), avšak v rámci studie PEARL (nemocní s CKD, ale zatím nepodstupující dialyzační léčbu) byl prokázán významný vzestup kardiovaskulárního rizika (celková mortalita, výskyt nestabilní anginy pectoris, arytmie) v porovnání s epoetiny (12). Regulační autority s odůvodněním na výskyt závažných nežádoucích účinků (zvýšené riziko alergických reakcí až anafylaktického šoku po léčbě peginesatidem) a zvýšenou kardiovaskulární mortalitu další léčebné užití peginesatidu proto pozastavily. Mezi novější EMPs patří i komponenty označené jako CNTO 528 a CNTO 530, které se ale na rozdíl od peginesatidu podávají intravenózně (iv). Po jejich podání byl zaznamenán vzestup poolu erytroidních progenitorových buněk, ale informace o jejich bezpečnosti, a zejména imunogenicitě, jsou zatím nedostačující.

Hypoxemie u nemocných s anémií vede ke zvýšené produkci EPO, která je regulována zejména prostřednictvím HIF- α (hypoxia inducible factor) (13). Ty hrají klíčovou roli v kyslíkové homeostáze a v adaptaci organismu na hypoxii. Doposud byly identifikovány 3 isoformy HIF- α (HIF-1 α , HIF-2 α a HIF-3 α). Klíčovou roli ve stimulaci erytropoézy pravděpodobně hraje HIF-2 α , který je exprimován hlavně na povrchu endoteliálních buněk cév a na hepatocytech. V ledvinách ho lze detekovat v endoteliálních buňkách, v glomerulech, ale zejména v peritubulárních fibroblastech, kterým je přisuzována produkce EPO (zatímco HIF-1 α se zde neexprimuje). Na klíčovou roli HIF-2 α v produkci EPO ukazuje i skutečnost, že HIF-2 α deficientní myši jsou těžce anemické se sníženou produkcí EPO a na druhou stranu mutace v genu pro HIF-2 α spojené s jeho zvýšenou expresí vedou k rozvoji familiární erytrocytózy. Ovlivnění HIF-2 α se tedy logicky stává žádoucím terapeutickým cílem v léčbě anémie. Zvýšit jeho koncentraci lze pomocí zabíjení procesů, které vedou k jeho přirozené degradaci během normoxemie. Protože pro degradaci všech isoform HIF- α v proteazomu je nejprve nutné, aby došlo k jejich hydroxylaci, může zablokování této hydroxylace pomocí inhibitorů propylhydroxylázy (PHI; někdy také označené jako PHD – propyl-hydroxylase domain-containing protein) vést ke stabilizaci HIF- α . Inhibitory PHI, které označujeme jako **HIF stabilizátory**, zvýší transkripci genů závislých na komplexu HIF- α + HIF- β , což vede mimo

jiné také ke zvýšení koncentrace EPO. V regulaci HIF- α hraje zásadní roli PHD2, zatímco PHD1 a PH3 se zde příliš neuplatňují. Ukazuje se také, že HIF hraje významnou roli v regulaci homeostázy železa. Alfa podjednotka HIF je zvýšená u stavů spojených s deficitem železa a vede ke zvýšení transferrinu, transferrinového receptoru a ceruloplasminu a usnadňuje utilizaci železa (zvýšením vstřebávání železa v duodenu a snížením koncentrace hepcidinu). Velkou výhodou těchto látek je, že jsou to malé molekuly, které se podávají perorálně.

V různě pokročilé fázi zkoušení jsou 4 HIF stabilizátory (FG-4592 – roxadustat AKB-6548 – vadadustat; GSK1278863 – daprodustat a BAY 85-3934 – molidustat).

Klinická studie fáze 2 s roxadustatem zahrnovala 4 podskupiny nemocných (HD pacienti neléčené železem, léčené po. a iv. železem a PD pacienti léčené po. železem). U všech skupin nemocných došlo ke vzestupu Hb, ale u skupiny neléčené železem byl vzestup menší (14). Vzestup Hb u pacientů léčených po. či iv. železem byl obdobný. To ukazuje na výše zmíněnou skutečnost, že HIF stabilizátory zlepšují utilizaci železa blokadou hepcidinu.

V jiné studii fáze 2 s daprodustatem v dávce 5 mg došlo k vzestupu Hb u skupiny nemocných s CKD dosud neléčených ESA a k udržení koncentrace Hb u hemodialyzovaných nemocných dříve léčených ESA (15). Vadadustat byl testován v klinické studii fáze 2 b po dobu 20 týdnů u nemocných s CKD bez dialýzy (16). Ve studii došlo k významnému zvýšení Hb u pacientů léčených vadadustatem v porovnání s placebem. Současně byl pozorován významný vzestup počtu retikulocytů a saturace transferinu (TSAT) a významný pokles v koncentraci hepcidinu a ferritinu u léčené skupiny. V jiné studii s molidustatem byl také zaznamenán významný vzestup koncentrace Hb závislý na podávané dávce (17).

Určité obavy při použití HIF stabilizátorů vyvolává jejich neselektivita a potenciální ko-stimulace celé řady jiných než cílových genů pro erytropoézu (udává se stimulace až 300 různých genů), např. genu pro vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF) a s tím spojenou stimulací procesů angiogeneze či tumorigeneze. V zatím proběhlých klinických studiích zaměřených na bezpečnost těchto látek se ukazuje, že výskyt nežádoucích účinků během léčby není zane-

dbatelny (pozorována byla např. hypoglykemie, průjem, dyspepsia a nauzea).

Sotatercept je fúzní protein Fc fragmentu IgG1 a receptoru typu IIA pro aktivin (18). Působí jako ligand pro některé proteiny z TGF- β superrodiny a reguluje pozdní fáze diferenciace a maturace erytrocytů. V preklinických modelech vedlo podání sotaterceptu ke zvýšení erytropoézy, nárůstu erytrocytární řady a k vzestupu hemoglobinu. Přesný mechanismus, jakým sotatercept stimuluje erytropoézu, ale není znám. Nicméně se ukazuje, že sotatercept vede ke zvýšené expresi angiotensinu II, který stimuluje erytropoézu zvýšením produkce EPO jak přímo, tak nepřímými mechanismy. Sotatercept na druhou stranu snižuje expresi VEGF (který působí jako inhibitor erytropoézy) a snižuje transkripci hepcidinu v játrech, čímž zlepšuje utilizaci železa u anemických nemocných. Je zajímavé, že má vliv nejen na anémii, ale zejména pak na minerálovou a kostní nemoc při chronickém onemocnění ledvin (CKD-MBD) díky tomu, že váže BMP (bone morphogenic protein) 10 a BMP 11. První studie se sotaterceptem ukázaly, že po jeho podání dochází ke snížení ztráty kostní hmoty a k redukci osteoporózy.

Mezi další nové látky stimulující erytropoézu lze zařadit inhibitory GATA2 (19). GATA1 a GATA2 jsou součástí skupiny genových transkriptomů GATA. Inhibicí GATA2 specifickým inhibitorem (K-7174) bylo docíleno stimulace tvorby GATA1, který je nezbytný pro diferenciaci progenitorových buněk směrem k erytroidní řadě (tvorbou antiapoptotického proteinu BclX_L a blokadou jejich apoptózy).

Jinou perspektivní skupinu látek pro léčbu anémie tvoří inhibitory hemopoetických buněčných fosfatáz (SHP-1). SHP-1 brání intracelulární defosforylaci v rámci signálních cest JAK-2/STAT-5 a příznivě ovlivňuje transkripci genů důležitých pro diferenciaci erytroidních prekursorů.

Léčba železem

V současných terapeutických postupech hraje podávání železa zásadní roli. Doplnění zásob železa by mělo být prvním krokem v léčbě anémie u nemocných s CKD (v rámci hesla „iron first“), a teprve po jeho adekvátní substituci bychom měli zahájit podávání ESA. Při každém podávání železa je potřeba respektovat fyziologii erytropoézy a vyčkat efektu podaného železa a dále vždy zvážit benefity spojené s jeho aplikací (menší spotřeba ESA, minimalizace po-

dávání transfuzí či omezení symptomů anémie) a potenciálními riziky podání (anafylaktoidní reakce a další akutní reakce, riziko spojené s jeho dlouhodobým podáváním).

Klíčovým parametrem sledování jeho zásob je TSAT, který lépe vypovídá o zásobách železa a jeho využitelnosti, zatímco hodnota ferritinu může být značně zkreslena (jde o protein akutní fáze). Optimální zásoby a hodnoty železa jsou uvedeny v tabulce 1.

Při kalkulaci dávek železa se počítá se spotřebou 150 mg železa na vzestup Hb o 10 g. U hemodialyzovaných nemocných se jednoznačně preferuje podávání železa iv. U nemocných s CKD ND, kteří vyžadují suplementaci železem, je vhodné zvolit cestu aplikace (iv., po.) s ohledem na stupeň deficitu železa, dostupnost cévního přístupu, odpověď na předchozí léčbu železem, vedlejší účinky iv. aplikace železem a spolupráci nemocného k léčbě. U nemocných léčených peritoneální dialýzou lze železo podat perorálně, nicméně KDIGO guideliney preferují podávání železa iv. Intravenózní aplikaci železa je nutné vyloučit u pacientů s aktivní systémovou infekcí.

Některé menší studie u nemocných s CKD poukazovaly na zvýšené riziko infekčních komplikací u nemocných v predialýze, kterým se aplikovalo železo iv., nicméně jedna z posledních, větších a randomizovaných studií (FIND-CKD) tento trend neprokázala a iv. aplikace železa s vyššími cílovými hodnotami ferritinu (400–600 μ g/l) se jevila jako bezpečná při současném dosažení signifikantně vyššího Hb než při podání po. železa (20). Jiná studie (REVOKE) zaměřená primárně na posouzení rozdílu mezi iv. a po. podáváním železem na pokles GFR u nemocných s CKD stadia 3 a 4 ale naopak ukázala vyšší výskyt závažných nežádoucích příhod spojených s infekcí a hospitalizací z důvodu srdečního selhání u nemocných léčených iv. železem (21). Studií lze ale vytknout řadu problémů, např. to, že skrínováno bylo přes 5000 nemocných, ale zařazeno pouze 136 pacientů, a jen 99 z nich studii dokončilo. Dále, že řada nežádoucích příhod se vyskytla až po dlouhé době od iv. aplikace železa a nemusela tedy souviset s podanou léčbou, a dále že větší počet kardiiovaskulárních příhod byl dán častější frekvencí těchto příhod u celkově stejného počtu nemocných jako na orální formě. Nejednotné závěry obou studií tedy spíše vnesly určitou

kontroverzi do doporučení, jak u této skupiny jedinců postupovat. A tak nezbude než konstatovat, že orálně podávané železo je celkově bezpečné, ale omezeně účinné.

Značná pozornost je v posledních letech věnována vztahu mezi vysokými dávkami iv. podaného železa a mortalitou u dialyzovaných nemocných. G.R. Bailie publikoval v roce 2015 obsáhlou analýzu údajů získaných v rámci iniciativy DOPPS od 32 425 dialyzovaných pacientů z 12 zemí sledovaných po dobu 4 měsíců a dospěl k závěru, že průměrná měsíční dávka iv. železa > 300 mg/měsíc je spojena se zvýšením mortality u dialyzovaných nemocných (22). Obdobným tématem u pacientů z chronického hemodialyzačního programu (PDL) v USA se zabýval Miskulin D.C. ve své observační studii (23). U 14 078 pacientů s mediánem sledování 19 měsíců hodnotil mortalitu ve vztahu ke kumulativnímu podání iv. železa za 1, 3 a 6 měsíců léčby. Z hodnocení vyplynulo, že u incidentních pacientů v PDL iv. aplikace $\leq$ 1050 mg železa podaného během 3 měsíců či 2100 mg železa během 6 měsíců nebyla spojena s celkově zvýšenou mortalitou, kardiiovaskulární mortalitou či mortalitou z infekčních příčin. Nicméně statisticky nevýznamný trend k vzestupu úmrtí z infekčních příčin bylo možno pozorovat u pacientů v PDL, u kterých kumulativní dávka železa byla vyšší než 1050 mg ve 3 měsících či 2100 mg podaných během 6 měsíců léčby. V současnosti probíhá studie PIVOTAL (britská multicentrická studie s plánem zařadit 2028 nemocných), jejímž cílem je porovnat „pro-aktivní“ přístup k iv. aplikaci železa u hemodialyzovaných nemocných (železo podávané v dávce 400 mg/měsíc iv. trvale, přerušit jen při koncentraci ferritinu > 700 μ g/l anebo TSAT > 40 %) s „re-aktivním“ přístupem, kdy se železo iv. podává jen při poklesu ferritinu < 200 μ g/l anebo TSAT < 20 %. Primárním cílem je rozdíl mezi skupinami v celkové mortalitě a nefatálních kardiiovaskulárních příhodách (infarkt myokardu, cévní mozková příhoda a srdeční selhání vyžadující hospitalizaci).

Nové léčebné formy železa

Zajímavým nápadem je podávat nějakou formu železa do dialyzačního roztoku a využít tak koncentračního spádu mezi dialyzátem a plazmou. Gupta A. a spol. se ve své práci zabýval vlivem Fe pyrofosfát citrátu na parametry oxidačního stresu a na hladiny Hb a hepcidinu v krvi (24). Triferic byl aplikován do dialyzátu během každé

dialyzační procedury. Při tomto způsobu léčby bylo prokázáno snížení spotřeby ESA o 35 % ($p = 0,045$) a iv. železa o 48 % ($p = 0,028$). Současně nebyly zaznamenány vyšší parametry oxidačního stresu či zánětu a nebyl pozorován vzestup koncentrace hepcidinu, který byl měřen před každou následující dialýzou. Další sloučeninou, která pozitivně ovlivňuje hned dva problémy u chronicky dialyzovaných nemocných (hyperfosfatemii a nedostatek železa), je citrát železitý. Účinnost léčby citrátem železitým (FC) byla hodnocena v rámci rozsáhlé mezinárodní randomizované kontrolované studie, která byla ukončena v roce 2012 a jejíž výsledky byly předmětem sdělení Lewise a spol. (25). 441 nemocných bylo sledováno po dobu 52 týdnů; 292 pacientů bylo randomizováno k FC a 149 bylo aktivní kontrolou (sevelamer a/nebo kalcium acetát). Subjekty léčené FC potřebovaly k udržení stejných hodnot hemoglobinu méně iv. železa v porovnání se subjekty kontrolními (medián [IQR] dávky = 12,9 [1,0–28,9] vs. 26,8 [13,4–47,6] mg/týden; $p < 0,001$). Počet pacientů, kteří nepotřebovali žádné iv. železo (v %), byl u skupiny léčené FC vyšší, než u skupiny kontrolní ($p < 0,001$). Kumulativní dávky ESA v 52. týdnu byly u skupiny s FC nižší než u skupiny kontrolní (medián [IQR] dávky = 5303 [2023–9695] vs. 6954 [2664–12,375] IU/týden; $p = 0,04$). Velmi dobrý efekt na korekci anémie prokázal FC i u nemocných, kteří zatím nepodstupovali dialýzu (26). Další práce ukázaly, že podávání FC nejenže v dostatečné míře doplňuje zásoby železa a příznivě tak ovlivňuje erytropoézu, ale také představuje účinný vazač fosfátů. FC byl rovněž součástí nového vazače fosfátů s označením JTT-751, který byl testován ve studii fáze 3 u 180 japonských pacientů v PDL po dobu 52 týdnů (27). Rovněž v této studii byla prokázána účinnost preparátu na udržení fosfatemie v uspokojivém rozmezí a dále jeho příznivý dopad na spotřebu iv. podávaného železa a dávek ESA. Některé farmakoekonomické modely naznačují, že substituce železa pomocí FC může přinést významné snížení celkových nákladů na léčbu z důvodu snížení dávek ESA a redukce nákladů na standardní vazače fosfátů (28).

Léčba anémie ve specifických situacích a podávání krevních transfuzí

Zvýšenou pozornost bychom měli věnovat léčbě anémie u **seniorů**. Vzhledem k jejich pomalejší adaptaci na změny Hb a celkového

cirkulujícího krevního volumu bychom v korekci anémie měli postupovat velmi pomalu a i cílové hodnoty naší intervence by měly být o něco nižší než je tomu u mladších jedinců. Velmi důležité místo zde hraje dostatečná a včasná suplementace železem, jelikož díky stravovacím možnostem a zvyklostem má řada seniorů i absolutní deficit železa. Adekvátní zásoby železa navíc snižují agregabilitu trombocytů a významným způsobem také snižují riziko rozvoje CRIDS či CRAIDS (CRIDS – cardiorenal-iron deficiency syndrome; CRAIDS – cardiorenal-anaemia-iron deficiency syndrome), které značně přispívají ke kardiovaskulární i celkové mortalitě v této věkové kategorii. Výjimkou mohou být jedinci s těžkou formou ICHS, kteří při nižších hodnotách Hb mají stenokardie.

Pokud jde o podávání ESA a železa v graviditě a u kojících žen, je informací velmi málo. Perorální podávání železa je považováno za bezpečné a ve většině případů stačí k nutné korekci sideropenie. Iv. aplikace železa se v graviditě nedoporučuje (rozhodně ne v 1. trimestru, teoreticky možné v 2. a 3. trimestru), jelikož může vést k alergickým reakcím či k ovlivnění krevního oběhu (pokles TK), což by oboje mohlo být doprovázeno poruchou perfuze placenty. Jeho podání je tedy dobré se vyhnout. Obecně je ideální, když se těhotným a kojícím ženám nepodávají ani ESA preparáty, nicméně jednoznačně kontraindikovány nejsou a pokud benefit z jejich aplikace převáží případná rizika, lze je podat.

Specifickou skupinu pacientů představují také jedinci s CKD (či po transplantaci ledviny) a malignitou. U této populace jedinců je podávání zejména ESA preparátů považováno za velmi rizikové a měli bychom ho omezit na co nejkratší dobu (abychom omezili potřebu podávat krevní transfuze). Léčba ESA u nich je spojena s výrazně vyšším rizikem vzniku tromboembolických komplikací, ale i s možnostmi progresu nádoru a zvýšenou mortalitou. Původní představa, že ESA u těchto jedinců stimulují EpoR exprimovaný na maligních buňkách se nezdá pravděpodobná, ale zdá se, že ESA významně přispívají k neoangiogenezi nádoru stimulací endotelových progenitorových buněk. Jednoznačně se nedoporučuje, aby ESA byly podávány nemocným s CKD, kteří současně podstupují radioterapii anebo kteří jsou léčeni chemoterapií s kurativním záměrem.

Zvažovat podání ESA lze u nemocných s těžkou anémií, kde jejich malignita je v dlouhodobé remisi a u pacientů s nemyeloidními malignitami léčenými chemoterapií s paliativním záměrem. Cílové hodnoty Hb u těchto jedinců jsou doporučovány kolem 100 g/l a léčba by se nejprve měla zahájit podáním preparátů železa a teprve po dosažení jeho adekvátních zásob zvážit podání ESA.

Pokud jde o aplikaci krevních transfuzí u nemocných s CKD a na dialýze, měli bychom se jejich podávání pokud možno vyhnout. Odhaduje se, že riziko alergické reakce či teploty se může vyskytnout s frekvencí jedna reakce na 100–200 podaných transfuzí. Riziko závažnějších reakcí (hemolýza, plicní postižení způsobené podáním transfuze či anafylaxe) je sice vzácné, ale může se objevit a mít pro nemocné fatální následky. Vyloučit podávání transfuzí je především doporučováno u nemocných, kteří jsou kandidáty na transplantaci ledviny, a to z důvodu minimalizace rizika alosenzibilizace. Ukazuje se, že ani podávání de leukotizovaných krevních převodů dostatečně nesnižuje riziko senzibilizace nemocných, a že nemocní, kteří někdy dostali krevní transfuzi, mají až 4x větší riziko vývoje anti-HLA protilátek v porovnání s těmi, kteří transfundováni nebyli. Benefity z podávání transfuze by jednoznačně měly převýšit rizika spojená s jejím podáváním, a to zejména u jedinců, kde je terapie ESA neúčinná (ESA rezistence, hemoglobinopatie, onemocnění kostní dřeně) anebo kde je riziková (malignita, předchozí anamnéza CMP). Rozhodnutí o podávání transfuze u neakutních případů anémie by nemělo být vázáno na žádnou arbitrální hranici Hb, ale mělo by být závislé na objevení se symptomů anémie. Jako akceptovatelné pro podání krevní transfuze je tedy možné vnímat následující situace:

a) rychlá korekce anémie, kterou si vyžaduje stav nemocného (např. akutní krvácení se ztrátou cca 30 % krevního objemu či akutní koronární syndrom),

b) nutnost korigovat Hb před operací (nepodávat transfuzi, je-li Hb > 100 g/l, naopak indikována je při Hb < 70 g/l či < 80 g/l u jedinců starších 65 let věku),

c) symptomatický anemický syndrom u nemocných léčených ESA, kde jejich podávání není efektivní (myelodysplastický syndrom, hemoglobinopatie) a

d) symptomatický anemický syndrom u nemocných, kde je podávání ESA rizikové (malignity, stavy po cévní mozkové příhodě).

Léčbu jak ESA, tak železem není vhodné vysazovat v době akutních stavů, jako je trauma, operace (akutní i plánované), hospitalizace či nekomplikované infekce. Nevysazujeme ji ani v době jakýchkoli krvácivých komplikací, kde je potřeba nemocného přechodně transfundovat. Aplikaci železa i. v. dočasně přerušujeme u závažných infekcí, které si vyžádají hospitalizaci či dlouhodobou antibiotickou léčbu. Ukončení

léčby ESA naopak zvažujeme u nově zjištěných malignit (viz výše), kde je na místě konzultace s onkologem o vhodnosti jejího pokračování.

Souhrn

Patogeneze anémie u nemocných s CKD a na dialýze je multifaktoriální. Před zahájením léčby ESA či železem je vždy vhodné zjistit základní vyvolávající příčinu anémie a vyloučit i ty méně časté. V léčbě anémie se nadále využívají zejména ESA preparáty, ale stále více informací máme i o novějších molekulách, zejména HIF sta-

bilizátorech. Jejich výhodou je možnost podání v perorální podobě, případně i bez substituce železem, nevýhodou je obava z rizika stimulace i jiných než cílových genů (zejména genů pro angiogenezi). Při léčbě železem se za „bezpečné“ považují dávky i. v. železa menší než 300 mg podaných během jednoho měsíce, resp. ≤ 1050 mg železa podaného během 3 měsíců či ≤ 2100 mg železa podaného během 6 měsíců. K substituci železem lze použít i citrát železitý, který patří mezi účinné vazače fosfátů a přitom významně zvyšuje zásoby železa a snižuje dávky podávaného ESA.

LITERATURA

- McClellan W, Aronoff SL, Bolton WK, et al. The prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease. *Curr Med Res Opin.* 2004; 20: 1501–1510.
- Stauffer ME, Fan T. Prevalence of anemia in chronic kidney disease in the United States. *PLoS One.* 2014; 9: e84943.
- KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. *AJKD* 2006; 47(Suppl.3): S1–S146.
- KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2012; 2: 283–287.
- Singh AK, Szczec L, Tang KL, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease (CHOIR). *N Engl J Med* 2006; 355: 2085–2098.
- Drüeke 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. (CREATE study).
- Pfeffer MA, Burdman EA, Chen CH, et al. A Trial of Darbepoetin Alfa in Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease (TREAT). *N Engl J Med* 2009; 361: 2019–2032.
- Besarab A, Bollon WK, Browne JK, et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med* 1998; 27; 339(9): 584–590.
- Coyne DW, Goldsmith D, Macdougall IC. New options for the anemia of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2017; 7: 157–163.
- Fishbane S, Besarab A. Mechanism of increased mortality risk with erythropoietin treatment to higher hemoglobin targets. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007; 2: 1274–1282.
- Fishbane S, Schiller B, Locatelli F, et al. Peginesatide in patients with anemia undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 2013; 368(4): 307–319.
- Macdougall IC, Provenzano R, Sharma A, et al. Peginesatide for anemia in patients with chronic kidney disease not receiving dialysis. *N Engl J Med.* 2013; 368(4): 320–332.
- Jelkmann W. Regulation of erythropoietin production. *J Physiol* 2011; 589: 1251–1258.
- Besarab A, Chernyavskaya E, Motylev I, et al. Roxadustat (FG-4592): correction of anemia in incident dialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2016; 27: 1225–1233.
- Holdstock L, Meadowcroft AM, Maier R, et al. Four-week studies of oral hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylase inhibitor GSK1278863 for treatment of anemia. *J Am Soc Nephrol.* 2016; 27: 1234–1244.
- Pergola PE, Spinowitz BS, Hartman CS, et al. Vadadustat, a novel oral HIF stabilizer, provides effective anemia treatment in nondialysis-dependent chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2016; 90: 1115–1122.
- Macdougall I, Lentini S, Schmidt A, et al. [MON-348] Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral HIF stabilizer Molidustat in pre-dialysis patients with renal anemia. *ISN World Congress of Nephrology*, March 2015.
- Jelkmann W. The ESA scenario gets complex: from biosimilar epoetins to activin traps. *Nephrol Dial Transplant.* 2015; 30(4): 553–559.
- Vokurka M. Fyziologie a patofyziologie erythropoezy II: regulace erythropoetinu. *Aktuality v nefrologii* 2011; 17(3): 96–102.
- Macdougall IC, Bock AH, Carrera F, et al. FIND-CKD: A randomized trial of intravenous ferric carboxymaltose versus oral iron in patients with chronic kidney disease and iron deficiency anemia. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29: 2075–2084.
- Agarwal R, Kusek JW, Pappas MK. A randomized trial of intravenous and oral iron in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2015; 88: 905–914.
- Baillie GR, Larkina M, Goodkin DA, et al. Data from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study validate an association between high intravenous iron doses and mortality. *Kidney Int.* 2015; 87(1): 162–168.
- Miskulin DC, Tangri N, Bandeen-Roche K, et al. Intravenous iron exposure and mortality in patients on hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014; 9(11): 1930–1939.
- Gupta A, Lin V, Guss C, et al. Ferric pyrophosphate citrate administered via dialysate reduces erythropoiesis-stimulating agent use and maintains hemoglobin in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2015; 88(5): 1187–1194.
- Lewis JB, Sika M, Koury MJ, et al. Ferric citrate controls phosphorus and delivers iron in patients on dialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2015; 26(2): 493–503.
- Fishbane S, Block GA, Loram L, et al. Effects of Ferric Citrate in Patients with Nondialysis-Dependent CKD and Iron Deficiency Anemia. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28: 1851–1858.
- Yokoyama K, Akiba T, Fukagawa M, et al. Long-term safety and efficacy of a novel iron-containing phosphate binder, JTT-751, in patients receiving hemodialysis. *J Ren Nutr.* 2014; 24(4): 261–267.
- Mutell R, Rubin JL, Bond TC, et al. Reduced use of erythropoiesis-stimulating agents and intravenous iron with ferric citrate: a managed care cost-offset model. *Int J Nephrol Renovasc, DiS.* 2013; 6: 79–87.

Polékové poškození ledvin

Markéta Kolečková, Tomáš Tichý

Ústav klinické a molekulární patologie, Univerzita Palackého a FN Olomouc

Ledviny jsou vzhledem ke své koncentrační a eliminační schopnosti častým cílem akutního i chronického lékového poškození, přičemž mechanismy jejich nefrotoxického účinku se v závislosti na lékové skupině významně liší. Histologická verifikace procesu spolu se znalostmi farmakologické anamnézy daného pacienta jsou stále zlatým standardem pro stanovení diagnózy. Z patologického hlediska mohou být léčivý více či méně ovlivněny všechny struktury ledvinového parenchymu. Nejčastěji se setkáváme s postižením renálních tubulů a intersticia, tedy obrazem ischemické či nefrotoxické akutní tubulární nekrózy a akutní, případně chronické tubulointersticiální nefritidy, s možným přechodem až do afunkčního stadia, tzv. end-stage renal disease. S menší frekvencí výskytu existují také případy imunitně zprostředkovaných glomerulopatií, glomerulopatií z přímého poškození strukturálních buněčných elementů, vaskulitid, osmotických nefróz z aplikace hypertonických roztoků a krystalových nefropatií. Cílem našeho článku je poskytnout přehled patologie a patogeneze polékového poškození ledvin ve vztahu k jednotlivým lékovým skupinám, neboť jejich znalost spolu s preventivními opatřeními má zásadní vliv na prognózu pacienta z hlediska zachování a maximální obnovy renálních funkcí.

Klíčová slova: ledviny, renální insuficience, polékové poškození, nežádoucí účinky léčiv, histologický obraz.

Drug-induced nephropathy

The kidneys are a frequent target of both acute and chronic drug-induced injury because of their concentration and elimination function. However, mechanisms of their nephrotoxicity vary in dependence on the drug group. Histological verification, along with a history of pharmacological therapy, is still regarded as a gold standard of diagnostic process. From a pathological point of view, all the structures of the renal parenchyma may be involved. In the majority of cases the involvement of renal tubules and interstitium is observed, characterized by the image of ischemic and nephrotoxic acute tubular necrosis, acute or chronic tubulointerstitial nephritis with possible transition to end-stage renal disease. In a smaller number of cases we can identify the immune-mediated glomerulopathies, direct cell injury glomerulopathies, vascular lesions, osmotic nephrosis associated with hypertonic solution application or crystalline nephropathy. The aim of our article is to provide an overview of pathology and pathogenesis of renal impairment in relation to individual drug groups. The proper knowledge of these mechanisms together with preventive approaches is in charge of patient's prognosis in terms of renal function recovery.

Key words: kidney, renal impairment, drug-induced kidney injury, adverse drug reaction, histological features.

Úvod

Ledviny histologicky představují párovou složenou tubulózní žlázu. Základní stavební a funkční jednotkou kůry renálního parenchymu je nefron, tvořený Malpighiho ledvinovým tělískem s cévním a močovým pólem, respektive klubkem krevních cév glomerulu, pojivovou tkání mezangia, obklopeným Bowmanovým pouz-

drem a navazujícími tubuly v intersticiu, které mají několik morfologicky a funkčně odlišných úseků. Ty přecházejí do sběrných kanálků dřeně, intrarenálních vývodných cest močových, vlévajícími se do ductus papillares ledvinné pánvičky.

Mezi hlavní funkce ledvin patří kromě vylučování odpadních látek, regulačních, homeostatických a endokrinních funkcí i koncentrace

a eliminace léčiv. Metabolická inaktivace a exkrece v ledvinách probíhá prostřednictvím glomerulární filtrace, aktivní tubulární sekrece a pasivní tubulární resorpce, přičemž každý z dějů má různý vliv na biochemicky odlišné skupiny látek.

Ledviny mohou být častým cílem toxického poškození, zejména u kriticky nemocných pacientů. Uvádí se, že iatrogeně navozená nefro-

toxická je zodpovědná za 20 až 30 % akutních renálních selhání pacientů na jednotkách intenzivní péče, z nichž přibližně 6 % vyžaduje náhradu renálních funkcí (1–4). To je potom asociováno s delší dobou hospitalizace, zvýšenými náklady na léčbu, ale i zvýšenou mortalitou. Zatímco akutní poškození ledvin (AKI) je relativně častou, léčivě navozenou, komplikací, chronické poškození se vyskytuje daleko v menším počtu případů (5). Cílem našeho článku je poskytnout přehled patologie a patogeneze polékové poškození ledvin a jejich nejčastější příčiny.

Poléková nefropatie může vzniknout přímým poškozením součástí ledvinového parenchymu, tedy glomerulů, intersticia, tubulů a intraparenchymatózních cév či nepřímo ovlivněním renálního krevního průtoku. Z patologického hlediska dominuje poškození tubulů a intersticia, reprezentováno obrazem ischemické či nefrotoxické akutní tubulární nekrózy a akutní, případně chronické tubulointersticiální nefritidy s možným přechodem až do afunkčního stadia, tzv. end-stage renal disease (ESRD). S menší frekvencí výskytu jsou zastoupeny také případy imunitně zprostředkovaných glomerulopatií, glomerulopatií z přímého poškození strukturálních buněčných elementů, tedy podocytů, endotelií a buněk mezangia, dále vaskulitid, osmotických nefróz po aplikaci hypertonických roztoků a v neposlední řadě i krystalových nefropatií. Přehled patologických jednotek spolu se zástupci jednotlivých lékových skupin uvádíme v tabulce 1. Histologická verifikace spolu s farmakologickou anamnézou jsou stále zlatým standardem pro stanovení diagnózy.

Akutní a chronické poškození ledvin

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) definuje AKI zvýšením sérového kreatininu o $\geq 0,3$ mg/dl ($\geq 26,5$ μ mol/l) během 48 hodin nebo 1,5násobným vzestupem kreatininu oproti výchozí hodnotě či snížením diurézy pod 0,5 ml/kg za hodinu po dobu více než 6 hodin (6). Zahrnuje široké spektrum stavů od renální dysfunkce s mírným zvýšením sérového kreatininu až po anurické selhání ledvin vyžadující mimotělní očišťovací metody. Příčin akutního renálního selhání je celá řada. Může vzniknout na podkladě ischemického či nefrotoxického poškození ledvin (akutní tubulární nekrózy), kardiálního onemocnění

Tab. 1. Přehled léčiv indukovaných patologických jednotek v renálním parenchymu

Akutní tubulární nekróza (ATN)	
Ischemická ATN	COX inhibitory, ACE-inhibitory, blokátory angiotensinových receptorů
Nefrotoxická ATN	aminoglykosidy, amfotericin B, radiokontrastní látky, inhibitory kalcineurinu, cisplatina, ifosfamid, foskarnet, pentamidin, sulfonamidy, acyklovir, indinavir, inhibitory mTOR, statiny, fibráty
Tubulointersticiální nefritidy	5-aminosalicyláty, inhibitory protonové pumpy, penicilin, cefalosporiny, rifampicin
Glomerulopatie	
Z přímého poškození:	
<i>Podocytů</i>	interferony, bisfosfonáty, lithium, NSAID, anabolické steroidy, chlorochin a hydroxychlorochin
<i>Endotelií</i>	inhibitory angiogeneze, mitomycin-C, gemcitabin, cisplatina, oxymorfon
<i>Buněk mezangia</i>	součásti tabákového kouře
Imunitně zprostředkované:	solí zlata, penicilamin, kaptopril, NSAID, prokainamid, hydralazin, inhibitory TNF- α
Osmotická nefróza	mannitol, sacharóza, dextran, IVIG, radiokontrastní látky, hydroxyethylškrob
Krystalová nefropatie	sulfonamidy, chinolony, nitrofurantoin, indinavir, tenofovir, acyklovir, methotrexát, ciprofloxacin, acetazolamid
Vaskulopatie	inhibitory kalcineurinu

(akutní infarkt myokardu, městnavé srdeční selhání, tamponáda srdeční, kardiogenní šok, kardiorenální syndrom, chlopenní vady, infekční endokarditida), jaterního onemocnění (hepatorenální syndrom, jaterní cirhóza, hepatitidy), dále infekčního, zánětlivého (seps, diseminovaná intravaskulární koagulopatie, glomerulonefritidy, pyelonefritidy, tubulointersticiální nefritidy, vaskulitidy, hemolyticko-uremický syndrom) a nádorového onemocnění ledvin, systémového onemocnění pojiva (systémový lupus erythematosus, Sjögrenův syndrom), obstrukce vývodných cest močových. V mnoha případech jsou rovněž příčiny vzniku multifaktoriální. Mezi rizikové faktory polékové AKI patří vyšší věk, snížená hydratace, a to zejména starších jedinců v době akutního stavu, dále již existující chronické onemocnění ledvin, současné podávání více nefrotoxických léčiv či dlouhodobá a vysoce dávkovaná terapie.

Chronické onemocnění ledvin (CKD) je společností KDIGO definováno jako poškození ledvin či snížená glomerulární filtrace na méně než 60 ml/min/1,73 m² po dobu nejméně tří měsíců (7). Prevalence tohoto postižení se liší mezi evropskými státy a je věkově i rasově podmíněná. V porovnání se Spojenými státy americkými, kde je prevalence ESRD udávána okolo 11 %, je evropská populace v zastoupení 9,4 % (8, 9). Kromě možného přechodu do chronického renálního selhání, je CKD mimo jiné asociováno také s nezanedbatelným rizikem kardiovaskulárního onemocnění a mortality (10). Mezi nejčastější příčiny CKD a chronického selhání ledvin patří diabetická nefropatie, chronická

glomerulonefritida, chronická pyelonefritida, hypertenze a dlouhodobé užívání analgetik.

Akutní tubulární nekróza (ATN)

ATN jakožto nejčastější příčina AKI renálního původu je definována jako reverzibilní destrukce epitelových buněk tubulů s akutním potlačením renálních funkcí. Má tři fáze. Ve fázi iniciální, charakterizované náhlým poklesem glomerulární filtrace a zvýšením sérové urey a kreatininu bezprostředně po expozici inzultu, lze ještě zabránit progresi do druhé oligurické, rozvinuté fáze s perzistencí stavu po dobu 1 až 2 týdny. Třetí polyurická a reparativní fáze je spojena již s obnovou tubulárních funkcí a postupnou normalizací laboratorních hodnot. Dle etiologie procesu lze ATN rozdělit na ischemickou a nefrotoxickou.

Ischemická akutní tubulární nekróza

Za ischemickou ATN jsou zodpovědné hypovolemické stavy (krvácení, popáleniny, deplece tekutin gastrointestinálním traktem či ledvinami), stavy spojené se sníženým srdečním výdejem, anafylaxe a seps se systémovou vazodilatací, diseminovaná intravaskulární koagulopatie, vazokonstrikce renálních cév (cyklosporiny, amfotericin B, vazopresory bez předchozí dostatečné volumové resuscitace, hyperkalcemie) a poškození autoregulační odpovědi ledvin (inhibitory cyklooxygenázy, inhibitory angiotensin-konvertující enzym, blokátory angiotensinových receptorů). V mikroskopickém obraze při časných změnách dominuje edém intersticia, fokální či difúzní deskvamace epitelové výstelky tubulů

do lumen s jejich následnou obstrukcí, dilatace proximálních tubulů se snížením až ztrátou PAS pozitivní kartáčového lemu kubického epitelu a tvorbou hyalinních válců precipitací Tamm-Horsfalova glykoproteinu.

Nefrotoxická akutní tubulární nekróza

Nefrotoxická AKT může být vyvolána jak exogenním podáním látek (aminoglykosidy, amfotericin B, radiokontrastní látky, inhibitory kalcineurinu, cisplatina, ifosfamid, foskarnet, pentamidin, sulfonamidy, acyklovir, indinavir, inhibitory mTOR), tak endogenně v důsledku přímého toxického působení myoglobinu při rhabdomyolýze traumatického, zánětlivého či polékového původu (statiny, fibráty), hemoglobinu (postransfuzní reakce, malárie) s podílem hypotenze a snížené renální perfuze, krystalů či precipitací imunoglobulinů u pacientů s mnohočetným myelomem. Histologicky je charakterizována extenzivní nekrozou epitelu proximálních tubulů (obr. 1).

Aminoglykosidy se řadí mezi baktericidní antibiotika, která se nemetabolizují a jsou vylučována glomerulární filtrací. Aktivním transportem se dostávají do buněk proximálních tubulů, kde poškozují lysozomy či jsou vázány na kalcium senzitivizující receptory apikální membrány tubulů s následným intravitálním odumřením tkáně. Navzdory své potenciální nefrotoxicitě a ototoxicitě se užívají k léčbě těžkých gram-negativních infekcí. AKI jako komplikace léčby je zaznamenávána v 10 až 20 % případů (11, 12). Za nejvíce rizikový je z hlediska toxicity považován neomycin, méně gentamycin, tobramycin, amikacin a nejméně streptomycin. Kromě typu léčiva se mezi rizikové faktory řadí dále jejich sérová hladina, kumulativní dávka, průběh a frekvence podávání léčiva, věk pacienta, již přítomná renální porucha, porucha jaterních

funkcí s hypoalbuminemií či současné podávání léčiv s nefrotoxickým účinkem (amfotericin B, cisplatina, radiokontrastní látky).

Vankomycin je baktericidní antibiotikum, užívané k léčbě infekce methicilin rezistentním *Staphylococcus aureus*, jehož účinnost není závislá na koncentraci, nýbrž na čase. Z přibližně 50 % koluje vázán na proteiny, nemetabolizuje se a je vylučován glomerulární filtrací. Prevalence jeho nefrotoxicity kolísá mezi 6 a 30 % (13, 14).

Amfotericin B je polyenové širokospektré fungistatické až fungicidní antimykotikum. Přímoou vazbou na buňky sběrných kanálků zvyšují buněčnou permeabilitu, způsobují ztrátu natria, magnezia a potassia a v neposlední řadě vazokonstrikci vas afferens. Mezi rizikové faktory jeho nefrotoxického účinku je řazena vysoká individuální a kumulativní dávka, hypovolemie, hypokalemie, již existující porucha renálních funkcí a současné podávání ciklosporinu. Určitý stupeň renální dysfunkce bývá pozorován u více než 60 % léčených pacientů (15).

Kontrastní nefropatie, definována jako zvýšení sérového kreatininu o více než 25 % či 44 $\mu\text{mol/l}$ mezi 48 až 72 hodinami po intravenózní aplikaci radiokontrastní látky a při vyloučení ostatních možných příčin AKI, je třetí nejčastější příčinou vedoucí k selhání ledvin během hospitalizace. Po intraarteriálním podání jodové kontrastní látky se objevuje u 2 až 7 % běžné populace, avšak u rizikové populace je incidence výskytu zvýšena na 14,5 až 55 % (16). Ohroženi jsou zejména pacienti vyššího věku (nad 75 let) s poruchou renálních funkcí (chronická renální insuficience 3. a vyššího stupně), volumovou deplecí, hypertenzí, diabetem a současnou terapií jinými nefrotoxickými léčivy. V patogenezi tubulárního poškození se uplatňuje hypoxie dřeně renálního parenchymu. Nefrotoxicita může být způsobena jednak adenosinem a endotelinem zprostředkovanou vazokonstrikcí, přímým poškozením buněk tubulů a sběrných kanálků (jodové kontrastní látky) či alterací průtoku krve ledvinami hyperosmolárními kontrastními látkami (17, 18).

Inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu a blokátory angiotensinových receptorů snižují intraglomerulární tlak selektivní inhibicí angiotensinem II zprostředkovanou vazokonstrikcí eferentní arterioly. Následkem může být zvýšení sérového kreatininu až o 30 %. Pokles glomerulární filtrace je pozorován za 3 až 5 dnů po iniciálním podání léčiv a je stabilizován po 7 dnech

(12). Patologické stavy jako snížení renálního intravaskulárního volumu, dekompenzované srdeční selhání, šokový stav různého původu či bilaterální stenóza renálních arterií mohou být příčiny prerenálního AKI.

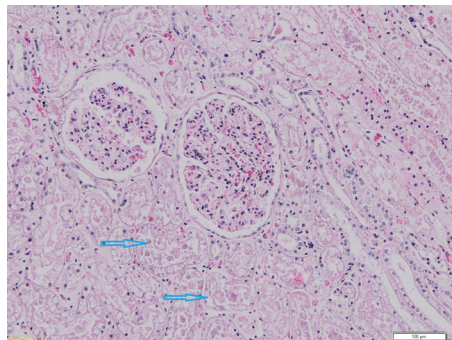
Nesteroidní antiflogistika (NSAID) včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy (COX) inhibují konverzi kyseliny arachidonové na prostaglandiny, prostacyklin a tromboxan. Mezi hlavní limitace jejich užití patří gastrointestinální a také renální nežádoucí účinky, které jsou závislé na dávce a současně terapií jinými nefrotoxickými léčivy (aminoglykosidy, ACE inhibitory, blokátory angiotensinového receptoru). Za nejrizikovější z hlediska renálního poškození je považován indomethacin, za nejméně rizikový pak aspirin (19). Poléková akutní intersticiální nefritida, minimální změny glomerulů, membranózní nefropatie či nekróza papily jsou další možné histologické obrazy jejich nefrotoxického účinku. Ačkoliv byly selektivní inhibitory COX-2 považovány za léčiva redukcí možnou orgánovou toxicitu, v literatuře byl zaznamenán jejich určitý vztah s AKI a hyperkalemií u pacientů s preexistující poruchou renálních funkcí a volumovou deplecí (20, 21).

Klinické využití inhibitorů kalcineurinu je stále limitováno jejich akutním i chronickým nefrotoxickým efektem, který se může projevit jak časně, tak i v odstupu týdnů až měsíců po zahájení léčby. Mechanismem účinku zástupců této skupiny je inhibice syntézy interleukinu 2, redukce T-lymfocytární proliferace a tvorby vazodilatačních faktorů prostacyklinu či nitrátů, aktivace renin-angiotensin-aldosteronového, endotelinového a sympatického nervového systému, čímž přispívají ke vzniku endotelové dysfunkce a orgánového poškození nejen v důsledku arteriální hypertenze. Vazokonstrikce vas afferens i efferens vede ke snížení průtoku krve ledvinami a tedy i k redukcí glomerulární filtrace. Zatímco akutní změny mohou být redukovány úpravou dávky a koncentrace v séru, chronická nefropatie je zpravidla již ireverzibilní (22, 23, 24).

Tubulointersticiální nefritidy (TIN)

Akutní TIN jsou odpovědné za 3 až 15 % léky indukovaných akutních renálních selhání. Mezi jejich příčiny jsou kromě polékové přecitlivělosti řazeny mimo jiné i různá autoimunitní a systémová onemocnění či infekce (bakteriální, virové, plísňové), případně může etiologie zůstat

Obr. 1. Akutní tubulární nekróza (ATN). Kompletní nekróza výstelky proximálních tubulů (modrá šipka)



neobjasněna (idiopatická forma). TIN vznikají následkem idiosynkratické zánětlivé reakce nezávislé na dávce. Uplatňuje se zde imunopatologická reakce IV. typu, tedy opožděný (buněčný) typ přecitlivělosti. V mikroskopickém obraze je pro léky indukované TIN potom typický zánětlivý infiltrát v oblasti intersticia a bazální membrány tubulů, který je tvořen převážně T-lymfocyty (71,7 %), dále monocyty (15,2 %) s příměsí plazmocytů, eozinofilních a neutrofilních granulocytů a histiocytárních makrofágů (25). Spolu s edematózním prosáknutím tkáně a tvorbou případných granulomů tvoří typický nále. Diagnóza akutní TIN by měla být tudíž zvažována u pacientů s klinickými známkami hypersenzitivní reakce a patřičnou farmakologickou anamnézou. V případě chybné rezoluce, tedy aktivní účasti fagocytujících makrofágů, může proces z akutní fáze přejít do obrazu fáze subakutní či chronické TIN s intersticiální fibrózou a atrofií tubulů (obr. 2). Doba mezi expozicí léčivem a rozvojem TIN se uvádí mezi 7–10 dny, avšak může být modifikována vlivem opakované expozice léčivu či určitou lékovou skupinou, jakou jsou například NSAID (26).

5-Aminosalicyláty jsou skupinou léčiv užívaných k léčbě nespecifických střevních zánětů či některých revmatických onemocnění (revmatoidní artritida, ankylozující spondylitida). Kromě idiosynkratie byla v případě jejich potenciálního nefrotoxického účinku identifikována i asociace s HLA-DRB1, tedy genetickým podkladem. Ve studii provedené na 151 pacientech léčených pro nespecifický střevní zánět bylo zjištěno, že průměrná doba mezi zahájením léčby aminosalicyláty a rozvojem renálního poškození je 3 roky, přičemž pouze 30 % případů dosáhlo plné obnovy renálních funkcí. V 10 % případů bylo třeba přistoupit k mimotělním očišťovacím metodám (27). Rozsáhlá britská epidemiologická studie pak zjistila incidenci výskytu renálního poškození okolo 0,17 na 100 případů, přičemž pouze 13 % mělo histologicky verifikovanou TIN (28).

Inhibitory protonové pumpy (PPI) neboli blokátory H⁺/K⁺ ATPázy potlačují sekreci HCl parietálními buňkami žaludeční sliznice. Zvýšením hladiny dimethylargininu a inhibicí produkce oxidu dusnatého participují prostřednictvím enzymu xantin-oxidoreduktázy na vzniku endotelové dysfunkce. Incidence akutních TIN byla ročně vyčíslena mezi 0,32 a 0,11 na 1 000 pacientů léčených PPI, kteří disponují až dvojnásobně

vyšším rizikem vzniku AKI v průběhu 120 dní od iniciálního podání. Navíc bylo prokázáno, že dlouhodobá terapie zvyšuje riziko chronického poškození ledvin, a to i bez závislosti na přítomnosti akutního stadia TIN (29, 30, 31).

Rifampicin je úzkospektré, bakteriostatické, ve vyšších dávkách baktericidní antibiotikum, používané především k léčbě tuberkulózy. V této souvislosti byly popsány případy vzniku imunitně zprostředkované hemolytické anémie, trombocytopenie, hepatitidy a akutního renálního selhání na podkladě těžké akutní TIN vyžadující dialýzu, případně i transplantační léčbu (32, 33, 34).

Peniciliny a cefalosporiny jsou asociovány s rozvojem příznaků hypersenzitivity až v 10 % případů (25, 35). Vznik akutní TIN je popisován za několik dní až týdnů od zahájení užívání těchto β -laktamových antibiotik, zejména methicilinu. Z non- β -laktamových antibiotik dominují u predisponovaných jedinců kromě výše zmíněného rifampicinu i sulfonamidy.

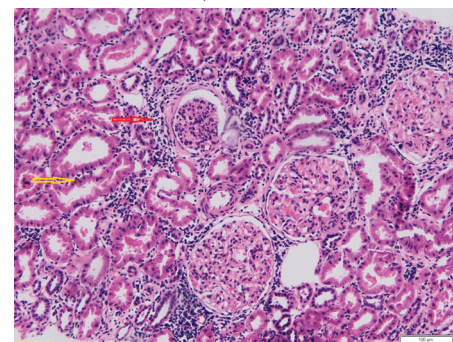
Glomerulopatie

V patogenezi léky indukované glomerulopatie hraje roli přímé poškození buněčných elementů nebo poškození struktur zprostředkované imunitní reakcí.

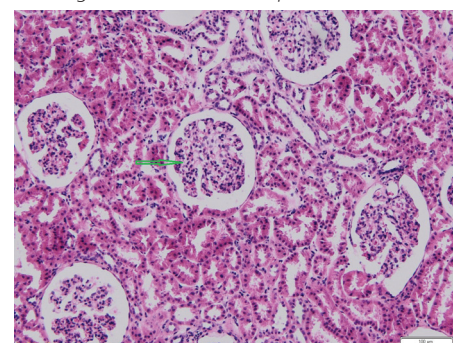
Glomerulopatie z přímého poškození buněčných elementů

V případě mechanismu přímého poškození jsou zahrnuty podocyty, endotelie a mezangální buňky, tvořící s bazální membránou filtrační bariéru ledvinového parenchymu. Histologicky se v rámci poškození podocytů můžeme setkat s obrazem minimálních změn glomerulů (obr. 3), fokální segmentální glomerulosklerózy a jejích variant. Z lékových skupin se uplatňují interferony, bisfosfonáty (pamidronát), lithium, NSAID, anabolické steroidy a antimalarika (chlorochin a hydroxychlorochin). Dysfunkce endotelií je dávaná do souvislosti s trombotickou mikroangiopatií, zapříčiněnou nadbytkem multimerů von Willebrandova faktoru při deficitu ADAMTS13 enzymu ze skupiny metaloproteináz, dále tvorbou mikroaneurysmat, glomerulární endoteliózou či lýzou mezangia. Mezi léčiva cílící na endotel jsou řazeny inhibitory angiogeneze, rozsáhle užívané nejen v protinádorové léčbě, mitomycin-C, gemcitabin, cisplatina nebo

Obr. 2. Tubulointersticiální nefritida (TIN). Lymfocytární zánětlivý infiltrát s příměsí neutrofilů v intersticiu, mírným edémem, fibrózou (červená šipka) a tubulitidou (žlutá šipka)

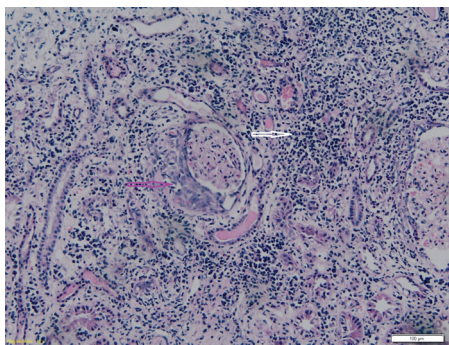


Obr. 3. Minimální změny glomerulů. Mírná mezangiální hypercelularita s lehkým zmnožením mezangiální matrix (zelená šipka)

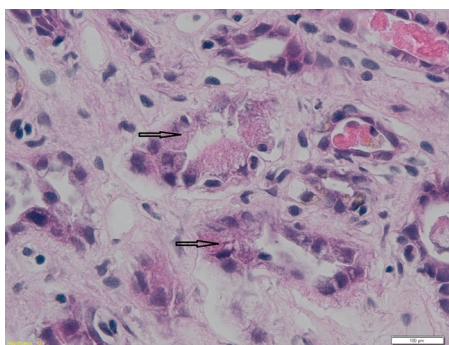


například opioidní analgetikum oxymorfon. Inhibitory vaskulárního endotelového růstového faktoru (anti-VEGF), zejména monoklonální protilátka bevacizumab, indukují odloučení endotelií, proteinurii, hypertenzi a supresi proteinu nefrinu, důležitého pro kompaktnost struktury glomerulu. Incidence nefrotoxického účinku anti-VEGF léčiv se v různých studiích liší v závislosti na současné přítomnosti predispozičních faktorů, avšak bez ohledu na dávku (36). Mitomycin-C, protinádorové antibiotikum s alkylačním účinkem, a gemcitabin, pyrimidinový antimetabolit, mají naopak nefrotoxický účinek závislý na dávce. Incidence výskytu AKI po podání mitomycinu-C je mezi 4 až 15 %, zatímco u gemcitabinu je udávána výrazně níže, a to do 2,4 % (25, 37). Alkylační cytostatikum cisplatina je široce používáno v léčbě karcinomů hlavy a krku, malobuněčného karcinomu plic, či karcinomů urogenitálního systému, u níž se incidence renální insuficience po ukončení léčby objevuje až u 15 % případů (38, 39). Při poškození mezangiálních buněk vidáme obraz tzv. idiopatické glomerulosklerózy, v jejíž patogenezi hraje významnou roli tabákový kouř spolu s hypertenzí (25).

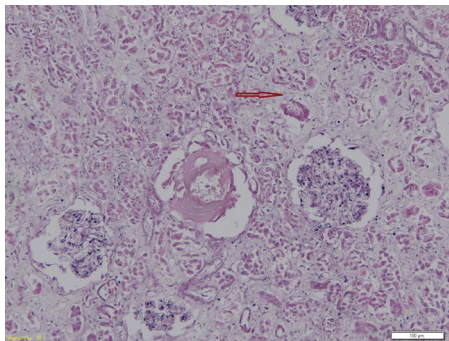
Obr. 4. Akutní nekrotizující pauciimunní glomerulonefritida se srpkami. Nekróza a celulární srpky glomerulu (fialová šipka), subakutní TIN (bílá šipka)



Obr. 5. Osmotická vakuolární dystrofie buněk proximálních tubulů. Pěnitý vzhled buněk proximálních tubulů (černá šipka)



Obr. 6. Krystalová nefropatie. Precipitace krystalů v tubulech s fibrózou intersticia (tmavě červená šipka)



Glomerulopatie zprostředkovaná imunitní reakcí

Imunitně zprostředkovaná glomerulopatie je vyvolána tvorbou protilátek proti určitým antigenním determinantům, která se klinicky manifestuje jako autoimunitní onemocnění. Řadíme sem vaskulitidy způsobené buď přímo protilátkami, imunitními komplexy či vaskulitidy vyvolané protilátkami proti komponentám cytoplazmy neutrofilů (ANCA). Dalším morfologickým projevem polékového poškození může být i membranózní nefropatie, charakterizována difúzním a globálním poškozením glomerulů s tvorbou IgG a C3 granulárních depozitů subepiteloře mezi bazální membránou a podocyty,

detekovatelných pomocí imunofluorescenčních metod či elektronového mikroskopu. Tento obraz je typický pro léčiva jakými jsou například soli zlata, penicilamin, kaptopril a NSAID. Na rozdíl od předchozí jednotky se léky indukovaná ANCA pozitivní glomerulonefritida (pauciimunitní) projevuje jako nekrotizující zánět s tvorbou srpků, avšak s absencí depozitů (obr. 4).

Osmotická nefróza

Infuze hypertonického roztoku mannitolu, sacharózy, dextranu, intravenózního imunoglobulinu, radiokontrastní látky či plazmaexpanderu hydroxyethylskrobu může mít, zvláště u pacientů s již přítomnou renální poruchou a vyššího věku, za následek osmotickou vakuolární dystrofii buněk proximálního tubulu ledvin (obr. 5). Ta je charakterizována edémem a vakuolizací cytoplazmy tubulárních buněk se zúžením až uzavřením lumen kanálků. V průběhu několika dnů od aplikace léčiva může dojít až zpravidla k akutnímu, oligurickému a reverzibilnímu selhání ledvin (12, 40, 41, 42).

Krystalová nefropatie

Polékovou krystalovou nefropatii vyvolávají v moči relativně nerozpustná léčiva jako jsou například sulfonamidová antibiotika, chinolony, nitrofurantoin, inhibitory proteáz (indinavir), inhibitory reverzní transkriptázy (tenofovir), acyklovir, methotrexát, ciprofloxacin, diuretika (acetazolamid) či protinádorová terapie (tumor lysis syndrom), a to precipitací krystalů zejména v distálních tubulech (obr. 6). Mezi rizikové faktory tvorby krystalů a renálního poškození je obecně řazena dehydratace, vysoká dávka podávaného léčiva, hodnota pH moči více než 6, přítomná metabolická porucha a současné podávání dalších preparátů s obdobným nefrotoxickým účinkem (12). Tenofovir je kromě AKI mimo jiné asociován s reverzibilním poškozením proximálních tubulů, rozvojem Fanconiho syndromu a nefrogenního diabetes insipidus.

Vaskulopatie

Cyclosporin a takrolimus jsou léčiva s imunosupresivním účinkem založeným na inhibici kalcineurinu, která výrazně zlepšila přežívání pacientů po orgánové transplantaci. Oba tyto léky mohou však v odstupu dnů až měsíců vyvolávat v ledviněném parenchymu změny na úrovni funkční i strukturální (43). Akutní změny zahrnují

obraz arteriopatie, vakuolární dystrofie tubulů a trombotické mikroangiopatie. Při postižení cévních struktur bývá histologicky v časných stádiích spatřen edém hladkých svalových buněk medie, endotelií intimy, u chronických forem pak s následnou nodulární hyalinózou medie a adventicie, intersticiální fibrózou, tubulární atrofií a mikrokalcifikacemi, globální či fokálně segmentální glomerulosklerózou. Trombotická mikroangiopatie se v ledvinách manifestuje jako přítomnost mikrotrombů z hyperagregace trombocytů v aferentní arteriole a glomerulu. Všechny výše popsané změny pak ve svém důsledku vedou k vaskulární okluzi a ischemii. V diferenciální diagnostice je nutné v korelaci s klinickými informacemi vyloučit případnou diabetickou nefropatii, jejíž odlišení může být vzhledem k podobnému obrazu poměrně obtížné.

Prevence

Prevence polékového poškození ledvin zahrnuje především pravidelné kontroly renálních funkcí. Zdůraznit je třeba sledování glomerulární filtrace před podáním léků vylučovaných převážně ledvinami s úpravou dávkování či intervalu podávání v závislosti na její aktuální hodnotě. Pokud je to možné, je doporučeno se vyvarovat současného podání více nefrotoxických léčiv či léčiv ovlivňujících renální hemodynamiku. Zvláštní pozornost je vhodné věnovat pacientům s přítomnými rizikovými faktory pro rozvoj renální insuficience.

Na základě pečlivého zvážení rizika a benefitu léčby je třeba hledat terapeutické či diagnostické postupy s minimálním možným rizikem. Pokud se nelze zcela vyhnout podání nefrotoxického léku, je potřeba minimalizovat dávku a dobu aplikace užívaného léčiva s potenciálním nefrotoxickým účinkem. Vždy je vhodné zajistit dostatečný příjem tekutin a zamezit jejich nadměrným ztrátám. V neposlední řadě je doporučeno zajistit nefroprotektivní režimová opatření. Nezbytnou podmínkou je vzdělávání lékařů o tomto typu nežádoucích účinků léků.

Závěr

Iatrogeně navozená nefrotoxická je zodpovědná za 20 až 30 % akutních poškození ledvin u kriticky nemocných pacientů. To je spojeno s delší dobou hospitalizace, zvýšenými náklady

na léčbu i zvýšenou mortalitou. Přestože polékové chronické onemocnění ledvin je méně časté, její incidence stále narůstá a je třeba se v obojí, výše zmiňované problematice patřičně orientovat. Identifikace probíhajícího patologického

procesu prostřednictvím renální biopsie spolu se znalostmi farmakologické anamnézy daného pacienta a mechanismů účinku užívaných léčiv jsou zlatým standardem pro určení etiologie a diagnózy. S uvědoměním si predisponujících

faktorů a zahájením preventivních opatření má pak tato kombinace poznatků zásadní vliv na prognózu pacienta z hlediska zachování a maximální obnovy renálních funkcí.

Podpořeno grantem LF_2017_021

LITERATURA

- Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med.* 2015; 41(8): 1411–1423.
- Uchino S. The epidemiology of acute renal failure in the world. *Curr Opin Crit Care.* 2006; 12(6): 538–543.
- Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA.* 2005; 294(7): 813–818.
- Dobručká K. Polékové poškození ledvin. *Prakt. lékař.* 2014; 10(4): 137–141.
- Tisdale JE, Miller DA. Drug induced diseases. Prevention, Detection, and Management, 2nd Edition In: *Drug-Induced Diseases of the Kidney & Fluid & Electrolyte Disorders.* 2010, American Society of Health-System Pharmacists, Inc., 853–872. ISBN: 978-58528-205-0.
- KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group.* *Kidney Int* 2012; Suppl. 2: 1–138.
- Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, et al. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what's changed and why it matters. *Kidney Int.* 2017; 92(1): 26–36.
- Mercadal L, Franck JE, Metzger M, et al. REIN Registry. Hemodiafiltration Versus Hemodialysis and Survival in Patients With ESRD: The French Renal Epidemiology and Information Network (REIN) Registry. *Am J Kidney Dis.* 2016.
- Stengel B, Couchoud C. Chronic Kidney Disease Prevalence and Treated End-Stage Renal Disease Incidence: A Complex Relationship. 2015; 68(2): 247–255.
- De Nicola L, Donfrancesco C, Minutolo R, et al. ANMCO-SIN Research Group. Prevalence and cardiovascular risk profile of chronic kidney disease in Italy: results of the 2008-12 National Health Examination Survey. *Nephrol Dial Transplant.* 2015; 30(5): 806–814.
- Croes S, Koop AH, van Gils SA, et al. Efficacy, nephrotoxicity and ototoxicity of aminoglycosides, mathematically modelled for modelling-supported therapeutic drug monitoring. *Eur J Pharm Sci.* 2012; 45(1–2): 90–100.
- Pannu N, Nadim MK. An overview of drug-induced acute kidney injury. *Crit Care Med.* 2008; 36(4 Suppl): S216–223.
- Filippone EJ, Kraft WK, Farber JL. The Nephrotoxicity of Vancomycin. *Clin Pharmacol Ther.* 2017; 102(3): 459–469.
- Hidayat LK, Hsu DI, Quist R, et al. High-dose vancomycin therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: efficacy and toxicity. *Arch Intern Med.* 2006; 166(19): 2138–2144.
- Tonin FS, Steimbach LM, Borba HH, et al. Efficacy and safety of amphotericin B formulations: a network meta-analysis and a multicriteria decision analysis. *J Pharm Pharmacol.* 2017 Aug 17. doi: 10.1111/jphp.12802. [Epub ahead of print]
- Svoboda L. Poškození ledvin kontrastní látkou. *Med. Pro Praxi* 2007; 4(10): 410–415.
- Kiss N, Hamar P. Histopathological Evaluation of Contrast-Induced Acute Kidney Injury Rodent Models. *Biomed Res Int.* 2016; 2016: 3763250. Epub 2016 Nov 16.
- Mamoulakis C, Tsarouhas K, Fragkiadoulaki I, et al. Contrast-induced nephropathy: Basic concepts, pathophysiological implications and prevention strategies. *Pharmacol Ther.* 2017 Jun 19. pii: S0163-7258(17)30157-2. doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.06.009. [Epub ahead of print].
- Whelton A. Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: physiologic foundations and clinical implications. *Am J Med.* 1999; 106(5B): 13S–24S.
- Brater DC. Anti-inflammatory agents and renal function. *Semin Arthritis Rheum.* 2002; 32(3 Suppl 1): 33–42.
- Swan SK, Rudy DW, Lasseter KC, et al. Effect of cyclooxygenase-2 inhibition on renal function in elderly persons receiving a low-salt diet. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2000; 133(1): 1–9.
- Mathis AS, Egloff G, Ghin HL. Calcineurin inhibitor sparing strategies in renal transplantation, part one: Late sparing strategies. *World J Transplant.* 2014; 4(2): 57–80.
- Tanabe K. Calcineurin inhibitors in renal transplantation: what is the best option? *Drugs.* 2003; 63(15): 1535–1548.
- Morales JM, Andres A, Rengel M, et al. Influence of cyclosporin, tacrolimus and rapamycin on renal function and arterial hypertension after renal transplantation. *ephrol Dial Transplant.* 2001; 16 Suppl 1: 121–124.
- Paueksakorn P, Fogo AB. Drug-induced nephropathies. *Histopathology.* 2017; 70(1): 94–108.
- Rossett J. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int.* 2001; 60(2): 804–817.
- Heap GA, So K, Weedon M, et al. Clinical Features and HLA Association of 5-Aminosalicylate (5-ASA)-induced Nephrotoxicity in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis.* 2016; 10(2): 149–158.
- Van Staa TP, Travis S, Leufkens HGM, et al. 5-Aminosalicylic acids and the risk of renal disease: a large British epidemiologic study. *Gastroenterology* 2004; 126: 1733–1739.
- Arif F. Nephrotoxic potential of proton pump inhibitors. *Eur J Intern Med.* 2017; 42: e16
- Antoniou T, Macdonald EM, Hollands S, et al. Proton pump inhibitors and the risk of acute kidney injury in older patients: a population-based cohort study. *CMAJ Open.* 2015; 3(2): E166–171.
- Pinheiro LC, Oliveira-Paula GH, Portella RL, et al. Omeprazole impairs vascular redox biology and causes xanthine oxidoreductase-mediated endothelial dysfunction. *Redox Biol.* 2016; 9: 134–143.
- De Vriese AS, Robbrecht DL, Vanholder RC, et al. Rifampicin-associated acute renal failure: pathophysiologic, immunologic, and clinical features. *Am J Kidney Dis.* 1998; 31(1): 108–115.
- Chiba S, Tsuchiya K, Sakashita H, et al. Rifampicin-induced acute kidney injury during the initial treatment for pulmonary tuberculosis: a case report and literature review. *Intern Med.* 2013; 52(21): 2457–2460.
- Manika K, Tasiopoulou K, Vlogiaris L, et al. Rifampicin-associated acute renal failure and hemolysis: a rather uncommon but severe complication. *Ren Fail.* 2013; 35(8): 1179–1181.
- Amsler E, Soria A. Hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics. *Rev Med Interne.* 2017 Jul 25. doi: 10.1016/j.revmed.2017.06.020. [Epub ahead of print]
- Gurevich F, Perazella MA. Renal effects of anti-angiogenesis therapy: update for the internist. *Am J Med.* 2009; 122(4): 322–328.
- Zakarija A, Bennett C. Drug-induced thrombotic microangiopathy. *Semin Thromb Hemost.* 2005; 31(6): 681–690.
- Khurana R, Deswal S, Prakash C, et al. Cisplatin Induced Renal Insufficiency Measured by Glomerular Filtration Rate with 99mTc-DTPA and by using Serum Creatinine based Formulae: A Prospective Study. *J Clin Diagn Res.* 2016; 10(12): XC05–XC07.
- Nematbakhsh M, Pezeshki Z, Eshraghi JF, et al. Cisplatin-Induced Nephrotoxicity; Protective Supplements and Gender Differences Asian Pac J Cancer Prev. 2017; 18(2): 295–314.
- Simon TP, Schuerholz T, Hüter L, et al. Impairment of renal function using hyperoncotic colloids in a two hit model of shock: a prospective randomized study. *Crit Care.* 2012; 16(1): R16.
- Nomani AZ, Nabi Z, Rashid H, et al. Osmotic nephrosis with mannitol: review article. *Ren Fail.* 2014; 36(7): 1169–1176.
- Linkermann A, Heller JO, Prókaí A, et al. The RIP1-kinase inhibitor necrostatin-1 prevents osmotic nephrosis and contrast-induced AKI in mice. *J Am Soc Nephrol.* 2013; 24(10): 1545–1557.
- Loh AH, Cohen AH. Drug-induced kidney disease--pathology and current concepts. *Ann Acad Med Singapore.* 2009; 38(3): 240–250.

Renoprotektivní účinky gliflozinů

Jan Vachek, Vladimír Tesař

Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze

Hlavní příčinou morbidit a mortality u nemocných s DM 2. typu představují kardiovaskulární choroby. Jejich pravděpodobnost dále zvyšuje přítomnost diabetického onemocnění ledvin, které se rozvíjí až u 40 % pacientů s diabetem 2. typu. Ve velké randomizované, placebem kontrolované studii EMPA-REG OUTCOME byl prokázán účinek inhibitoru sodíkoglukózového kotransportéru (SGLT-2) empagliflozinu na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu a zhoršení nefropatie, přičemž šlo o nemocné s vysokým rizikem kardiovaskulárních příhod. Nedávno byly prokázány kardio- a nefroprotektivní účinky i u kanagliflozinu. Mechanismů nefroprotektivního působení je diskutováno více, např. obnova tubuloglomerulární zpětné vazby, pokles intraglomerulární tenze, snížení krevního tlaku, příznivé ovlivnění tělesné hmotnosti nebo prevence tubulárního poškození při hyperglykemii změnami v mitochondriálních procesech. V nejbližší době lze očekávat další data ze studií v podmínkách „reálného života“ a také údaje k bezpečnosti a účinnosti jednotlivých zástupců této perspektivní lékové skupiny.

Klíčová slova: empagliflozin, kanagliflozin, diabetes mellitus, kardiovaskulární morbidita a mortalita, renoprotektivita.

Renoprotective effects of gliflozins

Cardiovascular diseases are the leading cause of morbidity and mortality in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). Their likelihood is further increased by the presence of diabetic kidney disease which develops in up to 40% of patients with T2DM. In the EMPA REG OUTCOME trial, which was a large randomized, placebo-controlled study, empagliflozin, an inhibitor of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT-2), was shown to have an effect on cardiovascular morbidity and mortality and on exacerbation of nephropathy; the study included patients with a high risk of cardiovascular events. Recently, cardio- and nephroprotective effects have also been demonstrated in canagliflozin. Several mechanisms of nephroprotective action have been suggested, e.g. restoration of tubuloglomerular feedback, decrease in intraglomerular pressure, reduction in blood pressure, positive body weight change, or prevention of hyperglycaemia-induced tubular injury by changes in mitochondrial processes. In the very near future, further data from studies in “real-life” conditions can be expected as well as data on the safety and efficacy of the individual agents in this promising drug group.

Key words: empagliflozin, canagliflozin, diabetes mellitus, cardiovascular morbidity and mortality, renoprotectivity.

I přes pokroky ve farmakoterapii diabetu a kardiovaskulárních onemocnění prevalence diabetického onemocnění ledvin (DKD) narůstá. DKD tak nyní představuje nejčastější příčinu chronického onemocnění ledvin (CKD) (1). Hlavním nástrojem účinné terapie DKD zůstává efektivní kontrola krevního tlaku a dobrá kompenzace diabetu, přičemž zásadní roli v prevenci a terapii DKD hraje farmakologická blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron. V poslední době však vývoj v terapii DKD spíše stagnoval a možnosti léčebného ovlivnění byly omezené,

takže bylo možné rozvoj DKD jen mírně zpomalit, ale nikoli ho zastavit (2). I vzhledem ke skutečnosti, že u více než 1/3 nemocných s diabetem dojde k rozvoji manifestní nefropatie, a s ohledem na dramatické zvýšení kardiovaskulární morbidit při současném rozvoji DM a CKD, je zřejmá potřeba nových terapeutických strategií zaměřených na ovlivnění kardiovaskulárního a renálního rizika (3).

Velmi perspektivní lékovou skupinou z tohoto pohledu jsou inhibitory sodíkoglukózového kotransportéru (SGLT-2), přičemž nejrobusťnější

data máme k dispozici u empagliflozinu. Jeho účinek na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu a zhoršení nefropatie byl prokázán ve velké randomizované, placebem kontrolované studii EMPA-REG OUTCOME (4), přičemž šlo o nemocné s vysokým rizikem kardiovaskulárních příhod. Nově jsou k dispozici pozitivní data i ze studie CANVAS s kanagliflozinem (5). Po podání SGLT-2 inhibitoru dojde k bloádě zpětné resorpce glukózy v oblasti proximálního tubulu a k její zvýšené renální exkreci. Tento efekt je nezávislý na inzulinu a nachází uplatnění především

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: Jan Vachek, jan.vachek@gmail.com

Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze

Kateřinská 468/30, 120 00, Praha

Cit. zkr: Klin Farmakol Farm 2018; 32(1): 20–21

Článek přijat redakcí: 30. 4. 2018

Článek přijat k publikaci: 24. 5. 2018

u nemocných s DM 2. typu, nicméně v rámci pilotních studií je využíván stále častěji jako přídatná terapie i u nemocných s DM 1. typu (6).

V obou zmiňovaných studiích byl prokázán příznivý vliv empagliflozinu a kanagliflozinu na kardiovaskulární i celkovou mortalitu u nemocných s DM 2. typu. Recentní renální data z těchto studií prokázala nefroprotektivní působení empagliflozinu i kanagliflozinu ve smyslu zpomalení progresu nefropatie nebo dokonce její stabilizace (4–6). Redukce renálního rizika byla pozorována i u nemocných s preexistující manifestní nefropatií, což může znamenat perspektivu nových terapeutických možností pro nemocné s DKD a sníženou renální funkcí a potenciálně i možnost příznivého ovlivnění renální funkce u nemocných s nediabetickým onemocněním ledvin. V analýze 11 studií fáze III s dapagliflozinem (7) bylo dokumentováno příznivé ovlivnění studovaných parametrů (albuminurie, tělesná hmotnost, vzestup hematokritu) i u nemocných v pokročilejším stadiu CKD, a to i v situaci, kdy již tato terapie neměla vliv na glykemickou kontrolu.

Přesný protektivní mechanismus studovaných molekul však není zcela přesně znám. Většina nemocných byla léčena dle platných doporučení komplexní farmakoterapií, především inhibitory systému renin-angiotenzin-aldosteron a statiny. I u těchto pacientů bylo dosaženo razantního snížení případů srdečního selhání, které často doprovází diabetes. Zdá se, že účinek terapie glifloziny nezávisí na snížení

glykemie, krevního tlaku a tělesné hmotnosti. V rámci sjezdu Americké nefrologické společnosti (American Society of Nephrology, ASN) v New Orleans (2017) byla prezentována celá řada zajímavých prací zabývajících se tématem hlavních mechanismů zodpovědných za tak výrazné snížení renálního i kardiovaskulárního rizika (5–8).

Mechanismů nefroprotektivního působení je diskutováno více, např. obnova tubuloglomerulární zpětné vazby, pokles intraglomerulární tenze, snížení krevního tlaku, příznivé ovlivnění tělesné hmotnosti nebo prevence tubulárního poškození při hyperglykémii změnami v mitochondriálních procesech (9).

V experimentálním modelu DKD (Navar et al) byla prokázána redukce renální fibrózy a záneťlivé infiltrace po podávání dapagliflozinu (9). Podobně Dekkers et al popsali snížení markerů tubulárního poškození v moči po léčbě dapagliflozinem (10). To může částečně vysvětlovat snížení rizika AKI, což bylo popsáno již v analýze dat ze studie EMPA-REG OUTCOME (4).

Více autorů z různých pracovišť (Verma et al, Ohara et al, Chung et al) zkoumalo diuretický efekt po medikamentózní inhibici SGLT-2 a vliv této terapie na složení tělesných tekutin a moči. Zdá se, že inhibice SGLT-2 oddaluje potřebu terapie kličkovými diuretiky (11–12).

Práce autorů ze San Diego (Darshi et al) se soustředila na zkoumání experimentálního modelu DKD s využitím metabolických a proteomických analýz. Dle závěrů

jejich výzkumu se zdá, že v patogenezi DKD hraje významnou roli nejen glomerulární, ale i tubulární poškození následkem hyperglykemie. Inhibice SGLT-2 pravděpodobně vede ke komplexnímu ovlivnění energetického metabolismu v tubulárních buňkách a k prevenci hyperglykemického poškození buněk proximálního tubulu (13).

Glifloziny jsou obecně dobře tolerovány. Pacient musí být upozorněn na mechanismus účinku – navození glykosurie, toto by měl sdělit každému lékaři, především pokud je prováděno vyšetření moči. Při kontrolách je třeba aktivně pátrat po výskytu urogenitálních infekcí. Terapie glifloziny se zahajuje při eGFR > 60 ml/min, v terapii empagliflozinem je možno pokračovat až do eGFR 45 ml/min.

Závěrem lze konstatovat, že ačkoli není přesný mechanismus nefroprotektivního působení empagliflozinu a kanagliflozinu dosud znám, není důvod upírat nemocným ve vysokém kardiovaskulárním a renálním riziku možnost efektivní terapie vedoucí ke snížení těchto rizik. S ohledem na působivá data ze zmíněných studií již např. kanadská diabetologická společnost doporučuje glifloziny jako preferovanou léčivou skupinu k terapii diabetu. V nejbližší době lze očekávat další data ze studií v podmínkách „reálného života“ a také údaje k bezpečnosti a účinnosti jednotlivých zástupců této perspektivní léčivé skupiny, například s ohledem na vyšší riziko amputací končetin pozorované dosud jen u kanagliflozinu.

LITERATURA

- Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report: Estimates of Diabetes and Its Burden in the United States. US Department of Health and Human Services; Atlanta, GA, USA: 2014.
- Ley SH, Hamdy O, Mohan V, Hu FB. Prevention and management of type 2 diabetes: Dietary components and nutritional strategies. *Lancet*. 2014; 383: 1999–2007. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60613–60619.
- Satirapoj B, Adler SG. Prevalence and management of diabetic nephropathy in western countries. *Kidney, Dis*. 2015; 1: 61–70. doi: 10.1159/000382028.
- Wanner C, et al. EMPA-REG renal Outcomes and CANVAS renal. *N Engl J Med* 2016; 375(4): 323–334.
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erond N, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017; 377:

- 644–657. 10. 1056/NEJMoa1611925.

6. Mondick J, Riggs M, Kaspers S, Soleymannlou N, Marquard J, Nock V. Population Pharmacokinetic- Pharmacodynamic Analysis to Characterize the Effect of Empagliflozin on Renal Glucose Threshold in Patients With Type 1 Diabetes Mellitus. *J Clin Pharmacol*. 2018 May; 58(5): 640–649. doi: 10.1002/jcph.1051. Epub 2017 Dec 18.
7. Dekkers CCJ, Wheeler DC, Sjöström CD, Stefansson BV, Cain V, Heerspink HJL. Effects of the sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and Stages 3 b–4 chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2018 Jan 23. doi: 10.1093/ndt/gfx350. [Epub ahead of print]
8. Nephrol Dial Transplant. 2018 Jan 23. doi: 10.1093/ndt/gfx350. [Epub ahead of print]
9. Briassoulis A, Al Dhaybi O, Bakris GL. SGLT2 Inhibitors and Mechanisms of Hypertension. *Curr Cardiol Rep*. 2018 Jan 19; 20(1): 1. doi: 10.1007/s11886-018-0943-5. Review.
10. Dekkers CCJ, Petrykiv S, Laverman GD, Cherney DZ, Gansevoort RT, Heerspink HJL. Effects of the SGLT-2 inhibitor dapagliflozin on glomerular and tubular injury markers. *Diabetes Obes Metab*. 2018 Mar 24. doi: 10.1111/dom.13301. [Epub ahead of print]
11. Gill A, Gray SP, Jandeleit-Dahm KA, Watson AMD. SGLT-2 Inhibition: Novel Therapeutics for Reno-and Cardioprotection in Diabetes Mellitus. *Curr Diabetes Rev*. 2018 Apr 17. doi: 10.2174/1573399814666180417121246. [Epub ahead of print]
12. Schneider MP, Hilgers KF. How to Retard Progression of Chronic Kidney Disease. *Dtsch Med Wochenschr*. 2017 Sep; 142(17): 1282–1289. doi: 10.1055/s-0042-115782. Epub 2017 Aug 29.
13. Darshi M, Van Espen B, Sharma K. Metabolomics in Diabetic Kidney Disease: Unraveling the Biochemistry of a Silent Killer. *Am J Nephrol*. 2016; 44(2): 92–103. doi: 10.1159/000447954. Epub 2016 Jul 14. Review.

Blokátory kalciového kanálu po 50 letech

Jiří Špác, Markéta Vyskočilová

II. interní klinika LF MU, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

Blokátory kalciových kanálů (BKK) byly vyvinuty v 60. letech a nyní patří mezi nejčastěji předepisované léky v léčbě kardiovaskulárních onemocnění. BKK inhibují tok iontů vápníku na buněčné membráně způsobující systémovou vazodilataci. Používají se při léčbě různých kardiovaskulárních onemocnění včetně anginy pectoris, hypertenze, srdečních arytmií a mohou být přínosné u pacientů s plicní hypertenzí a u Raynaudovy choroby. Existují tři třídy BKK: dihydropyridiny (DHP), fenylalkylaminy a deriváty benzothiazepinu. Tyto třídy se liší chemickou strukturou a vazebnými místy, což vede k rozdílným srdečním účinkům. Dlouhodobě působící DHP antagonisté vápníku jsou bezpečné u pacientů se stabilní formou ICHS a jsou spojeny s menším počtem nežádoucích příhod spojených s anginou pectoris, jako je hospitalizace pro nestabilní anginu a revaskularizační postupy. Blokátory vápníkových kanálů ne-dihydropyridinové skupiny (verapamil, diltiazem) jsou více negativně chronotropní a inotropní než dihydropyridinová podtřída, což má význam u pacientů se srdečními dysrytmiemi a u hypertrofické kardiomyopatie.

Klíčová slova: blokátory vápníkových kanálů, chronická ischemická choroba srdeční, hypertenze, hypertrofická kardiomyopatie, srdeční selhávání.

Calcium channel blockers after 50 years

Calcium channel blockers (CCBs) were initially developed in the 1960 and are now among the most frequently prescribed drugs for the treatment of cardiovascular diseases. CCBs inhibit the inward-flow of calcium ions causing systemic vasodilation. They are used in the treatment of various cardiovascular diseases including angina pectoris, hypertension, cardiac arrhythmias and may be beneficial in patients with pulmonary hypertension and Raynaud's phenomenon. There are three classes of CCBs: dihydropyridine (DHP), phenylalkylamine and benzothiazepine derivatives. These classes differ in chemical structure and binding sites resulting in differing cardiac effects. Long-acting dihydropyridine calcium antagonists are safe in patients with stable coronary artery disease and are associated with fewer angina pectoris-related events, such as hospitalization for unstable angina and revascularization procedures. Nondihydropyridine calcium channel blockers (verapamil, diltiazem) are more negatively chronotropic and inotropic than the dihydropyridine subclass, which is important for patients with cardiac dysrhythmias and hypertrophic cardiomyopathy.

Key words: calcium channel blockers, chronic ischemic heart disease, hypertension, hypertrophic cardiomyopathy, heart failure.

Úvod

Vývoj lékové skupiny blokátorů kalciového kanálu (BKK) je spojen se jménem německého fyziologa Alberta Fleckensteina. V r. 1964 zjistil, že prenylamin a verapamil mají stejný inhibiční účinek na reakci excitace-kontrakce na svalové buňce, podobný jako odstranění Ca iontů z Ringerova roztoku, které popsal v r. 1882 Sidney Ringer (1). Tyto látky nazval „kalciovými antagonisty“, jinak také blokátory kalciového kanálu (BKK) a do kardiovaskulární

terapie byly uvedeny v 70. letech nejprve v léčbě anginy pectoris a teprve v 80. letech pak do léčby arteriální hypertenze. První syntetizovaný BKK byl v r. 1960 prenylamin (později stažen z trhu pro arytmogenní účinky), následně v r. 1962 verapamil a v r. 1985 nifedipin (2). Další vývoj byl zpomalen zklamáním z některých vlastností BKK (hlavně při použití krátkodobě působícího nifedipinu) a výhradami proti používání této lékové skupiny (zvýšený výskyt malignit, horší výsledky u KV onemocnění než

ostatní antihypertenziva, častější výskyt infarktu myokardu atd.), které byly novějšími studiemi vyvráceny. Vývoj přípravků 2. generace učinil BKK jedny z nejvíce používaných přípravků hlavně při léčbě hypertenze, anginy pectoris, těhotenské gestózy, Raynaudova syndromu a prevenci vasospasmů mozkových tepen při subarachnoidálním krvácení. Některé z nich (verapamil a diltiazem) jsou využívány i v léčbě supraventrikulárních arytmií a hypertrofické kardiomyopatie.

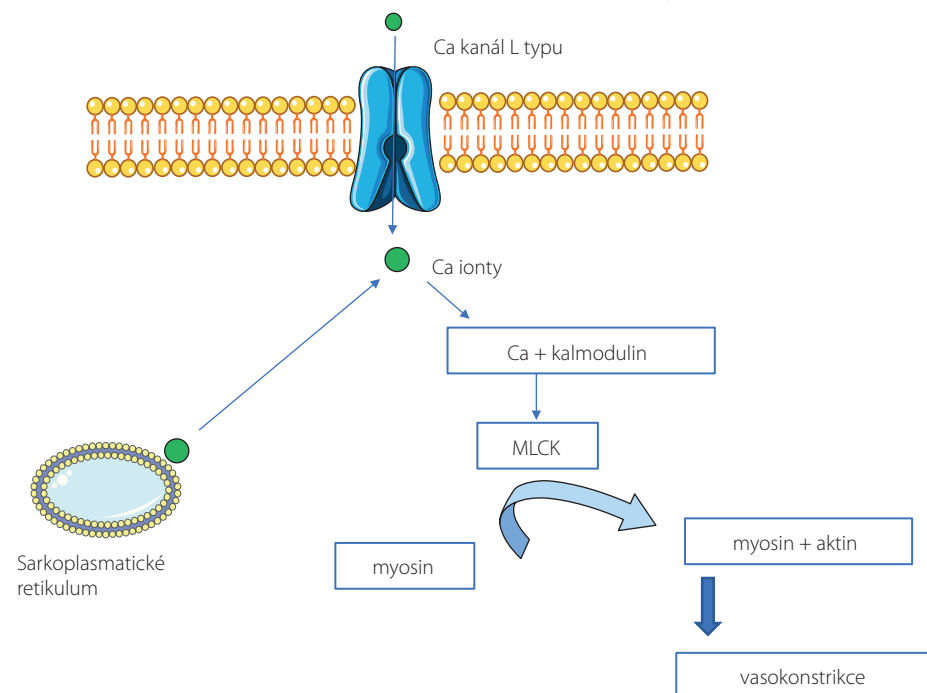
Mechanismus účinku

Ca²⁺ kanály lze klasifikovat do 6 subtypů (L-, N-, P-, Q-, R-, and T-ty) podle jejich elektrofyziologických a farmakologických vlastností a jejich lokalizace. Blokátory kalciových kanálů jsou heterogenní skupinou látek lišící se chemicky, farmakologicky i terapeuticky, které mají společný mechanismus účinku spočívající v inhibici vstupu iontů vápníku do buněk, a to bloádou kalciových kanálů typu L (long-term activation), které jsou v lidském těle dominantní a jsou typické pro hladkou svalovinu a myokard. Kanály typu T (temporary opening) se nacházejí především v pacemakerových buňkách sinoatriálního uzlu a jejich blokáda vede ke zpomalení spontánní depolarizace, kanály N jsou na synaptickém pregangliovém zakončení a jejich blokáda má sympatolytické vlastnosti. Následkem inhibice otevírání kanálu typu L dochází ke snížení koncentrace vápníku v buňkách hladké svaloviny a myokardu, tlumí se reakce aktin-myozin, čímž se snižuje i kontrakce svalových vláken jak myokardu, tak cévní stěny. To vede ke snížení energetické náročnosti kontrakce, k poklesu periferní cévní rezistence, k poklesu tlaku krve (obr. 1). Vazebná místa v oblasti kalciového kanálu jsou odlišná u různých typů kalciových blokátorů – verapamil se váže na vnitřní stranu kanálu, ostatní na vnější stranu. L kanály mají také význam pro buněčný růst a proliferaci (3).

Rozdělení a základní vlastnosti

BKK se dnes dělí podle chemické struktury, vazby na vápníkové kanály, lipofility a specifického účinku do 2 hlavních skupin – dihydropyridinové a non-dihydropyridinové – zahrnující fenylalkylaminy a benzothiazepiny a 2 generací podle údobí jejich syntézy a trvání jejich účinku (tabulka 1). Dihydropyridinové BKK působí výraznou vasodilatací relaxací hladkého svalstva inhibicí L typu kalciových kanálů, s nímž může být spojen i efekt na vyšší permeabilitu cévní stěny (souvisí s nejrozšířenějším nežádoucím účinkem v podobě otoků dolních končetin). Antiischemický účinek je způsoben snížením krevního tlaku a v menší míře koronární vasodilatací, což vede ke zvýšení koronárního průtoku, snížení kontraktility a napětí stěny levé komory a tím snižují spotřebu kyslíku myokardem. Zcela zanedbatelný je efekt na srdeční kontraktilitu a vedení. Do této skupiny patří amlodipin, barnidipin, felodipin, isradipin, lacidipin, lerca-

Obr. 1. Schéma intracelulárního mechanismu působení BKK (MLCK = myosin light chain kinase)



Tab. 1. Účinky jednotlivých skupin BKK

účinek	verapamil	diltiazem	dihydropyridiny
Periferní vasodilatace	↑	↑	↑↑
Koronární vasodilatace	↑↑	↑↑	↑↑↑
Prelod	0	0	0
Afterload	↓↓	↓↓	↓↓↓
Kontraktilita	↓↓	↓	↑↓
Srdeční frekvence	↓	↓	↑/0
AV vedení	↓↓	↓	0

Tab. 2. Hlavní skupiny a generace blokátorů kalciového kanálu:

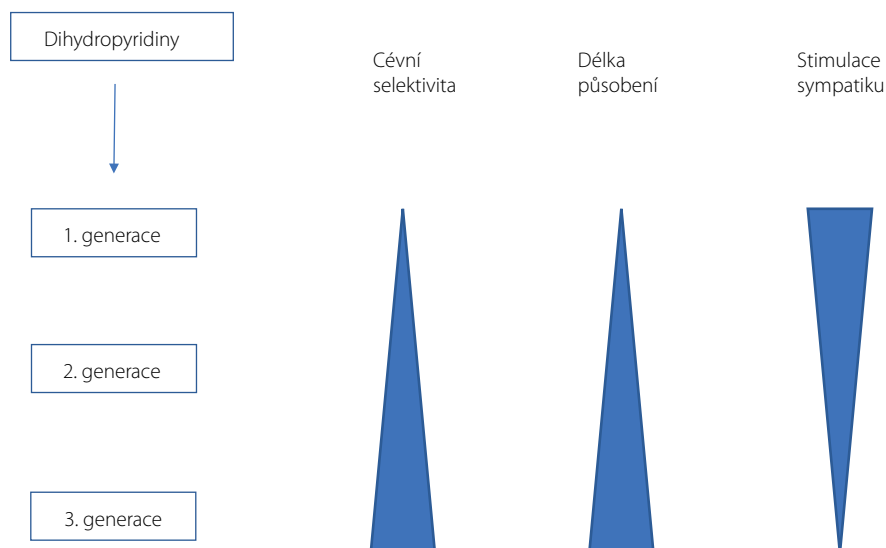
Skupina	1. generace	2. generace	3. generace
Fenylalkylaminy	Verapamil	Verapamil SR	Amlodipin
Benzothiazepiny	Diltiazem	Diltiazem retard, SR	Felodipin
Dihydropyridiny	Nifedipin	Nifedipin GITS	Lacidipin
		Nifedipin XL	Nicardipin
		Barnidipin	Lercainidipin
		Isradipin SRO	
		Nilvadipin	
		Nimodipin	
		Nisoldipin	
		Nitrendipin	
		Pranidipin	
		Clevidipin	

pin, nifedipin, nimodipin, nisoldipin, nitrendipin, nilvadipin. **Non-dihydropyridinové BKK** (fenylalkylaminy – verapamil, galopamil, tiapamil a benzothiazepiny – diltiazem) mají menší vazodilatační účinek (efekt na cévní stěnu je relativně malý) a díky vazbě na kardiomyocyty převládá negativně inotropní účinek, dále efekt na zpomalení tvorby vzruchu v sinusovém uzlu (negativně chronotropní) a na vedení vzruchu

(negativně dromotropní) vedoucí ke snížení tepové frekvence. Benzothiazepiny stojí svým účinkem blíže k verapamilu než k nifedipinu (tabulka 1).

BKK můžeme též dělit na první a druhou generaci (prvá generace – nifedipin, verapamil a diltiazem bez retardace) (tabulka 2). Dihydropyridinové BKK 1. generace mají velmi silný vasodilatační účinek vedoucí k reflexní aktivaci sympatického nervového systému s ta-

Obr. 2. Rozdělení a vlastnosti dihydropyridinových BKK



chykardií, rizikem arytmií a steal fenoménem na koronárním řečišti, kdy je krev odváděna z nedostatečně zásobených oblastí do okolních tepen schopných dilatace a v současné době se již téměř nepoužívají (4).

Preparáty 2. generace mají dlouhý biologický poločas, v současnosti jsou však k dispozici i preparáty nifedipinu, verapamilu a diltiazemu s protražovaným účinkem. Někteří autoři dříve vydělovali ještě jako 3. generaci BKK s velmi pomalým nástupem a odezníváním účinku, vysokou biologickou dostupností a vaskulární selektivitou, lépe předvídatelnou účinností a přetrváváním účinku i po 24 hodinách. Řadili sem především amlodipin (zahrnuje více než 70 % trhu), lacidipin a felodipin. Zvláště dlouhodobý účinek amlodipinu přesahující 24 hodin je výhodný při náhodném opomenutí a jednodenním vynechání medikace, protože přetrvává ještě i po většinu druhého dne. Některé novější přípravky jsou zařazovány do tzv. 4. generace – např. cilnidipin – kromě blokády L kanálů působí i na N kanály (přípravky jsou dostupné jen v Japonsku a některých dalších zemích Asie).

Kromě svých hemodynamických účinků mají tyto látky také antiaterogenní účinky. Byla s nimi provedena celá řada studií, která k hodnocení antiaterogenního účinku převážně používala ultrazvukové měření tloušťky intimy-medie (MT) karotid, v menší míře potom kvantitativní angiografii. Sonografické studie prokázaly příznivý vliv verapamilu (studie VHAS) i řady dihydropyridinů (studie ELSA s lacidipinem, studie IMT-Insight s nifedipinem GITS, studie PREVENT

s amlodipinem) s částečnou regresí známek aterosklerózy (5).

Použití BKK v léčbě ICHS

BKK patří dnes již ke standardní farmakoterapii ischemické choroby srdeční (ICHS). Základem jejich účinku je dilatace koronárních tepen, prevence spasmů a rozvoj kolaterál, snížení spotřeby kyslíku v myokardu (v důsledku poklesu tlaku, dotížení a stažlivosti), redistribuce krve do ischemických oblastí, přímý antiischemický účinek i ovlivnění apoptózy. Druhá skupina – léky typu diltiazemu a verapamilu ještě snižují tepovou frekvenci i její odpověď na zátěž.

K profylaxi ischemie jsou u nás registrovány z dihydropyridinových BKK amlodipin a felodipin ve formě s prodlouženým účinkem, z non-dihydropyridinových BKK pak verapamil a diltiazem, optimálně opět ve formě s řízeným uvolňováním. Nejdelší zkušenosti jsou s použitím bradykardizujících BKK typu verapamilu, který byl testován již před více jak dvaceti lety a to ve studiích DAVIT I a II, kde neovlivňoval mortalitu nemocných s anginou pectoris. Jen při analýze podskupin byla statisticky významně nižší mortalita u nemocných bez známek srdečního selhání (7,7 % vs. 11,8 %, $p = 0,02$). Retardované formy bradykardizujících BKK mohou být využívány jako alternativa beta blokátorů (BB) k léčbě anginózního syndromu, zvláště u nemocných, kde nemůžeme z důvodů kontraindikace použít BB. Dnes jsou z této indikace vytlačovány ivabradinem v kombinaci léčbě s dalšími antianginózními léky. Jsou také dpo-

ručovány u tzv. „syndromu X“, tj. u stenokardií při angiograficky normálních věnčitých tepnách s podílem vasospasmů.

BKK první generace dihydropyridinového typu s krátkodobým účinkem jsou kontraindikovány k léčbě ischemie myokardu. V současné době se doporučují k léčbě ischemie pouze BKK 2. event. 3. generace. Jejich pomalý nástup účinku s dlouhým trváním vysvětluje, proč nevyvolávají reflexní tachykardii. Nejsou důkazy o tom, že by léčba těmito preparáty zlepšovala prognózu, snad s výjimkou verapamilu, u nemocných po infarktu myokardu (IM) s dobrou funkcí levé komory a diltiazemu u nemocných po netransmurálním IM, kdy mají účinek podobný jako beta blokátory (6). Všechny přípravky dihydropyridinů vyšší generace zvyšují toleranci námahy, snižují četnost anginy pectoris a spotřebu pohotovostních nitrátů. Amlodipin u nemocných s normálním krevním tlakem a chronickou ICHS snížil výskyt kardiovaskulárních příhod v průběhu 24 měsíců sledování (studie CAMELOT) (7) a sekundárně preventivní studie PREVENT v r. 1997 ukázala zpomalení progresu aterosklerózy u normotenzních jedinců s ICHS (8). U většiny nemocných se používají v kombinaci s BB a nitráty.

Použití BKK u nemocných se srdečním selháním

Verapamil, diltiazem ani nifedipin (dihydropyridiny 1. generace) do léčby srdečního selhání podmíněné snížením ejekční frakce levé komory (SSrEF) nepatří a jsou v této indikaci kontraindikovány. Negativně inotropní efekt řady z nich (diltiazem, verapamil) spojený s neuroendokrinní aktivací (jako odpověď na vasodilataci) vede nepříznivým účinkem k potencionálnímu zhoršení srdeční slabosti.

BKK 2. generace lze použít u SSrEF, pokud je pro jejich podání další indikace (např. hypertenze), nepatří však v žádném případě k lékům, o nichž by se u jednostranné srdeční nedostatečnosti dal očekávat podstatnější pozitivní efekt s ovlivněním mortality. Felodipin ve studii V-HeFT III, který byl podáván v retardované formě pacientům ve třídě NYHA II–IV, s průměrnou ejekční frakcí LK 30 %, v kombinaci se standardní terapií, signifikantně snížil krevní tlak, neovlivnil mortalitu ani četnost hospitalizací, zabránil však zhoršení fyzické výkonnosti a kvality života (9). Stejně tak amlodipin ve studii PRAISE

(Prospective Randomized Amlodipin Survival Evaluation) prokázal neutrální výsledky, proto můžeme tyto dva BKK II. generace použít k léčbě anginy pectoris či hypertenze i u nemocných s chronickým srdečním selháním.

U nemocných s nesystolickým srdečním selháním (SSpEF) se BKK používají jako antihipertenziva velmi často, nicméně důkazy o jejich dlouhodobé účinnosti jsou malé. Malá studie před mnoha lety ukázala při použití verapamilu zlepšení příznaků a zvýšení zátěžové kapacity (10).

BKK v léčbě hypertenze

Blokátory kalciových kanálů jsou zařazeny mezi 5 základních tříd antihipertenziv. Mají převážně vazodilatační účinek. Jejich indikace je především u izolované systolické hypertenze starších osob, současné anginy pectoris, hypertrofie levé komory, ischemické choroby cév dolních končetin. BKK 2. a 3. generace lze užít i při léčbě hypertenze v těhotenství. Jejich užití u hypertenze je výhodné pro jejich neutrální metabolický efekt u prediabetických stavů a diabetiků. Neovlivňují sodíkovou a vodní rovnováhu, nepůsobí bronchokonstrikci, nezpůsobují ortostatickou hypotenzi, vedou k regresii hypertrofie levé komory srdeční, příznivě ovlivňují průtok krve ledvinou a periferním cévním řečištěm, neovlivňují plazmatickou reninovou aktivitu, snižují centrální krevní tlak.

První důkazy o prospěšnosti léčby hypertenze s použitím BKK přinesla studie Syst-Eur, která prokázala u pacientů ≥ 60 roků s izolovanou systolickou hypertenzí pokles výskytu cévních mozkových příhod o 42 %, pokles kardiiovaskulární mortality o 27 % a celkové úmrtnosti o 14 % (statisticky nesignifikantní) při léčbě nitrendipinem ve srovnání s placebem. Další 3 studie (STOP Hypertension 2 – isradipin, felodipin, NORDIL – retardovaný diltiazem a INSIGHT – nifedipin GITS) prokázaly stejnou účinnost dlouhodobě působících BKK v léčbě hypertenze jako diuretika nebo beta-blokátory a příznivý efekt nejen na snížení TK, ale i na kardiiovaskulární morbiditu a mortalitu. Studie ALLHAT prokázala dobrou účinnost léčby hypertenze dihydropyridinovým BKK amlodipinem. Na základě výsledků těchto 3 studií, zahrnujících 23 830 hypertoniků se prokázalo, že dnes máme spolehlivě doloženou účinnost v léčbě hypertenze pro následující dlouhodobě

působící blokátory kalciových kanálů: amlodipin, isradipin, felodipin, retardovaný diltiazem, nifedipin GITS a nitrendipin. Podobné účinky lze očekávat i od celé třídy BKK a proto jsou zásadní součástí kombinovaných antihipertenzních přípravků společně s ACE inhibitory (11). Obě lékové skupiny snižují krevní tlak vyvoláním vazodilatace a nepřímým natriuretickým účinkem, ale mechanismy, kterými je toto způsobeno, jsou odlišné a jsou vzájemně se doplňující. Zatímco ACE inhibitory jsou účinné u nemocných s vyšší hladinou reninu, BKK jsou účinnější u nemocných s nízkou hladinou reninu, a proto jejich kombinace pokrývá široké spektrum nemocných s hypertenzí. ACE inhibitory ruší stimulační vliv kalciových antagonistů na renin-angiotensinogenový a sympatický nervový systém. Clevidipin nebo nitrendipin se používá pro i.v. léčbu hypertenzní krize nebo peroperačně při hypertenzních reakcích (12).

BKK v léčbě arytmií

BKK jsou označovány jako antiarytmika IV. třídy. K léčbě arytmií je indikován verapamil, který snižuje rychlost spontánní depolarizace v buňkách sinusového a AV uzlu a zpomaluje vedení ze síní na komory. U supraventrikulárních tachykardií s AV reentry mechanismem (AVNRT – AV nodální reentry tachykardie) je indikován v nitrožilním podání k verzi na sinusový rytmus. Léčebná účinnost verapamilu dosahuje až 70 %, účinek se dostavuje za několik minut po i.v. podání. V současnosti je verapamil vytlačován v této indikaci adenosinem, který má vyšší účinnost, kratší poločas a výhodnější bezpečnostní profil. Od profylaktického podávání BKK – verapamilu (buď dlouhodobě nebo v podobě pohotovostního podání tablety) se v prevenci vzniku paroxysmálních supraventrikulárních arytmií ustoupilo v důsledku možnosti trvalejší léčby pomocí katetrizačních ablačních technik. U fibrilace síní vede podávání verapamilu nebo diltiazemu většinou jen ke zpomalení komorové odpovědi. Jsou kontraindikovány u Wolfova-Parkinsonova-Whiteova syndromu. V 70. a 80. letech minulého století se verapamil zkoušel u nemocných v prevenci fibrilací nebo flutteru síní, studie VERAPAF s verapamilem ukázala jeho účinnost v prevenci recidiv fibrilace síní po elektrické verzi (13). Nicméně dnes je profylaktické podávání v této indikaci méně rozšířeno.

BKK v léčbě hypertrofické kardiomyopatie

V léčbě hypertrofické kardiomyopatie jsou v rámci farmakoterapie doporučovány vyšší dávky verapamilu (3×120 mg) nebo diltiazemu (2×180 mg), které mají negativně inotropní účinek a vedou ke snížení kontrakce hypertrofického srdečního svalu a snížení obstrukce. Hlavně se využívají v léčbě hypertrofické kardiomyopatie bez obstrukce výtokového traktu.

Další indikace BKK

Terapie vysokými dávkami BKK je používána také u plicní arteriální hypertenze, podmínkou je ale zachovaná vasoreaktivita – tj. schopnost dostatečné odpovědi plicních tepen při vazodilatačním podnětu hodnoceném pravostranou srdeční katetrizací. Tento nálezný se vyskytuje u cca 10 % nemocných a dlouhodobé příznivé odpovědi se dosáhne asi u 1/2 nemocných. Používá se nejčastěji diltiazem do cílové dávky 240–720 mg nebo amlodipin do dávky více než 20 mg. Léčba BKK nesmí být náhle přerušena pro nebezpečí „rebound“ fenoménu.

Další používanou indikací je Raynaudův fenomén, kde použití vyšších dávek dihydropyridinových BKK vede ke snížení četnosti, doby trvání a závažnosti záchvatů ischemie.

Nimodipin je určen k prevenci vasospasmu u subarachnoideálního krvácení.

Vedlejší účinky BKK

Vzhledem k vazodilatačnímu působení lze nalézt při léčbě dihydropyridinovými BKK bolesti hlavy, únavu, epizody zčervenání – vyskytují se nanejvýše v 10–20 %. Časté jsou otoky dolních končetin, které souvisí s redistribucí tekutiny z cév do intersticia. Někdy jsou nesprávně považovány za projev srdečního selhávání. Mají souvislost s vazodilatací, která je příčinou zvýšení tlaku přenášeného do kapilárního řečiště. Zlepšení lze dosáhnout při kombinaci s ACEI nebo sartany, které vyvolává postkapilární vazodilataci vedoucí ke zlepšení žilního toku a zmírňuje nežádoucí účinky spojené s podáváním dihydropyridinových BKK.

U krátkodobých dihydropyridinů se objevuje reflexní tachykardie s bušením srdce, naproti tomu diltiazem a verapamil vedou ke zpomalení srdeční frekvence a prodloužení a-v vedení. Vliv na tvorbu vzruchu a zpomalení vedení vylučuje podávání verapamilu

a diltiazemu u sick sinus syndromu a při AV blokáдах II. a III. stupně. Při podávání kombinace verapamilu či diltiazemu s beta-blokátory hrozí nebezpečí bradykardie a srdečního selhání. Oba přípravky jsou poměrně silnými inhibitory izoenzymu CYP3A4, který metabolizuje řadu často používaných léků (např. simvastatin, atorvastatin, sildenafil, řadu psychofarmak a jiné), a membránového trans-

portního glykoproteinu P (P-gp). Výsledkem může být zvýšení hladin některých statinů (zvl. simvastatinu, makrolidových antibiotik, amiodaronu, steroidních hormonů a některých cytostatik). Při kombinaci verapamilu s digoxinem, který je substrátem transportního proteinu P-gp, je vhodné kontrolovat plazmatickou koncentraci digoxinu a redukovat jeho dávku. Verapamil u starších osob

vyvolává časté gastrointestinální potíže typu úporné zácpy (asi u 20–25 % léčených), nauzeu a dyspepsie. Toxické předávkování BKK vede k život ohrožujícím komplikacím zahrnující bradykardii, hypotenzi, metabolickou acidózu, hyperglykémii, plicní edém a šokový stav.

*Podpořeno projektem
MUNI/A/1221/2017.*

LITERATURA:

1. Ringer S. Regarding the action of hydrate of soda, hydrate of ammonia, and hydrate of potash on the ventricle of the frog's heart. *J Physiol.* 1882; 3: 195–202.
2. Kroneberg HG. In memoriam Albrecht Fleckenstein. *Cardiovasc Drug Rev* 1992; 10(1): 1–2.
3. Abernethy DR, Schwartz JB. Calcium-antagonist drugs. *New Engl. J. Med.* 1999; 341.
4. Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Nifedipine: dose related increase in mortality in 1447-1457 patients with coronary disease. *Circulation* 1995; 2: 1326–1331.
5. Zanchetti A, Bond MG, Henning M, et al. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: Principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double blind, long term trial. *Circulation* 2002; 106: 2422–2427.
6. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, et al. IN-

- VEST Investigators. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003; 290: 2805–2816.
7. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2217–2225.
8. Pitt B, Byington RP, Furberg CD, et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. *Circulation* 2000; (102): 1503.
9. Cohn JN, Ziesche S, Smith R, et al. Effect of calcium antagonist felodipin as supplementary vasodilator therapy in patients with chronic heart failure treated with enalapril (V-HEFT

- III). *Circulation* 1997; 96: 856–863.
10. Setaro JF, Zaret BL, Schulman DS, Black HR, Soufer R. Usefulness of verapamil for congestive heart failure associated with abnormal left ventricular diastolic filling and normal left ventricular systolic performance. *Am J Cardiol* 1990; 66: 981–986.
11. Kaplan NM. Low-dose combination therapy: the rationalization for an ACE inhibitor and a calcium channel blocker in higher risk patients. *Am J Hypertens* 2001; 14: 85–115.
12. Peacock F, Varon J, Ebrahimi R, Dunbar L, et al. Clevidipine for Severe Hypertension in Acute Heart Failure: A VELOCITY Trial Analysis. *Congest Heart Fail.* 2010; 16: 55–59.
13. De Simone A, De Paquale M, De Matteis C, et al. Verapamil Plus Antiarrhythmic drugs Reduce Atrial Fibrillation recurrences after an electrical cardioversion (VEPARAF Study). *Eur Heart J* 2003; 24: 1425–1429.

Metformin: stará látka – nové indikace

Eva Račická

Diabetologická a interní ambulance Ostrava

Rok 2017 byl rokem 60. výročí prvního klinického použití metforminu v léčbě diabetu. Za dobu svého používání prokázal schopnost ovlivňovat inzulinovou rezistenci a snižovat hyperglykemii, aniž docházelo k váhovému nárůstu a zvýšení rizika hypoglykemie, jeho dlouhodobý kardiovaskulární benefit byl identifikován v UK Prospective Diabetes Study v roce 1998, což vedlo k jeho postavení léku 1. volby v léčbě diabetes mellitus 2. typu, kde stále přetrvává. V roce 2016 došlo k významné změně v SPC metforminu. FDA i EMA povolily léčbu metforminem i u osob s mírným a středně závažným poškozením ledvinové funkce s definicí vhodných dávek a kontraindikací jeho použití. Metformin byl také testován v léčbě diabetes mellitus 1. typu, byla získána příznivá data o jeho vlivu na prevenci vývoje diabetu ve studii DPP/DPPOS a je také indikován v léčbě gestačního diabetu.

Klíčová slova: metformin, diabetes mellitus 2. typu, diabetes mellitus 1. typu, prevence diabetu, gestační diabetes.

Metformin: an old substance – new indications

Year 2017 is the year of 60th anniversary of first clinical use of metformin for diabetes. During the era of its use metformin has proved ability to counter insulin resistance and decrease hyperglycaemia without weight gain and increased risk of hypoglycaemia, its long-term cardiovascular benefit was identified by the UK Prospective Diabetes Study in 1998 and resulted in placement of metformin as initial therapy to manage hyperglycaemia in type 2. diabetes. In 2016 FDA and EMA changed the labelling of all metformin-containing medication for use with mild and moderate impairment in kidney function with definition of appropriate doses and contraindications. Metformin has been also tested in therapy of diabetes type 1. There has been given convenient date on prevention or delay of diabetes with metformin from DPP/DPPOS study and metformin is also used in gestational diabetes.

Key words: metformin, diabetes mellitus type 2, diabetes mellitus type 1, prevention of diabetes, gestational diabetes.

Úvod

V roce 2017 uplynulo 60 let od prvního klinického použití metforminu pro diabetes. Od malých, skromných začátků a navzdory poněkud pestré historii je v současné době doporučován jako perorální antidiabetikum první volby ve většině, ne-li ve všech doporučeních pro léčbu diabetu mellitus 2. typu (DM2T). Dle statistik z USA byl počet předpisů metforminu 51,6 milionů v roce 2008, ale již 61,6 milionu v roce 2012 (1), ve Velké Británii byl předepsán pro 83,6 % osob s DM2T v roce 2013 (2). Dle statistik VZP při identifikaci všech osob, které měly v letech 2002–2006 a 2010–2014 předpis jakékoliv antidiabetické

terapie, byl vyhodnocen počet osob léčených metforminem a byl vyjádřen v procentech ze všech, kteří v daném roce měli předepsanou jakoukoliv antidiabetickou léčbu ze skupiny A10. Preskripce metforminu v ČR dle záznamů VZP, u které v roce 2014 bylo pojištěno 63 % populace ČR, lineárně stoupá ze 43 % na 77 %, tento vývoj se současně sníženou preskripcí léků ze skupiny sulfonylurey (pokles ze 65 % na 37 %) je potvrzením implementace doporučených postupů do praxe a důkazem vysoké kvality péče o pacienty s DM2T v ČR (3). Od kvalitní farmakologické léčby diabetologové a i pacienti s DM2T očekávají nejen účinnou redukci hladiny glykemie, ale také

jednoduchou, nejlépe 1× denně podanou léčbu, bez krátkodobých či dlouhodobých vedlejších účinků, která nepřivodí riziko hypoglykemie, nepovede k váhovému nárůstu. Ideálně by také měla být adresná ke známým patofyziologickým poruchám DM2T a měla by mít přidanou hodnotu ve snížení dalších ne-glykemických rizikových faktorů a snížení incidence mikrovaskulárních a makrovaskulárních komplikací diabetu.

Jak tedy může metformin splňovat všechny tyto požadavky? Jak se vyvíjející poznatky odrážejí v jeho indikacích v léčbě DM2T? Lze ho použít také v léčbě diabetes mellitus 1. typu či zda ho lze použít v léčbě gestačního diabetu

či má své místo i v prevenci diabetes mellitus? Na to snaží odpovědět velmi bohatá současná literatura, která ne vždy ve všech otázkách dává jasnou odpověď.

Metformin a diabetes mellitus 2. typu

Metformin je lék, který pochází z rostliny *Galega officinalis* (jestřábina lékařská), která obsahuje derivát guanidinu galegin, který se již od středověku užíval k léčbě s diabetem spojených symptomů, oficiálně již v roce 1772. Guanidin byl posléze nahrazen syntetickými deriváty – biguanidy, z nichž je v současné době v léčbě diabetes mellitus široce využíván metformin. (N,N-dimethylbiguanid), který je z biguanidů nejsilnější a zároveň nejbezpečnější a který byl zásluhou francouzského lékaře Jean Sterna uvedený do praxe v roce 1957 pro léčbu DM2T s názvem „glucophage“ – tedy jedlík glukózy (4). Ačkoliv metformin stojí stále na prvním místě v hierarchii antidiabetik, zůstává mnoho otázek ohledně jeho mechanismu působení, které je komplexní, nezodpovězeno, ale lze konstatovat, že poznatky o působení metforminu za posledních 10 let se rozšířily. Fyziologicky působí metformin přímo či nepřímo na játra na snížení produkce glukózy a také působí na střevo, kde zvyšuje utilizaci glukózy, nárůst GLP-1 (glucagon-like peptide-1) a mění střevní mikrobiom. Na molekulární úrovni metformin inhibuje mitochondriální dýchací řetězec v játrech, což vede k aktivaci AMPK (AMP-activated protein kinase), zvyšuje citlivost na inzulin cestou účinku na metabolismus tuků, snižuje cAMP, a tak snižuje expresi enzymů glukoneogeneze (5). V léčbě DM2T je prokázána jeho účinnost na snížení glykemie s obvyklým snížením HbA_{1c} o 10–15 mmol/mol (6). Účinnost léku je závislá na dávce, jak prokázal Garber et al (7), kdy minimální účinná dávka je 500 mg a maximální je 2000 mg/den. Dávka vyšší, například 2500 mg, již nevedla k většímu rozdílu v hladině glykemie na lačno a HbA_{1c} v porovnání s denní dávkou 2000 mg. Dávka 500 mg vedla ke snížení HbA_{1c} o 0,8 mmol/mol a glykemie na lačno (FBG) o 1,1 mmol/l, dávka 2000 mg snížila HbA_{1c} o 21,9 mmol/mol a FBG o 4,3 mmol/l. Existují různé přípravky léku, s rychlým uvolněním, v dávkách 500–850–1000 mg, které je k minimalizaci vedlejších účinků ze strany GITu (průjem, nauzea a/nebo břišní dyskomfort) nutno podávat zpočátku v nízké dávce, typicky 500 mg 1x až 2x denně, s postupným zvýšením

dávky (např. po týdnu k maximálně tolerované dávce až na 2000 mg/den, podáním 2x 1000 mg. Protože takto vyrobené preparáty vyžadují podání 2x–3x denně, snižují pacientovu complianci, proto již delší dobu na trhu je dostupný metformin XR-forma s pomalým uvolňováním, která je dostupná v dávce 500–750–1000 mg, dochází k pomalejší absorpci v horní části GI traktu, což snižuje závažnost vedlejších účinků v GIT, snižuje i frekvenci podání na 1x denně (8). Také u XR formy má být léčba zahájena malou dávkou (500 nebo 750 mg) pro snížení riziko GI obtíží. U XR formy je dle SPC doporučeno postupovat následovně: „Zvyšování dávky by mělo být prováděno v dávkových intervalech 500 mg každých 10–15 dní, až do maximální dávky 2000 mg jednou denně večer při jídle. V případě, že kontrola glykemie není dosažena při podání dávky 2000 mg metforminu s prodlouženým uvolňováním jednou denně, mělo by být zváženo podání dávky 1000 mg metforminu s prodlouženým uvolňováním dvakrát denně, obě dávky by měly být podány spolu s jídlem. Pokud není ani po tomto opatření dosaženo správné kontroly glykemie, pacienti by měli být převedeni na standardní tablety metforminu s maximální dávkou 3000 mg denně.“ (22).

Ve studiích s přímým srovnáním byl metformin stejně účinný jako sulfonylurea, thiazolidinediony a také agonisté GLP-1 receptorů a více účinný než inhibitory DPP-4 (9). Využití metforminu v kombinaci s ostatními perorálními antidiabetiky již bylo nedávno publikováno v tomto časopise, metformin je také využíván do kombinace s injekčně podávanými agonisty GLP-1 receptorů, kdy tato kombinace je účinná, dobře tolerovaná a bez zásadně zvýšeného rizika pro hypoglykemii (10).

Metformin je již dlouhodobě také používán v kombinaci s inzulinem, tuto kombinaci poprvé ověřila a prezentovala Yki-Jarvinen (11), kdy v kombinaci s inzulinem NPH podaným večer došlo k účinnému snížení HbA_{1c}, byl menší nárůst hmotnosti proti kombinaci léčby NPH se sulfonylureou a také byla nižší frekvence hypoglykemií, a tak se otevřela cesta této kombinaci, která je schválena jako účinná kombinace nyní již s novými dlouhodobými analogy inzulinu a je jedním z doporučených postupů léčby 2. volby pro diabetiky 2. typu (12).

Nejvýznamnější změnou v SPC metforminu jsou doporučení FDA (US Food and Drug Administration) a evropské EMA (European

Medicine Agency), které se týkají podávání metforminu při snížení hodnoty glomerulární filtrace. Protože asi 90 % absorbovaného metforminu se vylučuje nezměněno glomerulární filtrací (GF) a tubulární sekrecí, je funkce ledvin pro podávání metforminu důležitá. A právě vývoj diabetického onemocnění ledvin, potažmo i jiné etiologie, byl pro nasazení a pokračování léčby metforminem dlouhá léta limitující. Diabetické onemocnění ledvin (CKD) patří do triády mikrovaskulárních komplikací diabetu, je hlavní příčinou selhání ledvin v rozvinutých zemích, jeho vývoj také vede ke zhoršení dlouhodobé kontroly glukozového metabolismu i krevního tlaku, k rozvoji dalších komplikací – retinopatie, neuropatie – a aterosklerotických komplikací. Dříve byl používán ke stanovení poklesu renálních funkcí kreatinin a vyšetření kreatininové clearance metodou sbírané moči, což je pro praxi pro pacienta metoda obtížná. Proto je dnes využíván parametr odhadovaná hodnota GF-eGF (estimated GF), která se provádí na základě vyšetření sérového kreatininu. V r. 2002 byl výpočet stanovený dle studie MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), vzorec byl vypracován na základě studie, která sledovala vliv příjmu bílkovin v potravě na rychlost progresu renálního onemocnění, ve studii byli zařazeni pouze pacienti s chronickým onemocněním ledvin. V roce 2009 byla vytvořena nová rovnice pro eGF, která je použitelná i pro zdravou populaci: CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). Vyhodnocení dle CKD-EPI poskytuje výsledky nejbližší reálné GF a je doporučeno v současné době ho preferovat před eGF dle MDRD. Do výpočtu je zahrnutý vedle kreatininu také věk a pohlaví a rasa pacienta. Klasifikace (staging) stanovuje kategorie CKD dle eGF (ml/s/1,73 m²) na G1 (eGF > 1,50), G2 (1,0–1,49), G3a (0,75–0,99), G3b (0,5–0,74), G4 (0,25–0,49), G5 (<0,25) (13). Metformin může způsobit laktátovou acidózu (LA), která je sice málo častá, ale fatální, pravděpodobnost vzniku s metforminem asociovanou LA je podstatně vyšší při poškození ledvin a také u těch pacientů, kteří zdánlivě podle všeho mají normální funkce ledvin, ale mají riziko akutního selhání ledvin. Proto regulační agentury stanovily přísné restriktce, co se týká funkce ledvin a podávání metforminu. Ale v průběhu minulých let jsme se mohli setkat v odborné literatuře se články, které se kriticky stavěly k omezení či zákazu používání metforminu při poklesu eGF pod 60 ml/min/1,73 m² (14).

Důvodem byl fakt, že již miliony diabetiků byly léčeny metforminem a mnoho z nich mělo hodnoty kreatininu kolem 132 $\mu\text{mol/l}$ a eGF hodně pod 60 ml/min/1,73 m^2 , ale nevyvinula se laktátová acidóza. K těmto kontroverzním zjištěním našťastí nezůstala odborná veřejnost zejména v USA apatická. Byly provedeny meta-analýzy, které vycházely z hodnot eGF, která dle převažujících názorů vytlačila vyhodnocení funkce ledvin jen dle sérového kreatininu. Důvodem je zřejmý fakt, že hodnota kreatininu je dosti variabilní, zejména s ohledem na věk. Clearance metforminu je snížena asi o 75 % – je-li $\text{GF} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ a je bez další změny, když hodnota GF klesá k hodnotě 30 ml/min/1,73 m^2 . Data prokázala, že incidence LA je pouze zvýšená u těch diabetiků, kdy v důsledku vývoje dehydratace se významně sníží eGF či jsou exponováni např. toxinům či kontrastní látkou, což vede k akutnímu selhání ledvin. Na doložení možného podávání metforminu u pacientů se sníženou funkcí ledvin byly provedeny mnohé systematické přehledy, které vyhodnotily různé srovnávací či observační studie. Z nich je zajímavá analýza, které reprezentuje data od asi 150 000 pacientů, kteří byli léčeni metforminem ve stadiu stabilní mírně až středně těžce snížené eGF nad 30 ml/min/1,73 m^2 . Incidence LA byla 3,3/100 000 pacientů, což bylo podobné jako nález incidence u pacientů, kteří užívali sulfonyureu (4,8/100 000 pacientů). Ale pacienti léčení metforminem měli snížené riziko kardiovaskulárních nemocí, celkovou mortalitu nebo jakoukoliv acidózu/závažnou infekci při hodnotách eGF 30–60 ml/min/1,73 m^2 (15). Tato a další nashromážděná data byla proto podnětem pro vznik dvou petic, které poslali dle platných zákonů v USA jako občanskou petici v r. 2013 na FDA američtí lékaři a lékárníci, kteří žádali na základě těchto dat revizi změn v SPC metforminu. Americká regulační agentura FDA jejich návrhy pečlivě vyhodnotila a vydala 8. 4. 2016 rozhodnutí o úpravě, která mají být provedená v SPC metforminu pro pacienty s ledvinovým poškozením (16). Obdobně ani v Evropě nezůstali odborníci neteční a Nizozemská léková agentura si vyžádala počátkem roku 2016 přehodnocení bezpečnosti léčivých přípravků obsahujících metformin u EMA. 14. 10. 2016 vydala EMA (17) rozhodnutí o rozšíření použití metforminu u pacientů se středně závažným snížením

funkce ledvin. EMA stejně jako v dubnu FDA, rozhodla, že léky obsahující metformin **mohou být nyní použity i u pacientů s eGF 30–59 ml/min/1,73 m^2 v léčbě DM 2T.**

Důvodem rozhodnutí je, že benefit léčby metforminem v léčbě DM2T pacientů se středně závažným snížením funkce ledvin se prokázal snížením kardiovaskulárního rizika a celkové mortality. Navíc metformin zpomaluje další zhoršování renálních funkcí. Nejčastější vedlejší účinky spojené s používáním metforminu u pacientů s diabetes mellitus jsou gastrointestinální potíže včetně průjmů, nauzey, zvracení, bolestí břicha a snížené chuti na jídlo. Až na LA, celkový bezpečnostní profil metforminu u pacientů se středně závažným renálním poškozením je podobný jako je bezpečnostní profil pacientů s normální renální funkcí. V souhrnu tedy komise konstatovala, že metformin byl bezpečně použit u pacientů s tímto renálním poškozením ve snížené dávce, aniž způsobil zvýšení hladiny metforminu nebo laktátu v plazmě. Protože byl prokázán vztah mezi renální funkcí a expozicí metforminu, je vydáno **doporučení denní dávky 2000 mg/den a 1000 mg/den u pacientů se středně závažnou poruchou renálních funkcí stadium 3a a stadium 3b v tomto pořadí.**

Platí kontraindikace podání metforminu u pacientů se závažně sníženou funkcí ledvin s eGF < 30 ml/min/1,73 m^2 . SPC všech léků obsahujících metformin musí být takto upraveny.

Možné zvýšené riziko LA lze dostatečně minimalizovat u pacientů s eGF vyšší než 30 ml/min/1,73 m^2 s jasným doporučením dávky, monitorováním eGF před a během léčby. Komise dle výsledků dodaných klinických důkazů došla k závěru, že LA je velmi výjimečným onemocněním, které se objeví nejčastěji u pacientů s akutním ledvinovým nebo kardiologickým onemocněním nebo sepsí. Výsledky z nedávných studií prokázaly, že hlavní příčiny LA jsou kardiogenní nebo hypovolemický šok, závažné srdeční selhání, závažné trauma či sepse. Z tohoto důvodu není LA primárně způsobena léčbou metforminem. Dle doporučení odborníků EMA z toho pro lékaře vyplývá, že před zahájením léčby se má stanovit eGF, a vyšetření by mělo být prováděno během léčby minimálně 1x ročně.

U pacientů v riziku vývoje renálního poškození (např. starší osoby) je vhodné provádět

kontroly renálních funkcí častěji. Dle FDA při poklesu eGF pod 45 ml/min/1,73 m^2 (0,75 ml) se má vyhodnotit benefit a riziko pokračování léčby.

Nadále je třeba vyhodnocovat rizikové faktory pro vývoj LA před a během léčby, dodržovat platící úpravy přerušení léčby metforminem před radiologickým vyšetřením s kontrastní látkou a před operací. Je třeba také při změně renálních funkcí vyhodnotit léčbu metforminem a další aktivní substancí ve fixních kombinacích. Riziko LA také mohou způsobit některé další léky, které mohou nepříznivě ovlivnit renální funkce – např. nesteroidní antiflogistika, včetně selektivních inhibitorů cyclo-oxygenázy II, ACE inhibitory, sartany, diuretika zejména kličková (18, 19).

Pacienty je třeba poučit o přerušení léčby v případě nauzey, zvracení, vysokých teplot, při pobytu v horkém prostředí a/nebo současném nízkém příjmu tekutin, kdy hrozí dehydratace.

Dle doporučení ČDS z roku 2017 (19) je rozumné nezahajovat léčbu metforminem při poklesu eGF pod 1,0 ml/s , pokud dojde ke snížení renálních funkcí, pak snížit denní dávku metforminu na polovinu za kontroly renálních funkcí **nejméně 4x za rok.**

Provedené úpravy v doporučeních pro léčbu metforminem u pacientů s renálním poškozením jsou určité přínosem, protože tak bude možno podat metformin více pacientům, kteří budou moci mít benefit z této léčby dle nových úprav.

Metformin v prevenci diabetu

Nejdelší a největší klinická studie s metforminem v prevenci diabetu je Diabetes Prevention Program/Diabetes Prevention Program Outcomes Study (DPP/DPPOS), studie DPP proběhla v letech 1996–2001 (20). Tato velká multicentrická studie se zaměřila na průkaz, zda lze zabránit vývoji DM2T změnou tzv. životního stylu, tedy mírnou redukcí hmotnosti s úpravou diety a zvýšenou fyzickou aktivitou ve srovnání s léčbou metforminem (bez aktivní podpory nefarmakologické úpravy životního stylu) proti skupině, která užívala placebo. Studie prokázala, že zmíněné dvě intervence u osob s vysokým rizikem pro vznik nemoci snížily incidenci DM2T o 58 % (nefarmakologická intervence) a o 31 % pro metformin ve srovnání se skupinou, která užívala placebo, po 2,8 roku sledování. V roce 2014 byly uveřejněny výsledky extenze

této studie – DPP Outcomes Study (DPPOS). Výsledky prokázaly, že obě intervence mohou být nadále prospěšné, neboť se u těchto osob objevila dále nižší frekvence výskytu DM 2 T, a to 27 % a 18 %, resp. i po 15 letech, a že incidence diabetu ve skupině s placebem byla 62 % po průměrném sledování 15 let. Studie opět ukázala, že je možno zabránit či oddálit vznik DM2T. Je tak trochu škoda, že studie neměla další rameno účastníků, a to těch, u kterých by byla současně prováděna intenzivní edukace o úpravě životního stylu a byl jim podáván metformin. Studie mj. potvrdila, že dlouhodobé podávání metforminu vede k mírnému poklesu hmotnosti a lék byl bezpečný a dobře tolerovaný. Po 15 letech byla malá progresse diabetu spojena s 28 % snížením rizika mikrovaskulárních komplikací napříč sledovanými rameny. Diagnóza prediabetu a doporučený postup péče o tuto diagnózu je na stránkách České diabetologické společnosti z roku 2012. Důvodem je průkaz nejen ve studii DPP, ale také průkaz v řadě prospektivních i retrospektivních studiích, že prediabetes neznamená pouze zvýšené riziko manifestace DM2, ale také významně zvýšené riziko rozvoje cévních komplikací (mikroangiopatických a makroangiopatických) – přednostně kardiovaskulárních chorob, u kterých je riziko jejich rozvoje téměř totožné jako u diabetiků 2. typu. Prediabetes nyní patří mezi základní symptomy kardiometabolického rizikového seskupení, které tradičně nazýváme

metabolický syndrom. Nemocní s neléčeným prediabetem nejpozději do 10 let vyvinou diabetes mellitus 2. typu. U prediabetu je také významně zvýšené riziko onkologických onemocnění (i když toto riziko je ve srovnání s diabetiky 2. typu nižší). Doporučení ČDS také definují vyhledávání prediabetu a jeho diagnostiku (18).

Metformin a gravidita

Metformin byl předepisován v graviditě již více než 40 let, ale jeho použití bylo omezené, neboť data o jeho použití byla limitována observačními studiemi. Mezinárodní použití metforminu v graviditě se zvýšilo až v poslední dekádě. V poslední době randomizované klinické studie začaly zkoumat roli metforminu v graviditě ve více potřebných detailech. Ale přesto ještě existují rozdíly v interpretaci v doporučeních různých zemích. Poslední upravené doporučení České diabetologické společnosti (18) již zařazuje metformin do léčby gestačního diabetu. Metformin je bezpečnou léčbou GDM. Léčba se zahajuje dávkou 500 mg večer, kterou lze po několika dnech podle odpovědi zvýšit. Pro riziko dyspeptických potíží je vhodná postupná titrace jeho dávky. Maximální denní dávka metforminu je 3000 mg, u formy XR 2000 mg, zpravidla rozdělená do 2–3 dílčích dávek. U více než 40 % léčených žen bývá nutné přidání inzulínu. Při nutnosti přidání inzulínu je vhodné v léčbě metforminem pokračovat, neboť může snížit potřebu dávek inzulínu až

o třetinu. Metformin je kromě obvyklých kontraindikací uvedených v SPC u těhotných kontraindikován také při preeklampsii, závažnější gestační nefropatii a hepatopatii. Léčba metforminem se ukončuje 48 hodin před plánovaným císařským řezem, v ostatních případech v den porodu. Při kojení je metformin kontraindikován. Samozřejmě probíhají stále sledování dětí, jejichž matky užívaly metformin, které zatím nepopsaly rozdíly ve vývoji motorickém, sociálním a jazykovém v 18 měsících. A nebyly popsány důkazy pro nárůst kongenitálních malformací či samovolných potratů (21).

Závěr

Lék metformin, který měl ostrý start do léčby diabetu po uvedení na trh před 60 lety, přežil turbulence biguanidů v letech sedmdesátých, kdy byl pro vysokou incidenci laktátových acidóz stažen biguanid fenformin. Ale důkazy pro schopnost metforminu snižovat jaterní glukoneogenezi v 80. a 90. letech vzbudily zájem o tuto léčbu a po výsledku průlomové studie UKPDS byl pro své účinky zařazen do léčby DM2T a dosud je lékem 1. volby.

V tomto článku vyjmenované oblasti jeho použití zdaleka nejsou všechny, kde se zkoumá využití metforminu, jako je vliv na stárnutí, využití při PCOS, či vliv metforminu na střevní mikrobiom a využití v onkologii – vše je předmětem velmi intenzivního výzkumu. V současné době patří mezi nejvíce účinné, bezpečné a ekonomicky výhodné léky.

LITERATURA

1. IMS Institute for Healthcare Informatics. National Prescription Audit December 2012. Available from www.imshealth.com. Accessed 3 May 2017.
2. Sharma M, Nazareth I, Petersen I (2016) Trends in incidence, prevalence and prescribing in type 2 diabetes mellitus between 2000 and 2013 in primary care: a retrospective cohort study. *BMJ Open* 6: e010210.
3. Janíčková-Žďárská D, Brož J, Pithová P, Honěk P et al: Kvalita péče o pacienty s diabetem v České republice. Analýza dat VZP. V *Diabetologie* 2016, Triton 2016, 52–62.
4. Bailey CJ (2017) Metformin: historical overview. *Diabetologia* doi: 10.1007/s00125-017-4318-z.
5. Rena G, Hardie DG, Pearson ER (2017) The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia* doi:10.1007/s00125-017-4342-z.
6. DeFronzo RA, Stonehouse AH, Han J, Wintle ME (2010) Relationship of baseline HbA1c and efficacy of current glucose lowering therapies: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabet Med* 27: 309–317.
7. Garber AJ, Duncan TG, Goodman AM, Mills DJ, Rohlf JL (1997) Efficacy of metformin in type II diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled, dose-response trial. *Am J Med* 103: 491–497.

8. Schwartz S, Fonseca V, Berner B, Cramer M, Chiang YK, Lewin A (2006) Efficacy, tolerability, and safety of a novel once-daily extended-release metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 29: 759–764.
9. Bennett WL, Maruthur NM, Singh S et al (2011) Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. *Ann Intern Med* 154: 602–613.
10. Deacon CF, Mannucci E, Ahren B (2012) Glycaemic efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as add-on therapy to metformin in subjects with type 2 diabetes: a review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 14: 762–767.
11. Yki-Jarvinen H, Ryysy L, Nikkila K, Tulokas T, Vanamo R, Heikkilä M (1999) Comparison of bedtime insulin regimens in patients with type 2 diabetes mellitus. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 130: 389–396.
12. Doporučený postup péče o diabetes mellitus 2. typu – dostupné z www.diab.cz
13. Definice a klasifikace chronického onemocnění ledvin – dostupné z www.nefrol.cz
14. Lipska KJ, Bailey CJ, Inzucchi SE. Use of metformin in the

- setting of mild-to- moderate renal insufficiency. *Diabetes care* 2011; 34: 1431–1437.
15. Lu WR, Defilippi J, Braun A. Unleash metformin; reconsideration of the contraindication in patient with renal impairment. *Ann Pharmacother*.2013; 47: 1488–1497.
16. FDA Drug Safety Communication dostupné z www.fda.org
17. Use of metformin to treat diabetes now expanded to patients with moderate reduced kidney function dostupné z www.ema.europa.eu
18. Doporučený postup péče o diabetes mellitus 2. Typu – www.diab.cz
19. SÚKL, databáze léčiv, dostupné z www.sukl.cz
20. Aroda VR, Knowler WC, Crandall JP et al (2017). Metformin for diabetes prevention: insights gained from the Diabetes Prevention Program/Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Diabetologia* doi:10.1007/s00125-017-4361-9.
21. Ro TB, Ludvigsen HV, Carlsen SM, Vanky E (2012) Growth, body composition and metabolic profile of 8-year-old children exposed to metformin in utero. *Scand J Clin Lab Invest* 72: 570–575.
22. SPC Glucophage XR dostupné ze stránek www.sukl.cz

Liečba a ošetrovanie vrelu predkolenia pomocou vlhkej terapie

Andrea Šuličová, Tatiana Šantová, Jana Cinová, Iveta Ondriová, Zuzana Novotná, Zuzana Šimová

Prešovská univerzita, Fakulta zdravotníckych odborov, Prešov

84-ročná pacientka, liečená v dermatologickej ambulancii v roku 2002 pre diagnózu *ulcus cruris venosum* I. dx. s pozitívnou rodinnou anamnézou. Prišla pre 3 týždne otvorený defekt pravého predkolenia, ktorý vznikol udretím pravej dolnej končatiny (DK) a následným zväčšovaním rany. 6 rokov bola liečená pre *ulcus cruris venosum* na pravej DK prevažne klasickou terapiou. V roku 2008 sa defekt úplne zahojil. V priebehu roku 2012 sa znova otvoril defekt pravého predkolenia a diagnostikovali sme recidivujúci *ulcus cruris venosum* I. dx. Začala sa liečba metódou vlhkého hojenia rán, ktorú výrazne sťažoval rozvinutý defekt na sklerotickom podklade. Liečba stagnuje, defekt sa zle hojí, je potrebná častá výmena materiálov a pravidelné kontroly u dermatológa. Pacientka má naordinované používanie kompresívnej terapie pančuchy II. kompresívnej triedy, odporúčané angiológom. Pravidelne užíva Detralex, Fraxiparine, Torvacard, Corvaton, Agapurin, Novalgin. Okrem iného sa lieči na arteriálnu hypertenziu, ischemickú chorobu srdca, opakované flebotrombózy, a chronickú venóznú insuficienciu dolných končatín, prekonalala pľúcnu embóliu.

Kľúčové slová: liečba a ošetrovanie, *ulcus cruris venosum*, vlhká terapia ulcusu.

Treatment and nursing of venous ulcers using wet methods of therapy

84-year old patient treated at the dermatology clinic in 2002 with a diagnosis of venous leg ulcers I. dx. The patient has a positive family history. She came with three weeks opened defect of the right tibia, which originated getting hit right leg, followed by increasing the wound. She was treated six years for venous leg ulcers on the right leg mostly conventional therapy. In 2008, the defect healed completely. Right tibia puncture was re-opened in 2012 and diagnosed with recurrent venous leg ulcers I. dx. Treatment was initiated by modern method – moist wound healing, because of developed defect located on the sclerotic surface. Treatment is stagnating, the defect is poorly healing, frequent exchange of materials and regular checks by a dermatologist are needed. The patient has imposed to use compression therapy stockings of II. compression class recommended by angiologist. The patient regularly consumes Detralex, Fraxiparine, Torvacard, Corvaton, Agapurin, Novalgin. Furthermore, the patient is undergoing treatments for arterial hypertension, coronary heart disease, recurrent vein thrombosis, chronic venous insufficiency of lower limbs, she overcome pulmonary embolism as well.

Key words: treatment and care, *ulcus cruris venosum*, wet ulcer therapy.

Úvod

Vred predkolenia je chronická rana lokalizovaná na dolných končatinách. Ide o porušenie kožnej integrity a stratu kožného tkaniva, ktorá môže zasahovať rôzne hlboko do podkožia. Vzhľadom na porušenie celistvosti kože sa *ulcus cruris* môže stať vstupnou bránou infekcie do organizmu, s následným skomplikovaním priebehu hojenia

(1). Hojenie prebieha, "per secundam", pričom je obdobie hojenia dlhšie ako 6 týždňov v závislosti od individuálneho zdravotného stavu pacienta a rozsahu poškodenia kože. Ochorenie je typické vznikom častých recidív najmä u pacientov, ktorí nedodržia preventívne opatrenia. *Ulcus cruris venosum* je najzávažnejšou komplikáciou chronickej venózne insuficiencie dolných končatín (2).

Popis prípadu

Pacientka liečená v dermatologickej ambulancii od roku 2002. Prišla pre 3 týždne otvorený defekt na pravej dolnej končatine (PDK). Uvádza, že defekt vznikol po udretí PDK s následným zväčšovaním rany. Na základe pozitívnej anamnézy, kožného vyšetrenia a angiologického vyšetrenia bola stanovená dg. *ulcus cruris ve-*

nosum I. dx. Defekt bol nepravidelného tvaru, veľkosti 3x5 cm, prítomná secernácia, rana povlečená, bez granulačného tkaniva. Následne bol odobratý výter z rany na kultiváciu a citlivosť (K + C). Rana bola ošetrovaná lokálne prípravkom Baneocin ung – topické antibiotikum na liečbu infekcií kože a slizníc. Pacientke bolo odporúčané používať kompresívnu terapiu. Z výsledkov výteru bol následne vykultivovaný *Staphylococcus aureus* a naordinovaná ATB lokálna liečba – Baneocin ung. a Ciprofloxacin 500 mg 1 tbl. ã 8 hod. Počas tohto obdobia boli v rámci lokálnej liečby použité klasické dezinfekčné antimikrobiálne roztoky, obklady, krémy a farebné tinktúry (Betadine, Dermacyn, Hypermangán). Pacientka tolerovala krytie len určitý čas, sťažovala sa na pálenie a svrbenie, preto boli krytia častejšie menené. Na preväzy k dermatológovi chodila 1x za 14 dní, popritom si sama preväzovala ranu v domácom prostredí. Defekt bol úplne zaepitelizovaný v roku 2008 s nasledovným nálezom: lokálny nález na predkolení pomerne stabilizovaný, defekt kompletne zaepitelizovaný, miestami prítomná hemosiderínová hyperpigmentácia. Navrhnutá celková liečba podľa angiológa, odporúčaný Trombex tbl. a elastická bandáž pravého predkolenia.

V priebehu septembra 2012 došlo znova k recidíve ochorenia so vznikom defektu už na sklerotickom podklade, s retardáciou k epitelizácii. Stav pacientky bol komplikovaný opakovanými trombózami DK a flegmónami okolia. Pacientka prišla s defektom nepravidelného tvaru veľkosti 10x12 cm, opuchom DK, stázou na predkolení a mikrobiálnou ekzematizáciou. Liečba sa začala opäť klasickými prípravkami a neskôr sa prešlo na liečbu pomocou vlhkej terapie, z ktorej pacientka užívala: Granuflex – vytvára oklúzivne vlhké prostredie, ktoré podporuje hojenie slabo až stredne silno secernujúcich rán, Suprasorb – antimikrobiálny kalciumalginátový kompres, Biatan – nelepivý penový obväz z mäkkého a poddajného polyuretánu s patentovaným strieborným komplexom, Purilon gel – jemný hydrogél zložený z prírodných zložiek, Sorbalgon – krytie z morských rias pre liečbu hlbokých infikovaných rán a Tender Wet – absorpčný vankúšik aktivovaný Ringerovým roztokom. Metódy boli použité podľa fázy hojenia rany. V celkovej liečbe boli ordinované venotoniká, lieky ordinované angiológom a internistom.

Pacientka pravidelne užívala lieky naordinované angiológom: Detralex tbl., Trombex tbl., Mobivenal tbl. Od angiológa mala odporúčané

používať elastickú bandáž. Od internistu mala naordinované lieky: Torvacard tbl., Corvaton tbl., Agapurin tbl. Pacientka pravidelne navštevovala dermatológa, u ktorého absolvovala preväzy rany, a v domácom prostredí si ranu preväzovala sama.

V júni roku 2013 pacientka navštívila angiologickú ambulanciu, kde jej bolo vykonané angiologické vyšetrenie a ultrazvukové vyšetrenie (USG) venózneho systému DK. Pacientka má otvorenú ranu na pravej DK od 09/2012, sledovaná na kožnej ambulancii, stav po flebotrombóze, vzhľadom na progresiu ochorenia odporúčaný USG. Objektívne hodnotenie angiológa: DK nesúmerné, edém pravého predkolenia, secernujúci ulcus cruris, bolo realizované angiologické vyšetrenie a ultrazvukové vyšetrenie (USG) venózneho systému DK. Z USG stanovené: tok v ileofemoropopliteálnej oblasti I. dx. prítomný, vena komprimuje, dilatovaná, vedie k adekvátnej akcelerácii toku, bez USG známk hlbokkej venózne trombózy. Odporúčané polohovanie DK, antikoagulancium Fraxiparine 0,6 ml. s. c. ráno 1x denne, Detralex 2x tbl, ráno, elastická bandáž – pančuchy II. kompresívnej triedy. USG kontrola o 12 mesiacov, pri ťažkostiach aj skôr.

V januári 2014 pri návšteve dermatológa aplikovaný prípravok so striebrom a uhlím Vliwaktiv Ag. Je to špeciálne krytie na rany, ktoré exsudát z rany absorbuje do svojho jadra, absorpčná kompresia obsahuje aktívne uhlie a striebro. Aktívne uhlie má schopnosť absorbovať baktérie. Vrstva na ochranu prádla obmedzujúca únik tekutiny bráni presiaknutiu exsudátu. Má priedušný potah z netkanej textílie, nedráždi pokožku. Pacientke bol naordinovaný pre silnú secernáciu z rany.

Vo februári 2014 bola pacientka 12 dní hospitalizovaná na geriatrickom oddelení pre suspektnú embolizáciu do pľúc pri chronickej kompletnej flebotrombóze femoropopliteokrurálnej vpravo.

Terapia: Fraxiparine inj. 0,6 ml, Detralex tbl., Tezeo tbl., Furon tbl., Atoris tbl., Afonilum SR cps., lokálne na ulcus cruris oplachy s Betadine a roztok Octenisept – dermálny (kožný) roztok, obsahujúci liečivá oktenidíniumdichlorid a fenoxetanol, ktoré majú antiseptické vlastnosti. Počas hospitalizácie pacientke na ulcus aplikované: Dermacyn ã 24 hod. – roztok má v rane selektívny účinok, ktorý pôsobí len na mikroorganizmy, avšak nepoškodzuje tkaninové bunky, Inadine – impregnované obvazy z jódo-

vou masťou s molekulou povidón, ktorá zaisťuje rovnomerné uvoľňovanie jódu.

Záver: v priebehu hospitalizácie bola zistená a diagnostikovaná mikroembolizácia do pľúc. Na základe komplexnej liečby bol stav subjektívne a objektívne zlepšený, D-diméry v poklese, pacientka kardiopulmonálne kompenzovaná, tlakovo stabilizovaná na primeraných hodnotách, prepustená do ambulantnej starostlivosti. Poučená o zdravotnom stave, režimových opatreniach a domácej starostlivosti.

Následne pri prvom stretnutí s pacientkou v kožnej ambulancii bol ulcus cruris varicosum lokalizovaný na mediálnej strane pravého predkolenia s rozmermi o dĺžke 28 cm a šírke 10 cm, defekt bol širší v dolnej časti pravého predkolenia 13 cm a v hornej časti pravého predkolenia mal 6 cm, s hĺbkou 2 cm, nepravidelného tvaru, rana je žltá potiahnutá, mierne secernujúca, bolestivá, v hornej časti pravého predkolenia prítomné mierne krvácanie. Okolie rany pokrýva hnedá hyperpigmentácia.

Na ranu aplikovaný antiseptický roztok Dermacyn – superoxidovaný oplachový roztok, po ňom na ranu naložené hydrogélkové krytie Aquagel – hydrogélový obväz. Na okolie rany aplikovaný Triamciolon E ung., ktorý pôsobí silne protizápalovo. Rana prekrytá sterilnými ovínadlami. Naložená kompresívna bandáž.

V marci 2014 pri druhom stretnutí s pacientkou bol ulcus cruris lokalizovaný v distálnych 2/3 pravého predkolenia, s maximálnou dĺžkou 25 cm, maximálnou šírkou 8 cm, na mediálnej ploche prítomný rozsiahly defekt nepravidelného, ohraničeného tvaru, spodina hlboká cca 15 mm, len s minimálnym fibrinovým povlakom, miestami žltozeleno potiahnutá, prítomný erytém, secernácia diskretná, centrálna časť defektu s granuláciami, v proximálnej časti s epitelizačnými ostrovcami, v blízkom okolí s prejavmi dermatosklerózy, v proximálnej časti s hemosideínovou hyperpigmentáciou. Subjektívne zistené pálenie a bolestivosť, predovšetkým na mediálnej ploche pravého predkolenia. Na ranu aplikovaná biokeramická náplasť Cerdac basic – vankúšik bez náplasti s biokeramickým preparátom, na okolie rany aplikovaný Belogent krém – fluorovaný kortikosteroid kombinovaný s gentamicínom, určený na miestne použitie na kožu. Má protizápalové, protialergické, protisvrbivé a vazokonstrikčné účinky. Pacientka v domácom prostredí pravidelne 2x denne po

Zkušenosti českých a slovenských lékařů s CERDAK

1. Gangréna III. stupně – dvakrát indikovaná amputace LDK

Mokvající rána rozměru 16 x 14 cm s částí nekrózy. Rána vyléčená za **7 měsíců**.



2. Rána indikovaná na amputaci

Diabetik 2. typu na inzulinu, stav po nekrektomii a fasciotomii. Rána vyléčená za **2 měsíce**.



3. Ulcus cruris

Věk pacientky 30 let, rána byla neúspěšně léčena od roku 1990 do října 2013. Rána vyléčená za **90 dní**.



Hlavní přednosti

- Vlhké hojení rány
- Na chronické a akutní rány
- Na všechny fáze hojení rány
- Rychlé vyčištění rány
- Účinný na MRSA
- Zadržování exudátu v granulátu
- Minimalizace anaerobních bakterií



Plná úhrada zdravotními pojišťovnami

v České republice

Cerdak Basic 5 x 5 cm, poukazy, VZP kód: 0171796
Cerdak Basic 5 x 10 cm, poukazy, VZP kód: 0171797
Cerdak Basic 10 x 15 cm, ZÚM, VZP kód: 0171798
Cerdak Special Cavity 10x15 cm, ZÚM, VZP kód: 0171799

ve Slovenské republice, vybrané typy

Cerdak Basic 5 x 5 cm, kód ŠÚKL: A79266
Cerdak Basic 10 x 10 cm, kód ŠÚKL: A79271
Cerdak Basic 10 x 15 cm, kód ŠÚKL: A79272
Cerdak A4 do rozmeru 21 x 29,5 cm: A94942

Tab. 1. Hodnotenie priebehu hojenia rany

	Február 2014	Marec 2014	Apríl 2014
1. rozmery rany (mm):	max. dĺžka: 280 mm max. šírka: 100 mm max. hĺbka: 20 mm	max. dĺžka: 250 mm max. šírka: 80 mm max. hĺbka: 15 mm	max. dĺžka: 220 mm max. šírka: 70 mm max. hĺbka: 10 mm
2. rozdelenie plochy spodiny rany (%)	zdravá granulácia: 50 % epitelizácia: 50 % príškvar: 0 % nekrotické tkanivo: 0 %	zdravá granulácia: 60 % epitelizácia: 40 % príškvar: 0 % nekrotické tkanivo: 0 %	zdravá granulácia: 70 % epitelizácia: 30 % príškvar: 0 % nekrotické tkanivo: 0 %
3. exudát	farba: žltá-zelená konzistencia: hustá povaha (typ): zápalový	farba: žltá konzistencia: lepkavý povaha (typ): zápalový	farba: žltá konzistencia: hustá povaha (typ): zápalový
4. zápach	čistočný	čistočný	málo výrazný
5. bolesť (lokálna)	v samotnej rane	v samotnej rane	v samotnej rane
6. frekvencia bolesti	občasná	občasná	občasná
7. stupeň bolesti	5	5	5
8. okraje rany	okraje rany začervenané, nepravidelné, ostro ohraničené, s výrazným opuchom	okraje rany začervenané, nepravidelné, ohraničené s miernym opuchom	okraje rany mierne začervenané, ohraničené, s výrazným opuchom najmä v dolných častiach rany
9. erytém okolitej kože	existuje, 10 mm od okraja rany	existuje, 8 mm od okraja rany	existuje, zmiernený, 5 mm od okraja rany
10. ekzém okolitej kože	suchý	suchý	suchý
11. infekcia	v rane toho času rozvinutá	v rane toho času je infekcia rozvinutá, potvrdená kolonizácia MRSA	v rane je infekcia rozvinutá, prejavy sú zmiernené

10 min. využíva biolampu. Vzhľadom na pozitívitu *Staphylococcus aureus* nutná celená ATB terapia Ciprofloxacin 500 mg 1 tbl. á 8 hod. ďalšia kontrola o 4 týždne. V prípade potreby aj skôr.

V apríli 2014 pri treťom a poslednom stretnutí s pacientkou bol ulcus cruris lokalizovaný v distálnej časti pravého predkolenia. Nález je zlepšený, rana je potiahnutá, prítomný výrazný edém v oblasti okrajov rany. Spodina rany je pokrytá ešte hnismom s presvitajúcimi ostrovcami granulácie. Rana má maximálnu dĺžku 22 cm, maximálnu šírku 7 cm a maximálnu hĺbku cca 10 mm. Subjektívne zistená bolesť intenzity 6 a svrbenie v okolí rany. Liečba pacientky pokračuje naordinovanou terapiou z marca 2014.

V priebehu 3 mesiacov február, marec a apríl sme pravidelne každý mesiac hodnotili ranu pacientky. Išlo o chronickú ranu, o ulcus cruris venosum, ktorý bol lokalizovaný na mediálnej strane pravého predkolenia. Na hodnotenie rany bola použitá tabuľka na vyhodnotenie rany (3). Okrem hodnotenia rany a pozorovania výsledkov liečby za 3 mesiace bola vyhotovená aj fotodokumentácia rany za 3 mesiace, na ktorej je lepšie viditeľný výsledok a efektivita liečby.

V prvom stĺpci tabuľky je opísaný stav vo februári 2014. Rana bola lokalizovaná na mediálnej strane pravého predkolenia, pričom maximálna dĺžka rany bola 280 mm a pomer zdravej granulácie a epitelizácie bol 50 % : 50 %. Exsudát v rane bol zelený a hustý. Okraje rany boli začervenané s výrazným opuchom a infekcia v rane bola rozvinutá.

Druhý stĺpec tabuľky obsahuje posúdenie rany za 2. mesiac liečby, pričom maximálna dĺžka rany bola 250 mm a už vtedy bol vidieť rozdiel v hojení rany. Zmenil sa aj pomer zdravej granulácie a epitelizácie 60 % : 40 %. Konzistencia exsudátu bola lepkavá, bol prítomný čistočný zápach z rany a okraje rany boli nepravidelné ostro ohraničené s miernym opuchom. V rane bola potvrdená a rozvinutá infekcia baktériou MRSA.

V treťom stĺpci je zhodnotený stav ulcus cruris varicosum po 3. mesiaci liečby. Stav rany bol následkom modernej terapie aplikáciou biokeramickej náplasti Cerdak výrazne zlepšený. Defekt už mal maximálnu dĺžku 220 mm a maximálnu hĺbku 10 mm. Pomer zdravej granulácie a epitelizácie bol 70 % : 30 %. V dolnej časti rany bol prítomný výraznejší opuch, okraje rany ohraničené a začervenané. Zápach z rany bol len málo výrazný a infekcia v rane zmiernená (6).

Diskusia

Na základe posúdenia rany sme potvrdili, že vlhké hojenie rany má pozitívny vplyv na proces hojenia, a to najmä na veľkosť rany. Keď pri prvom posúdení bola rana dlhá 280 mm, pri posúdení rany o mesiac bola rana dlhá 250 mm. Rozdiel bol aj v šírke, pričom rana pri prvom posúdení mala 100 mm, pri druhom posúdení bola maximálna šírka rany 80 mm. Rozdiel bolo vidieť aj vo veľkosti zdravej granulácie, v exsudáte a v okrajoch rany. Pri prvom posúdení mala rana 50 % zdravej granulácie, žltozelený hustý

exsudát a výrazný opuch. Pri druhom stretnutí mala rana 60 % zdravej granulácie, žltý exsudát a prítomný bol len mierny opuch. Pri treťom stretnutí mala rana až 70 % zdravej granulácie, bol vidieť rozdiel hlavne v zmenšení rany.

Subjektívne hodnotenie pacientky liečenej aj klasickou terapiou a vlhkým hojením rany je v prospech vlhkej terapie pre menšiu frekvenciu prevázov. Pacientka nemusí chodiť tak často k dermatológovi, krytie môže mať aj niekoľko dní. Nespotrebuje veľa obväzového materiálu a zriedkavejšie pociťuje pálenie, svrbenie a zápach. Výhodu vidí aj v tom, že pri vlhkej terapii rana pri preváze tak nebolí, aplikácia je jednoduchšia, rýchlejšia a pri vlhkej terapii vidno aj jej účinok, rana sa rýchlejšie hojí. Na otázku týkajúcu sa kompresívnej terapie pacientka odpovedala, že bandáže používala pre mokvanie rany len občas, v lete takmer vôbec.

U konkrétnej pacientky bola zistená aj miera vplyvu ulcus cruris venosum na jej každodenný život. Sťažovala sa na mokvanie a nepríjemný zápach rany, čo ju obmedzovalo pri spoločenskom kontakte (6).

Mnohé výskumy dokazujú veľkú účinnosť vlhkej terapie a klasická terapia sa tak využíva v liečbe chronických rán menej. Tak ako v prípade našej pacientky, aj iní pacienti často uvádzajú, že klasická terapia je až agresívna voči ich ranám. Spôsobuje im pálenie, bolesť a nepríjemné pocity, časté pretekajúce obväzy a vysokú frekvenciu prevázov. Naopak, existuje

mnoho štúdií vlhkého hojenia rán, v ktorých sa opisuje množstvo jeho výhod, medzi ktoré patrí hlavne menšia bolestivosť pri preväzoch, menšia frekvencia preväzov, a zhojenie rany 2x rýchlejšie ako pri klasickej terapii. Podľa výskumnej štúdie Bureša (4) malo vlhké hojenie rán pomocou biokeramického prípravku Cerdak veľkú účinnosť. Pri vzorke 28 pacientov liečených prípravkom Cerdak až 26 pacientov nemalo s týmto prípravkom žiaden problém.

Iba dvaja pacienti tento prípravok netolerovali, pretože pociťovali bolesť. Metóda vlhkej terapie rán taktiež pozitívne ovplyvňuje kvalitu života vo všetkých jej aspektoch, čo potvrdili viaceré štúdie (7, 8).

Záver

Existuje veľa druhov liečby rán, preto je pred začatím liečby nevyhnutné zvoliť správny spôsob ošetrovania vredov predkolenia. Vlhká

terapia je spôsob ošetrovania, ktorý sa dá používať vo všetkých fázach hojenia rany či už vo fáze čistenia, granulácie, alebo epitelizácie. Voľba jednotlivých krycích materiálov musí rešpektovať charakter spodiny rany, sekréciu rany a musí viesť k tvorbe fyziologického prostredia. Ak sa takéto prostriedky použijú, skraca sa čas hojenia, počet preväzov a finančné náklady použité na liečbu ulcus cruris varicosum (5).

LITERATÚRA

1. Pospíšilová A. Bércovy vřed. Praha: TRITON, 2004.
2. Mazuch J, et al. Chirurgické aspekty chronickej venózne insuficiencie dolných končatín. Martin: Osveta, spol. s. r. o. 2006.
3. Mikšová Z, Froňková M, Hernová R, Zajíčková M. Kapitoly z ošetrovateľskej péče I. Praha: Grada Publishing, 2006: 248.
4. Bureš I, Lesná J, Havlíček J. Uplatnění, advanced ceramics" pri hojení ran [online]. [cit. 2014-03-24]. Medical Tribune 2012; 8(4): 4. Dostupné z: <http://www.hojeniran.cz/tematicke-speciály/med>.
5. Poláková K. Hojenie rán pomocou kyseliny hyaluronovej (online) (cit.2013-11-16). Praktické lekárstvo 2011; 1(4): 171–174. Dostupné z: http://www.praktickelekarnictvo.sk/index.php?page=pdf_view&pdf_id=5329&magazine_id=14.
6. Šmigová S. Ošetrovateľská starostlivosť o pacienta s ulcus cruris varicosum. Prešovská univerzita v Prešove: Fakulta zdravotníckych odborov. Katedra ošetrovateľstva 2014: 69.
7. Krejsková K. Nové trendy v hojení chronických ran. Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích: Zdravotně sociální fakulta, 2013: 101.
8. Miertová M, Dlugošová K, Ovšonková A, Čáp J. Vybrané aspekty kvality života pacientov s ulcus cruris venosum. 2016. [online]. [cit.2017-02-21]. Dostupné z: <http://periodika.osu.cz/cejnm/dok/2016-04/25-miertova-et-al-sk.pdf>.

