

Uspořádání autoreferátu

Univerzita Karlova

1. lékařská fakulta

Autoreferát disertační práce



UNIVERZITA KARLOVA
1. lékařská fakulta

MUDr. František Švára

Bilance fosforu a možnosti jejího ovlivnění u pacientů s onemocněním ledvin
Phosphate balance and possibilities to influence it in patients with kidney disease

Praha, 2024

Doktorské studijní programy v biomedicině

Univerzita Karlova a Akademie věd České republiky

Obor: doktorský

Předseda oborové rady: prof. MUDr. RNDr. Jiří Beneš, CSc.

Školící pracoviště: Ústav biofyziky a informatiky 1. LF UK

Školitel: doc. Ing. František Lopot, CSc.

Disertační práce bude nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněna k nahlížení veřejnosti v tištěné podobě na Oddělení pro vědeckou činnost a zahraniční styky Děkanátu 1. lékařské fakulty.

Abstrakt:

Porucha metabolismu fosfátů je obligatorní součástí biochemických projevů chronického onemocnění ledvin a manifestní hyperfosfatemie je častým důsledkem pozitivní bilance fosfátů v podmínkách pokročilé renální insuficience a/nebo selhání ledvin. Přirozené kompenzační mechanismy reagující na retenci fosfátů tzn. zvýšená tvorba tzv. fosfatoninů (fosfaturických faktorů: parathormonu (PTH) a FGF-23), nejsou dostatečné a od jisté úrovně renální dysfunkce jsou dokonce kontraproduktivní. Porucha metabolismu fosfátů je součástí široce koncipovaného syndromu CKD-MBD (minerálová a kostní porucha při chronickém onemocnění ledvin), který v sobě zahrnuje laboratorní parametry kostního metabolismu, abnormality v kostní morfologii a cévní a jiné extraoseální kalcifikace. Klinické důsledky CKD-MBD jsou nejvíce vyjádřeny u hemodialyzovaných pacientů, porucha metabolismu fosfátů je klíčovým patofyziologickým faktorem jejich rozvoje. Ke korekci hyperfosfatémie používáme tři základní terapeutické postupy: dietu se sníženým příjmem fosfátů, efektivní odstraňování hemoelimační procedurou a farmakologické použití látek snižujících vstřebání fosfátů ze zažívacího traktu. Přehledová část práce je sumarizací stávajících poznatků o biochemických a fyziologických principech řízení fosfátové bilance ve zdravé a při renální insuficienci/ renálním selhání. Samostatná kapitola je věnována modelům kinetiky fosfátu se speciálním zaměřením na způsob, jakým se vyrovnávají s atypickým chováním fosfátů při dialýze ve srovnání s jinými metabolity. Druhou částí dizertační práce je popis a výsledky vlastních sledování. Ty byly zaměřeny na kvantifikaci eliminace fosfátů dialýzou, odlišnosti v její efektivitě při různých dialyzačních modalitách (low-flux hemodialýza, high-flux hemodialýza, hemodifiltrace a frekventní domácí hemodialýza), aplikabilitě jednotlivých fosfátových vazačů a dietního poradenství. Výsledky studie o efektivitě různých dialyzačních modalit jsou promítnuty do kritického hodnocení stávajících klinických doporučení.

Klíčová slova: metabolismus fosfátů, chronické onemocnění ledvin, náhrada funkce ledvin, hemodialýza

Abstract:

Impaired phosphate metabolism is an obligatory part of the biochemical manifestations of chronic kidney disease and manifest hyperphosphatemia is a frequent consequence of positive phosphate balance in conditions of advanced renal insufficiency and/or renal failure. Natural compensatory mechanisms responding to phosphate retention, i.e. increased production of phosphatonins (phosphaturic factors: parathyroid hormone (PTH) and FGF-23), are not sufficient and are even counterproductive from a certain level of renal dysfunction. The disorder of phosphate metabolism is part of the broadly defined CKD-MBD syndrome (chronic kidney disease - mineral and bone disorder), which includes laboratory parameters of bone metabolism, abnormalities in bone morphology, and vascular and other extraosseous calcifications. The clinical consequences of CKD-MBD are most pronounced in hemodialysis patients, with impaired phosphate metabolism being a key pathophysiological factor in their development. Three main therapeutic approaches are used to correct hyperphosphatemia: a diet with reduced phosphate intake, effective removal by hemoelimination, and pharmacological use of agents that reduce phosphate absorption from the gastrointestinal tract. The review part of the thesis is a summary of the existing knowledge on biochemical and physiological principles of phosphate balance control in health and renal insufficiency/renal failure. A separate chapter is devoted to models of phosphate kinetics, with a special focus on how they deal with the atypical kinetics of phosphate in dialysis compared to other metabolites. The second part of the dissertation is the description and results of own author's observations. These focused on quantification of phosphate elimination by dialysis, differences in its effectiveness with different dialysis modalities (low-flux hemodialysis, high-flux hemodialysis, hemodiafiltration and frequent home hemodialysis), applicability of different phosphate binders and dietary counseling. The results of the study on the effectiveness of different dialysis modalities are reflected in a critical evaluation of current clinical guidelines. **Keywords:** phosphate metabolism, chronic kidney disease, kidney replacement therapy, hemodialysis

1. Úvod a cíle práce
2. Definice chronického onemocnění ledvin (CKD)
3. Metabolismus fosforu a jeho změny při CKD a selhání ledvin (ESRD)
 - 3.1. Regulace fosfatémie
 - 3.2. Kalcitriol
 - 3.3. Kalcitriol
 - 3.4. FGF-23
 - 3.5. Metabolismus P v podmínkách renální nedostatečnosti a selhání ledvin
4. CKD-MBD jako komplexní porucha fosfokalciového metabolismu při CKD
 - 4.1. Patofyziologie CKD-MBD
5. Klinické konsekvence CKD-MBD: laboratorní komponenta
 - 5.1. Elevace FGF-23: Adaptace vs. maladaptace
6. Klinické konsekvence CKD-MBD: cévní kalcifikace
7. Klinické konsekvence CKD-MBD: kostní komponenta
8. Terapeutické možnosti korekce hyperfosfatémie
 - 8.1. Dieta s omezením příjmu fosfátů
 - 8.2. Farmakologická léčba hyperfosfatémie u CKD
 - 8.2.1. Fosfátové vazače
 - 8.2.2. Inhibitory střevní absorpce fosfátů
 - 8.3. Eliminace fosfátů při dialyzační léčbě
9. Prezentace vlastních výsledků
 - 9.1. Sledování vlivu intenzivní nutriční edukace ve skupině HD pacientů
 - 9.2. Studie použitelnosti Gutzwillerovy a Gotchovy metody, jejich srovnání a ověření vlivu rostoucího profilu bikarbonátu
 - 9.3. Srovnávací studie odstraňování fosforu low-flux hemodialýzou, high-flux hemodialýzou a hemodiafiltrací
 - 9.4. Studie odstraňování fosforu při frekventní (domácí) hemodialýze s nízkým průtokem dialyzátu
 - 9.5. Závěry ze studií zaměřených na vylučování fosfátu jednotlivými dialyzačními modalitami
10. Shrnutí a závěry
 - 10.1. Současný stav poznatků o metabolismu fosfátů
 - 10.2. Možné terapeutické přístupy korekce metabolismu fosfátů
 - 10.3. Závěr
11. Použitá literatura

1. Úvod a cíle práce:

Porucha metabolismu fosforu je obligatorním důsledkem onemocnění ledvin, resp. porucha funkce ledvin. Četnost a míra poruchy metabolismu fosforu je do značné míry závislá na stupni renální dysfunkce, vyjádřené mírou snížení glomerulární filtrace (GFR). Historicky bylo za projev abnormálního metabolismu fosforu považováno zvýšení sérových koncentrací fosforu nad normální meze – hyperfosfatémie. Za normální hodnoty fosfatémie jsou pak považovány meze pro zdravou populaci bez onemocnění ledvin nebo snížení GFR. Při použití tohoto kritéria (manifestní hyperfosfatémie) by byl výskyt abnormálního metabolismu fosforu podhodnocen a omezoval by se na malou část pacientů s pokročilou renální nedostatečností a na většinu pacientů se selháním ledvin, léčených hemodialýzou. V současné době ale je již prokázáno, že abnormality v metabolismu (resp. regulaci) fosfátové homeostázy jsou významně časnější a předcházejí významně rozvoji vlastní hyperfosfatémie.

Cílem práce je komplexně popsat mechanismy, které vedou k poruše metabolismu fosforu u pacientů s onemocněním ledvin, a s důrazem na bilanci fosforu u pacientů, léčených hemodialýzou, což je skupina, u které je porucha metabolismu fosforu vyjádřena nejvýrazněji. Vlastní poznatky jsou zaměřeny na kinetiku modelování fosforu v podmínkách dialyzační léčby a srovnání technických parametrů všech modalit hemodialyzační léčby (low-flux i high-flux hemodialýza, hemodiafiltrace, frekventní domácí hemodialýza s redukováním průtokem dialyzátu) v jejich vlivu na eliminaci fosforu a aplikaci fosfátových vazačů. Podrobně jsou analyzována i existující klinická doporučení.

2. Definice chronického onemocnění ledvin (CKD)

Chronické onemocnění ledvin (chronic kidney disease, CKD) je podle současných klinických doporučení KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) definováno takto: CKD jsou abnormality v ledvinné struktuře a funkci, trvající více než 3 měsíce, které mají dopad na zdraví pacienta. (KDIGO 2013, KDIGO 2024) Abnormality, které naplňují kritéria KDIGO klasifikace pro

CKD, jsou tyto: albuminurie (vylučování albuminu ≥ 30 mg/24 hodin; poměr albumin/kreatinin v moči ≥ 3 mg/mmol]), abnormality močového sedimentu, dlouhotrvající erytrocyturie, elektrolytové a jiné abnormality v důsledku renální tubulární poruchy, abnormality ledviny zjištěné histologicky, strukturální abnormality při zobrazovacích metodách a historie renální transplantace.

3. Metabolismus fosfátů a jeho změny při CKD a selhání ledvin (ESRD)

Stejně jako u mnoha jiných látek, ani u fosfátů nemusí sérová koncentrace fosfátů reflektovat změny celkovém množství v těle, distribuce je do značné míry nerovnoměrná a množství v séru představuje jen méně než 1% celkového množství fosfátů v lidském organismu. Celkové absolutní množství fosfátů u dospělého člověka se pohybuje kolem 700 g a z tohoto množství je asi 85% uloženo v kostech a 14-15% v měkkých tkáních. (Wagner, 2024).

Příjem fosfátů je výlučně perorální, tzn. dietní. Množství fosfátů v dietě může významně kolísat v závislosti na typu diety, nicméně jako průměrnou hodnotu, kterou přijímá dospělý můžeme považovat 1000-1200 mg fosfátů denně. Většina z per os přijatých fosfátů se vstřebá (v závislosti na dietní formě) průměrně 800-1000 mg denně (Hernando N 2018, Wagner CA, 2018). Toto vstřebané množství může být cestou krevního kompartmentu využito k zabudování do skeletu nebo měkkých tkání. Většina takto vstřebaných fosfátů se ale z těla vylučuje ledvinami (cca 600-800 mg), ale množství ledvinami vyloučených fosfátů může výrazně kolísat. Vylučování fosfátů do moči je ovlivněno několika regulačními mechanismy, které mohou měnit vyloučené množství ovlivněním tzv. frakční exkrece fosfátů. Tu lze vypočítat podle vzorce:

$$\text{FEx-P} = (\text{U-P} \times \text{S-kreat.}) / (\text{S-P} \times \text{U-kreat.}) \quad (3.1.)$$

Fex(P) = frakční exkrece fosfátů

U-p = koncentrace fosfátů v moči (mmol/l)

S-kreat = koncentrace kreatininu v séru (umol/l)

S-P = koncentrace fosfátů v séru (mmol/l)

U-kreat = koncentrace kreatinu v moči (umol/l)

Jedná se o podíl reálně vyloučeného množství fosfátů do definitivní moči na celkovém množství fosfátů, které bylo z krve do primární moči vyloučeno glomerulární filtrací. Normální hodnota frakční exkrece fosfátů je 5-20%. Vylučování fosfátů stolicí je z pohledu bilance málo významné, jedná se totiž o rezidua perorálně přijatých a neabsorbovaných fosfátů, fosfáty nejsou ve významném množství aktivně stolicí vylučovány.

3.1 Regulace fosfatémie

Udržení fosfátové homeostázy tzn. normální fosfatémie a normálního celkového obsahu fosfátů v těle není pouze pasivní proces, podmíněný rovnováhou mezi vstřebáváním fosfátů v GIT a vylučováním fosfátů ledvinami. Metabolismus fosfátů je za normálních podmínek na několika úrovních regulován, a to působením několika látek.

3.2 Kalcitriol

Kalcitriol (aktivní forma vitamínu D) patří do skupiny vitamínů rozpustných v tučných steroidní struktury. Metabolismu vitamínu D je komplexní, jeho zdrojem jsou jednak prekurzory, přijaté potravou a dále prekurzory, vzniklé ozářením steroidních molekul v kůži slunečním zářením frakce UVB.

Hlavní funkcí kalcitriolu je regulace (zvýšení) střevní absorpce kalcia a fosfátů, přijatých dietně. Vstřebávání fosfátů se děje jednak pasivně paracelulárním transportem a jednak aktivně prostřednictvím specifických přenašečů, kalcitriol stimuluje oba typy vstřebávání fosfátů. Mimo absorpce kalcia a fosfátů je kalcitriol klíčovým hormonem pro normální metabolismus a morfologii skeletu.

3.3. Parathormon

Parathormon (PTH) je polypeptidový hormon, který další důležitým regulátorem koncentrace kalcia a fosfátů v séru a regulátorem kostního obratu.

Parathormon je tvořen v příštítných těliscích, v tzv. hlavních buňkách příštítných tělísek, před uvolněním do cirkulace je uložen v sekrečních granulech a uvolnění se děje procesem exocytózy. Hlavní stimulem sekrece PTH je pokles sérové kalcémie. Hlavní buňky příštítných tělísek reagují prostřednictvím kalciového receptoru (CaSR, calcium sensing receptor) uvolněním PTH ze sekrečních granul do cirkulace. Hlavními cílovými orgány pro PTH jsou kosti a ledviny.

V kostech se PTH váže jak na osteoklasty tak i na osteoblasty. Reakce na pokles kalcémie je cílena na zvýšení aktivity osteoklastů, což vede ke zvýšení kostní resorpce a zvýšení kalcémie a nepřímo také fosfatémie. V podmínkách normální funkce ledvin je ale potenciální vzestup fosfatémie kompenzován zvýšeným vylučováním fosfátů do moči.

V ledvinách PTH snižuje vylučování kalcia do moči tím, že zvyšuje zpětnou reabsorpci kalcia v distálním tubulu nefronu. Hlavním účinkem PTH je ale zvýšení vylučování fosfátů (fosfaturický efekt), což vede k poklesu fosfatémie. Udržení kalcémie je pro lidský organismus jednoznačnou prioritou, kalciové ionty jsou nezbytné pro správnou funkci svalů (včetně myokardu), krevní srážlivost a další řadu vitálních biologických procesů.

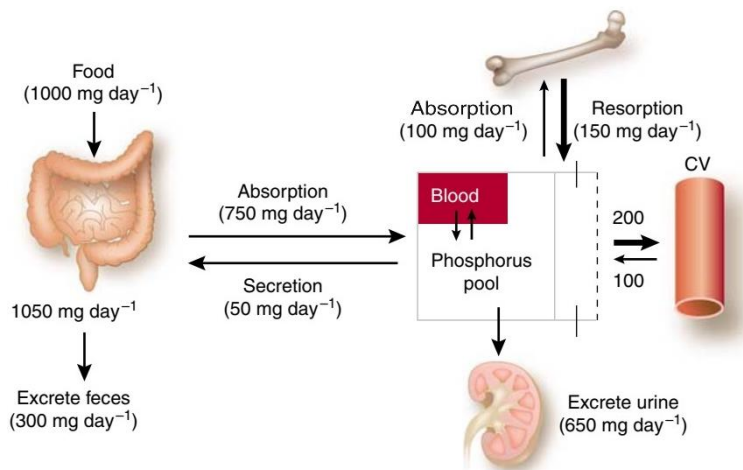
3.4 FGF-23

FGF-23 (Fibroblast growth factor 23) je další látkou, která se významně podílí na regulaci metabolismu fosfátů, kalcia a vývoji skeletu u člověka. FGF-23 je polypeptid o celkem 251 aminokyselinách a molekulové hmotnosti 32 kDa. Exprese FGF-23 (resp. sekrece) je stimulována dominantně příjmem fosfátů a kalcitriolem. Hlavní cílem sekrece FGF-23 je regulace fosfátů v séru v úzkém fyziologickém rozmezí v podmínkách nepravidelného příjmu fosfátů dietou. Hlavní cílovým orgánem pro efekt FGF-23 jsou buňky proximálního tubulu ledvin. FGF-23 snižuje funkci a tvorbu fosfátových kotransportérů Npt2a and Npt2c, které jsou za normálních podmínek zodpovědné za většinu zpětné reabsorpce fosfátů z primární moči do krve. Fosfaturický účinek má v podmínkách normální

renální funkce také PTH, tudíž zvýšení frakční exkrece fosfátů není pro působení FGF-23 specifické.

3.5 Metabolismus fosfátů při renální nedostatečnosti a při selhání ledvin

Rozvoj chronické renální nedostatečnosti je komplexní porucha, která ve svém důsledku zasahuje do mnoha oblastí metabolismu. Primární patofyziologickým mechanismem této poruchy je pokles exkreční funkce ledvin, primárně je snížena exkrece dusíkatých katabolitů, s malou latencí je snížena i alkalizační schopnost ledvin a renální exkrece fosfátů. Současně se rozvíjí i endokrinní abnormality. Jedná se zejména o postupně se snižující schopnost ledvin hydroxylovat prekurzory vitamínu D, tzn. vzniká deficit aktivní formy vit. D – kalcitriolu. Porucha metabolismu fosfátů, která je schematicky znázorněna na obr. č.5, je typická pro pokročilé stupně chronické renální insuficience, obvykle při CKD G4 a G5 a je součástí široce pojatého syndromu CKD-MBD.



Obr. Č. 3.3.1 Metabolismus fosfátů v podmínkách renální insuficience (Hruska KA, 2008)

V podmínkách renální dysfunkce se rozvíjí pozitivní fosfátová bilance, přestože organismus se brání retenci fosfátů zvýšením frakční exkrece fosfátů

v reziduálních nefronech. Tento kompenzační mechanismus je zprostředkován zvýšenou sekrecí PTH a zvýšenou tvorbou FGF-23. O jistého stupně renální dysfunkce již ani tento kompenzační mechanismus nestačí k udržení vyrovnané bilance fosfátů. Retence fosfátů se projevuje rozvojem hyperfosfatémie a ukládáním fosfátů extraoseálně, zde znázorněna tvorba cévních kalcifikací.

4. CKD-MBD jako komplexní porucha fosfokalciového metabolismu při CKD

Konsensuální konference na toto téma se konala v Madridu v roce 2005 a její závěry a doporučení byly publikovány a v roce 2006 (Moe S, Drüeke T, et al. 2006), obojí pod gescí celosvětové iniciativy KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes). Byl vytvořen nově konstituovaný termín Chronic Kidney Disease – Bone and Mineral Disorder (CKD-BMD) jako souhrnný syndrom, který v sobě zahrnuje jednak laboratorní odchylky, příznačné pro poruchu kostního metabolismu u chronického selhání ledvin, tak i kostní změny (abnormality v kostním obratu, mineralizaci i objemu) a nakonec také přítomnost cévních nebo jiných kalcifikací.

Nově definovaný klinický syndrom CKD-MBD tak byl definován takto:

Minerálová a kostní porucha při chronickém onemocnění ledvin je systémová porucha minerálového a kostního metabolismu v důsledku chronického onemocnění ledvin, která je manifestována jednou komponentou nebo kombinací:

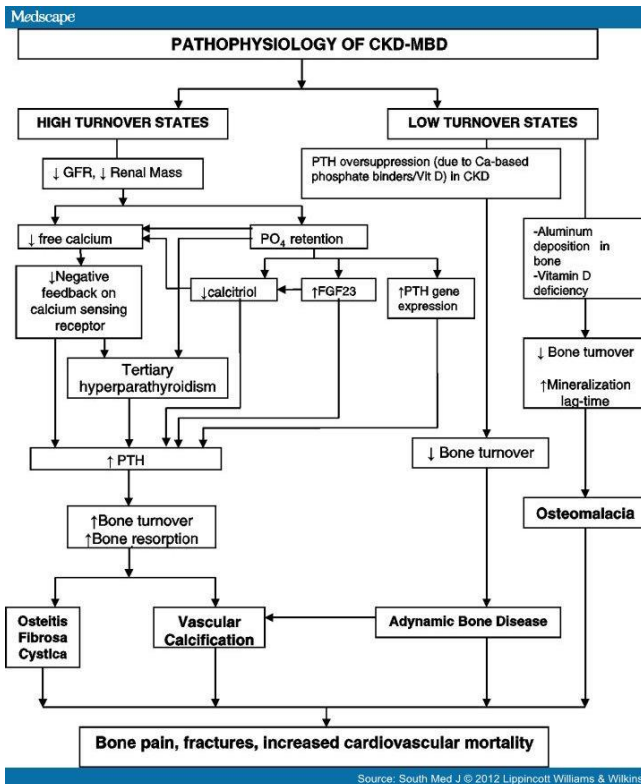
- **Abnormalitami v sérových koncentracích kalcia, fosforu, parathormonu nebo vitamínu D**
- **Abnormalitami v kostním obratu, mineralizaci, objemu, růstu nebo síle**
- **Přítomností cévních kalcifikací nebo jiných kalcifikací v měkkých tkáních**

4.1 Patofyziologie CKD-MBD

Komplexní pohled na problematiku CKD-MBD jako multifaktoriální a multiorgánové onemocnění se nutně projevil v pohledu na patofyziologii této metabolické poruchy. Historický pohled na patofyziologii CKD-MBD zdůrazňoval

roli dvou hlavních faktorů, které „spouštějí“ další kaskádu biochemických, funkčních a morfologických změn. Tzn. jednalo se o pokles glomerulární filtrace, který je od určitého stupně spojen s poklesem vylučování fosfátů a rozvojem hyperfosfatémie, a o deficit aktivní formy vitamínu D, který je podmíněn snížením aktivity 1 α -hydroxylázy.

Recentní pohled na patofyziologii CKD-MBD schematicky (za podmínek jistého zjednodušení) sumarizuje schéma č.2. Hlavním rozdílem je zapojení nového fosfaturického faktoru FGF-23. Jeho zvýšená tvorba je časnou, primární reakcí na nárůst fosfatémie (často ještě v rámci normálního, fyziologického rozmezí), stimulace tvorby a sekrece PTH je v tomto směru až druhou, opožděnou reakcí, která následuje v případě další progresy renální nedostatečnosti. Recentní pohled na patofyziologii rovněž (alespoň částečně) popisuje vývoj kostní choroby s nízkým kostním obratem, resp. adynamické kostní choroby, jejíž prevalence v populaci pacientů s CKD narůstá.

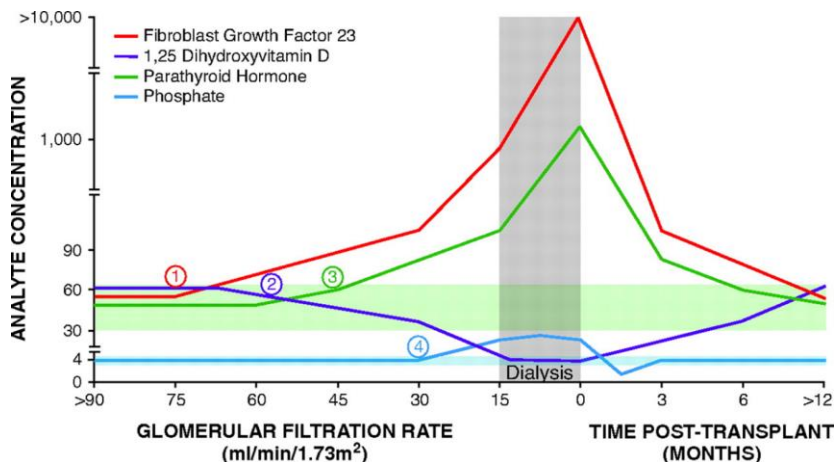


Obr.č. 4.1.2 Recentní schéma patofyziologie CKD-MBD, které zohledňuje další patofyziologické mechanismy a zahrnuje i patofyziologii adynamické kostní choroby (Elder, GJ, 2012)

5. Klinické konsekvence CKD-MBD: laboratorní komponenta

Odchytky v laboratorních hodnotách nejsou často zařazovány mezi klinické projevy, pokud jsou asymptomatické. Pro logickou návaznost na definici CKD-MBD (konkrétně na laboratorní komponentu) zde uvádím i laboratorní konsekvence CKD-MBD, které mají význam pro klinické projevy CKD-MBD. S postupnou progresí renální nedostatečnosti se v populaci pacientů s CKD zvyšuje podíl těch nemocných, jejichž laboratorní parametry CKD-MBD nejsou v normálním, resp. cílovém rozmezí. Časový průběh laboratorních změna

hlavních (Ca, P, PTH), ale i odvozených parametrů CKD MBD ukazuje níže uvedený diagram.



Obr.č. 5.1.1 Časová posloupnost laboratorních změn v průběhu progredující renální insuficience, dialyzačního léčení a po transplantaci. (Wolf M, 2010)

Reprodukcí vývoje biochemických změn (specifických pro CKD-MBD), které jsou spojené s rozvojem renální nedostatečnosti, náhradou funkce ledvin a event. i potransplantačním obdobím, lze sumarizovat takto:

- vývoj iniciálních biochemických změn je časný, může být ve funkčním stadiu CKD G2
- odchylka v „základních“ biochemických parametrech (Ca,P, PTH) nastupuje s latencí
- nemocní v programu náhrady funkce ledvin (CKD G5D) mají nejvýrazněji vyjádřeny odchylky v hodnotách de facto všech sledovaných parametrů CKD-MBD
- reverzibilita těchto laboratorních odchylek po transplantaci ledviny je protrahovaná a v některých případech jen částečná

5.1. Elevace FGF-23: adaptace vs. maladaptace

Hlavní fyziologickým účinkem FGF-23 je indukce fosfaturie. Děje se tak mechanismem zvýšené frakční exkrece fosfátů v ledvinách, tzn. zvyšuje se podíl fosfátů, které jsou vyloučeny v definitivní moči z celkového množství, které se dostává do primární moči glomerulární filtrací. Zvýšená fosfaturie tak není navozena tubulární sekrecí, ale snížením zpětné reabsorpce v tubulech. Druhým mechanismem, kterým se organismus cestou FGF-23 snaží zabránit akumulaci fosfátů v organismu je snížení jejich střevní adsorpce v GIT. FGF-23 snižuje aktivitu alfa-hydroxylázy a tím i tvorbu kalcitriolu, který je významným induktorem střevního vstřebávání fosfátů (a kalcia) v GIT.

Regulační funkce FGF-23 je v iniciálních stádiích chronického onemocnění ledvin ve stádiích CKD G1-G3 jednoznačně prospěšným adaptačním mechanismem, kterým se organismus brání nežádoucí a rizikové akumulaci fosfátů v organismu. Při dalším poklesu GFR ale už není možné ani v podmínkách zvýšené fosfaturie udržet vyrovnanou bilanci fosfátů a rozvíjí se sérová hyperfosfatémie, která dále stimuluje tvorbu a sekreci FGF-23 a PTH. Tvoří se tak „circulus vitiosus“ a původní užitečný regulační mechanismus se stává maladaptací. Zvýšení tvorby FGF-23 pod vlivem retence fosfátů a progredující renální dysfunkce je prokazatelně spojeno s řadou negativních klinických dopadů.

Je dlouhodobě řešenou otázkou, je-li toto negativní působení zprostředkováno, resp. způsobeno přímým působením FGF-23 na cílové orgány (tzn. elevace FGF-23 je přímo působící faktor), nebo zda je elevace FGF-23 pouze „průvodním jevem“ poklesu GFR a rozvoje hyperfosfatémie a na negativních klinických výstupech se přímo nepodílí (tzn. elevace FGF-23 je pouze marker klinicky nepříznivé situace). Na základě epidemiologických, klinických a částečně také experimentálních dat z použití animálních modelů CKD je zřejmé, že přinejmenším některé negativní patofyziologické mechanismy jsou FGF-23 indukovány přímo, bez vlivu ostatních metabolických abnormalit, spojených s progredující CKD. (Kallmeyer A, 2024, Li L, Gan H. 2022).

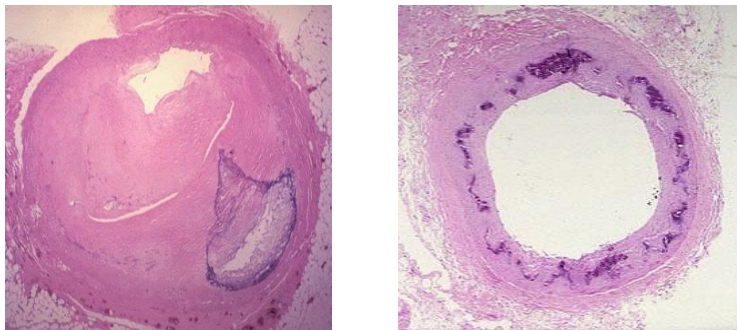
6. Klinické konsekvence CKD-MBD: cévní kalcifikace

Výskyt cévních kalcifikací (CK) v populaci pacientů s chronickým selháním ledvin je mimořádně vysoký. V závislosti na použité metodice až 92 % při použití moderních diagnostických zobrazovacích metod (Nitta K, 2004). V diagnostice CK je možné použít metody radiologické a ultrazvukové.

Radiologické metody jsou založeny buď na běžném RTG snímku vybrané anatomické oblasti, nebo na modifikovaném CT vyšetření. Při běžném RTG vyšetření je přítomnost CK vyjádřena buď kvalitativně (pozitivní/negativní) nebo častěji kvantitativně, resp. semi-quantitativně za použití indexů, vytvořených pro specifikovanou anatomickou oblast. Anatomicky se tato vyšetření provádějí nejčastěji jako boční snímek břišní aorty (Kappila LI 1997). Hodnocení přítomnosti cévních kalcifikací (resp. jejich kvantifikace) za použití CT techniky se provádí jako tzv. electron beam CT (EBCT), nebo za použití moderních CT přístrojů jako multi-detekční CT (MDCT).. Cílovým orgánem pro CT vyšetření CK je téměř exkluzivně srdce, takže výsledek tohoto vyšetření popisuje míru přítomnosti CK v koronárních tepnách, v chlopňovém aparátu, event. v samotném myokardu. CT snímky jsou hodnoceny softwarově a výsledkem vyšetření je kvantitativní veličina, vyjádřená jako Agatstonovo skóre (Agatston AS, 1990) nebo jako objemové skóre (Callister TQ, 1998).

Morfologicky se cévní kalcifikace CK u pacientů s onemocněním ledvin vyskytují ve dvou relativně oddělených formách: a to jako kalcifikace intimální (postihující t. intima) a mediální (postihující t. media). Intimální cévní kalcifikace CK představují komplikaci pokročilé aterosklerózy (tudíž tento obraz není specifický pro onemocnění ledvin) a histologicky se jedná o kalcifikaci ateromového plátu. Tyto léze bývají často stenózující, tzn. mají dopad na perfuzi cílové oblasti.. Mediální cévní kalcifikace CK naproti tomu většinou nevedou k výrazné stenóze tepny, kalcifikace je rovnoměrně rozmístěna v delším úseku po celém obvodu tepny. Hemodynamickým důsledkem mediálních CK není ischemie, ale snížená poddajnost (compliance) a zvýšená cévní rezistence. Tento typ postižení je

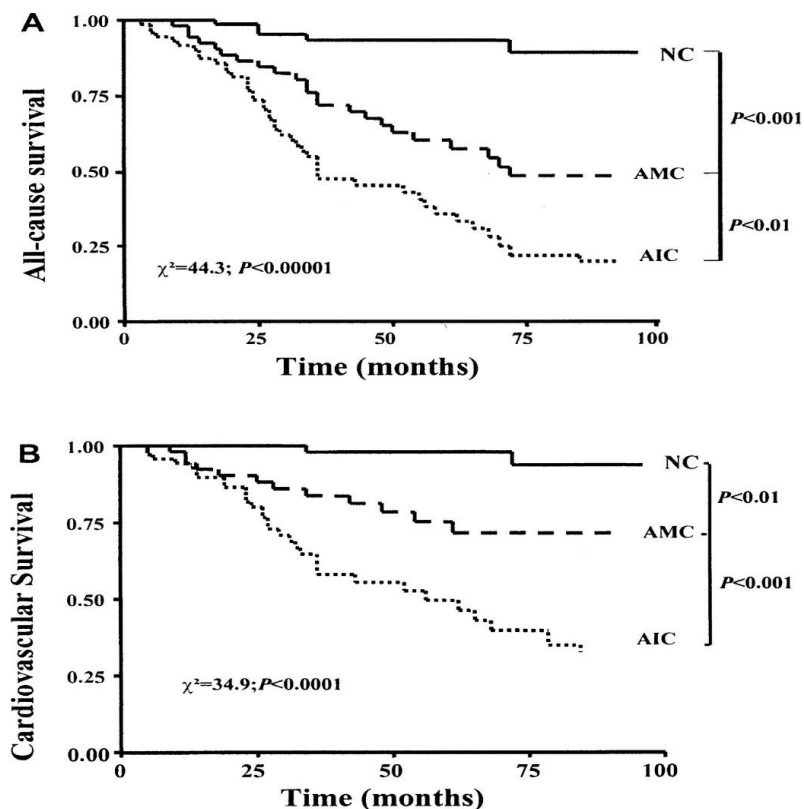
specifický (i když ne absolutně) pro nemocné s DM a/nebo chronickým onemocněním ledvin.



Obr.č. 6.1 Histologický obraz průřezem cévy s průkazem intimální (vlevo) a mediální kalcifikace (Chertow GM, 2004)

Patogeneze cévních kalcifikací je značně komplexní proces za účasti mnoha faktorů. Původní představa, že se jedná o pasivní, spíše fyzikálně-chemický (pod vlivem kalcia, fosforu a pH) než biologický proces, je v současnosti zcela opuštěna. Současná teorie vzniku CK považuje za klíčový moment vývoje CK dediferenciaci buněk hladké svaloviny cévní stěny (VSMC) a jejich fenotypovou přestavbu na buňky podobné chondrocytům a osteocytům (osteocyte like cells). Tento proces probíhá jako důsledek nerovnováhy mezi prokalcifikačními a protikalcifikačními vlivy. Mezi prokalcifikační faktory patří vysoké sérové koncentrace kalcia a fosforu, vyšší věk, DM, podávání nativního vitamínu D, oxidativní stres aj., naopak mezi nejlépe prozkoumané inhibující faktory kalcifikace patří fetuin A, osteoprotegerin a MGP (Matrix Gla protein).

Výskyt cévních kalcifikací a jejich dopad na dlouhodobé morbiditní a mortalitní ukazatele byl popsán v celé řadě publikací. Bez ohledu na rozdílnou použitou metodiku detekce CK bylo ve vzácné shodě ve všech těchto studiích prokázáno, že přítomnost CK nebo jejich progresse jsou nezávislým prediktorem pro celkovou a kardiovaskulární morbiditu a mortalitu.



Obr. č.6.2 Porovnání celkové a kardiovaskulární mortality skupiny dialyzovaných pacientů v závislosti na absenci či přítomnosti mediálních nebo intimálních kalcifikací. (London G, 2003)

7. Klinické konsekvence CKD-MBD: kostní komponenta

Postižení skeletu je integrální a logickou komponentou klinického syndromu CKD-MBD. Vlastní projevy ve smyslu kostní struktury se mohou projevovat jako abnormální hodnoty v kostním obratu, mineralizaci a objemu. Na základě těchto parametrů se kostní postižení diagnosticky dělí na několik definovaných jednotek: osteomalacie, mixed uremic osteopathy (smíšená uremická osteopatie), osteitis fibróza a adynamická kostní choroba. Takto detailní

diagnostika ale vyžaduje provedení kostní biopsie, navíc se stanovením dynamických kostních parametrů, tzn. po předcházejícím značkování tetracyklinem. Klinická diagnostika kostního postižení je tak postavena na interpretaci nepřímých znaků kostního metabolismu. V praxi se jedná se zejména o sérové markery kostního metabolismu a posouzení výsledků zobrazovacích metod.

Sada základních markerů kostního metabolismu (tzn. CKD-MBD laboratorní komponenta, tzn. kalcium, fosfáty a PTH) se v této situaci rozšiřuje o hodnocení alkalické fosfatázy (ALP), nebo v případě potřeby jejího kostního izoenzymu. Vzhledem k populačnímu vývoji v populaci CKD pacientů, kdy se prevalence CKD posouvá do stále vyšších věkových skupin, je logické, že u významné části CKD pacientů se v postižení skeletu kombinují změny specifické pro CKD-MBD s osteoporózou. Současná klinická doporučení toto reflektují a alespoň v omezené míře se k problematice osteoporózy u CKD pacientů vyjadřují.

V KDIGO doporučeních z roku 2009 se vyšetření kostní denzity (BMD, tzn. vyšetření k průkazu osteoporózy) nedoporučuje. Je jistě pravdou, že stanovení BMD nemůže u CKD pacientů určit typ kostního postižení a sníženou BMD (T-skóre, Z-skóre) u CKD pacientů nelze jednoznačně interpretovat jako průkaz osteoporózy. V aktualizované verzi KDIGO doporučení z roku 2017 je ale již vyšetření BMD v indikovaných případech doporučeno. Použití metody DEXA a stanovení BMD si tedy i u pacientů s CKD zachovává svou prediktivní hodnotu ve smyslu rizika fraktur.

8. Terapeutické možnosti korekce hyperfosfatémie

Recentní klinická doporučení pro CKD-MBD (KDIGO, 2017) definují cílové hodnoty pro terapii takto: Pro korekci hyperfosfatémie doporučení navrhuje „snížování zvýšených hodnot k normálnímu rozmezí“, pro kalcémii pak „vyhnout se hyperkalcémii“. Rozhodnutí o léčbě hyperfosfatémie má být založeno na perzistující a progredující hyperfosfatémii. Použití fosfátových vazačů na bázi

kalcia v léčbě hyperfosfatémie má být omezeno a podávání vazačů na bázi hliníku po delší interval zcela opuštěno. V léčbě hyperfosfatémie má být dietní omezení příjmu fosfátů použito jako samostatná léčba nebo v kombinaci s jinými opařeními. U pacientů ve stadiu CKD G5D je navrženo v případech perzistentní hyperfosfatémie zvýšit dialyzační odstraňování fosfátů.

8.1. Dieta s omezením příjmu fosfátů

Restrikce dietního příjmu fosfátů je tradičním terapeutickým nástrojem v korekci hyperfosfatémie u pacientů s onemocněním ledvin stupně G3-5D. Klinické použití diety s omezeným obsahem fosfátů vychází z logického předpokladu, že snížením absolutního množství fosfátů, které v potravě vstupují do GITu se úměrně sníží i vstřebatelné (resp. vstřebávané množství) a redistribucí do cílových kompartmentů se sníží sérová (hyper)fosfatémie.

Fosfáty se ve většině potravin vyskytují v relativně lineárním poměru k obsahu bílkovin, tento vztah lze s jistou mírou zjednodušení vyjádřit tak, že v běžné dietě je přítomno 12-14 mg fosfátů na 1 g přijatých bílkovin (Kalantar-Zadeh K, 2010). Kalkulace příjmu fosfátů v dieta ve vztahu na příjem bílkovin je možná podle historicky odvozených rovnic. (Rufino et al., 1998, Boaz M, 1996):

$$P_{\text{intake}} \text{ (mg/d)} = 42,4 + 15 \times \text{Prot}_{\text{intake}} \text{ (g/d)} \quad (\text{Rufino et al 1998, 8.1.1.})$$

$$P_{\text{intake}} \text{ (mg/d)} = 128 + 14,13 \times \text{Prot}_{\text{intake}} \text{ (g/d)} \quad (\text{Boaz M et al. 1996, 8.1.2})$$

Přílišná a neselektivní restrikce příjmu fosfátů tedy může vést k nežádoucímu omezení příjmu bílkovin. V běžné klinické praxi se tedy doporučuje restrikce příjmu fosfátů na 800-1000 mg den, za kontroly proteinového metabolismu. Vzájemná provázanost příjmu bílkovin a fosfátů ale není absolutní. Zejména v posledních dekádách spojených s prudkým rozvojem nových technologií v potravinářském průmyslu se výrazně zvýšila důležitost původu potravin (rostlinný vs. živočišný) a použití potravinových aditiv.

Míra vstřebatelnosti fosfátů je nižší u potravin rostlinného původu než u potravin živočišných. Toto je způsobeno tím, že fosfor je v potravinách rostlinného původu částečně obsažen ve formě fytátů (solí kyseliny fytové). Sliznice tenkého střeva člověka neobsahuje enzym fytázu, který by tyto molekuly štěpil a umožnil absorpci fosfátů ve vstřebatelné formě. Míra absorbovatelnosti fosfátů z potravin živočišného původu široce kolísá mezi 35-86%, kdežto u potravin rostlinného původu je konstantně pod 50%. Výrazně nejvyšší absorbovatelnost mají fosfáty obsažené v potravinářských aditivech, jsou vstřebávány z více než 90%. (Lei XG et al, 2003, Sullivan CM, et al 2007). Výčet nejčastějších fosfátových aditiv je uveden v tab. (Fongusová A, 2014)

Kódové označení	Sloučeniny
E 322	Lecitiny
E 338	Kyselina fosforečná
E 339	Fosforečnany sodné
E 340	Fosforečnany draselné
E 341	Fosforečnany vápenaté
E 343	Fosforečnany hořečnaté
E 442	Amonné soli fosfatidových kyselin
E 450	Difosforečnany
E 451	Trifosforečnany
E 452	Polyfosforečnany
E 541	Kyselý fosforečnan sodno-hlinitý
E 1410	Fosforečnan škrobu
E 1412 a E 1413	Zesítený fosforečnan škrobu
E 1414	Acetylovaný zesítený fosforečnan škrobu

Tab.č. 8.1.3. Potravinová aditiva s obsahem fosfátů. (Fongusová A, 2014)

V reálu se fosfátová aditiva bohužel využívají dominantně ke zpracování nízkorozpočtových potravin, kde do jisté míry suplují přirozené sensorické a jiné vlastnosti hodnotnějších surovin, které v těchto potravinách obsaženy nejsou. Podobné důvody vedou k použití fosfátových aditiv v potravinových polotovarech (tzv. processed food), kde jejich použití m.j. maximálně zkracuje a zjednodušuje přípravu, opět často na vrub kvality vstupních surovin.

8.1.1 Limity použití diety s omezeným příjmem fosfátů u pacientů s CKD

Významnější uplatnění tohoto léčebného postupu (zejména v ovlivnění morbiditních a mortalitních ukazatelů) je limitováno několika významnými faktory:

- Obtížná aplikovatelnost v běžné klinické praxi
- Závislost na complianci pacienta
- Riziko proteinové malnutrice
- Limitovaná evidence pro ovlivnění morbidity a mortality

Realizace tohoto léčebného postupu je zcela závislá na **adherenci pacienta**. V obecné rovině jsou dietní limity, spojené s léčbou pokročilé renální insuficience (a zejména ve stadiu CKD 5D), přijímány nemocnými problematicky a adherence s nimi je nízká. Omezení příjmu fosfátů není obvykle **jediným dietním omezením** u pacientů s CKD, v reálu se toto omezení často kombinuje s omezením příjmu kalia (prevence hyperkalémie), tekutin a sodíku (prevence hypervolémie) sacharidů (u pacientů s diabetes mellitus) apod. Dodržování takto restriktivní diety je pro většinu pacientů problematické.

Dalším významným limitem je nevyhnutelné **snížení příjmu bílkovin** (se všemi negativními dopady), pokud by byla použita příliš přísná dietní restrikce příjmu fosfátů. V běžné klinické praxi se tedy obvykle nepoužívá omezení příjmu fosfátů na méně než 800-1000 mg/den. Malý dopad diety s omezením příjmu fosfátů na klinické výstupy přisuzuje dietě s restrikcí fosfátů také jediná dostupná metaanalýza studií. (Liu Z. et al., 2015).

8.2 Farmakologická léčba hyperfosfatémie u CKD

Jak dieta se sníženým příjmem fosfátů, tak i dialyzační techniky mají v každodenní klinické praxi významné limity v použitelnosti a efektivitě ke korekci hyperfosfatémie u pacientů s CKD. Logickým důsledkem těchto limitací je použití další terapeutické metody, tzn. farmakologické léčby hyperfosfatémie u CKD pacientů. Použití léčiv, která mají za cíl snížit vstřebané množství fosfátů ze stravy, spočívá ve využití 2 principálně odlišných mechanismů:

- snížení vstřebatelného množství fosfátů vazbou na vlastní molekulu orálně podaného léčiva, tzn. použití tzv. **fosfátových vazačů**
- snížením vstřebaného množství fosfátů vazbou molekuly léčiva na některý z transportních kanálů ve sliznici GIT a jeho inaktivace, tzn. **použití inhibitorů absorpce fosfátů**

8.2.1 Fosfátové vazače

Použití fosfátových vazačů je historicky starší léčebnou metodou, používanou v této indikaci již od konce 60. let. Jakkoli se jedná o chemicky značně heterogenní skupinu léčiv, jejich mechanismus účinku je identický: v zažívacím traktu se na fosfátový vazač váže aktuálně dostupný fosfát (resp. fosferečnanový aniont).. Vytvořená vazba je velmi pevná a nerozpustná. Navázaný fosfát se tedy nevstřebává a je vyloučen stolicí.. Z hlediska klinického použití u pacientů s CKD (jak pacientů s CKD G3-5, tak i CKD 5D) jsou klíčovými posuzovanými vlastnostmi efektivita a bezpečnost. Efektivita jakožto schopnost fosfátových vazačů vázat v GIT fosfáty a bránit jejich vstřebání se mezi jednotlivými vazači liší. Bezpečnost fosfátových vazačů je posuzována jako krátkodobá (výskyt nežádoucích účinků, tedy zejména GIT (in)tolerance) a dlouhodobá (dominantně) absorpce, metabolizace a event. akumulace v organismu.

Fosfátové vazače se podle své chemické struktury dělí do několika skupin:

- **fosfátové vazače na bazi hliníku**; dnes již nepoužívané pro riziko akumulace hliníku v organismu se závažnými projevy aluminiové toxicity
- **vazače fosfátů na bazi kalcia**; **kalcium** karbonát nebo později a méně často acetát . Po celé období osmdesátých a devadesátých let byly kalciové přípravky jedinou terapeuticky dostupnou alternativou fosfátových vazačů. Byla u nich prokázána výrazná akumulace kalcia v organismu a

- potencializace tvorby cévních a jiných mimokostních kalcifikací. Tvoří v současnosti již minoritní skupinu, jejich použití není rutinně doporučováno.
- **sevelamer.** nekalciový, nekovový vazač fosfátů; Sevelamer je chemicky příbuzný pryskyřičným hypolipidemikům (Chertow et al., 1997). Sevelamer neobsahuje žádné kalcium ani jiné kovy a po více než 20 letech klinického používání lze s jistotou prohlásit, že ze zažívacího traktu není absorbován (Plone et al., 2002). Používání sevelameru přineslo (ve srovnání s kalciovými vazači fosfátů) nepochybně mnohá pozitiva. Přesto některé problematické vlastnosti, přítomné de facto u všech dříve i dosud používaných fosfátových vazačů, zůstávají nevyřešeny. Sevelamer má relativně často vedlejší gastrointestinální účinky, což významně snižuje compliance pacientů s léčbou. Předmětem stále trvajících diskusí v odborné veřejnosti je otázka, zda ve srovnání s kalciovými vazači snižuje sevelamer morbiditu a mortalitu. I když takovýto trend byl v některých klinických studiích i metaanalýzách doložen, rozdíl nedosáhl jednoznačné statistické významnosti.
 - **lanthan karbonát;** další zástupcem skupiny kovových nekalciových vazačů fosfátů je lanthan karbonát. Jedná se o sloučeninu lanthanu (= těžký kov ze skupiny lanthanoidů, resp. skupiny kovů vzácných zemin). Biochemické vlastnosti lanthanu jsou do jisté míry podobné hliníku, včetně schopnosti vázat na sebe v zažívacím traktu fosfáty (Behets et al., 2004). Jeho dlouhodobé užívání je spojeno s mírnou, velmi pravděpodobně klinicky nevýznamnou akumulací lanthanu v organismu. T.č. není v ČR dostupný.
 - **fosfátové vazače na bazi železa;** sucroferric oxyhydroxid, ferric citrat nebo Fe-Mg hydroxykarbonát, edná se sice o tři různé molekuly, jejich farmakologický účinek je ale podobný. Všechny tři představují účinné vazače fosfátů. Velmi malá část železa z těchto molekul se v zažívacím traktu resorbuje (Wilhelm et al., 2014). Vstřebané železo ale neohrožuje pacienty akumulací, může být využito pro erytropoezu. T.č. v ČR rovněž nedostupné.

Společným nedostatkem prakticky všech vazačů fosfátů je ne zcela zanedbatelný výskyt nežádoucích účinků, zejména zažívacích. Spektrum těchto nežádoucích účinků je pestré a začíná již při vlastním orálním požití (chuť, zbarvení sliznice dutiny ústní a zubů a problematické polykání velkých tablet). Relativně časté jsou dyspepsie horního typu (nadýmání, meteorismus) a poruchy vyprazdňování, zácpa (zejména při použití kalciových preparátů), ale někdy i průjem u nekalciových vazačů. Samotné nežádoucí účinky i vysoký počet předepsaných tablet denně jsou nepochybně hlavními faktory relativně nízké adherence s touto léčbou (Gray et al., 2019). Problematická je zejména léčba dlouhodobá. V indikaci hyperfosfatemie u hemodialyzovaného pacienta je v současnosti první volbou nekalciový vazač. Nejdelší zkušenost a logicky i nejrozsáhlejší evidenci pro laboratorní, ale i klinické výstupy má jistě sevelamer, a to včetně několika studií, které prokázaly asociaci (nikoli kauzalitu) se snížením mortality.

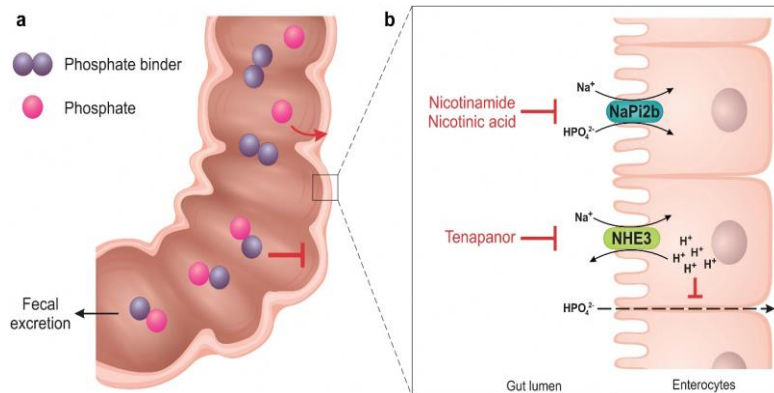
8.2.2 Inhibitory střevní absorpce fosfátů

Jako slibná a potenciálně terapeuticky nová možnost se jeví využití jiného principu pro ovlivnění gastrointestinálního vstřebávání fosforu. Jde o mechanismus aktivní blokády střevních transportních mechanismů ve sliznici (blokáda střevních fosfátových transportérů).

Tenapanor je první látkou ze skupiny inhibitorů střední absorpce fosfátů, která obdržela registraci a schválení pro použití v běžné klinické praxi v říjnu 2023. V této indikaci je distribuován pod názvem Xphozah® firmou Ardelyx.

Mechanismem účinku tenapanoru je inhibice NHES3 (sodium hydrogen exchanger isoform 3), lokalizovaného v membráně enterocytů, přivrácené do střevního lumen. Inhibicí tohoto membránového transportéru dochází k retenci protonů intracelulárně a snižuje se intracelulární pH. Tyto intracelulární biochemické změny vedou ke změně propustnosti paracelulárních kanálů

v oblasti tight junction a omezení pasivního prostupu fosfátových iontů touto cestou. (Block GA, 2019) .



Obr. č. 8.2.2.1 Mechanismu vstřebávání fosfátů z GIT a způsob možného terapeutického ovlivnění 2 základními terapeutickým postupy (Barreto FC , Barreto DV et al, 2019)

Zásadním a častým nežádoucím účinkem je výskyt průjmu. V přeregistračních studiích byl popisován výskyt průjmu až ve 53%, a to v různé formě a intenzitě. Jako závažným byl průjem označen v 5% případů a v 1% vedl k dehydrataci a hyponatrémii. Výskyt nežádoucích účinků může být (stejně jako u fosfátových vázačů) významným limitem pro širší použití v klinické praxi.

8.3 Eliminace fosfátů při dialyzační léčbě

Dialyzační eliminace fosfátů je další alternativou, kterou je možné ovlivnit bilanci fosfátů a fosfatémii u pacientů léčených hemodialýzou. Kinetika fosfátů v průběhu hemodialyzační procedury (HD) je v prvních dvou hodinách typicky popsatelná bifázickou křivkou (Spalding et al., 2002), kdy dochází k poměrně rychlému poklesu sérové fosfatémie (pravděpodobně eliminací fosfátů z intravaskulárního kompartmentu), a poté se křivka sérové koncentrace oplošťuje a fosfatémie v séru pacienta již po zbývající dobu hemoeliminační procedury významně neklesá, i když odstraňování fosfátů z krve do dialyzátu

pokračuje (Haas et al., 1991). V této době je tedy dopad eliminace dialýzou kompenzován transportem fosfátů ze zásobních, hlubších kompartmentů do intravaskulárního prostoru.

Možnosti kvantifikace dialyzační eliminace fosfátů jsou pro složitost kinetiky fosforu během eliminace významně limitované. Variantou, jak popsat proceduru z hlediska fosfátové bilance, je přímá kvantifikace celého odstraněného množství (nikoliv jen sledování změn sérové koncentrace vlivem dialýzy). Jednou z možností, jak kvantifikovat množství odstraněného fosforu, je kompletní nebo částečný sběr dialyzátu za dobu dialýzy. Druhou možností je využití některého z matematických vzorců odvozeného podle časově specifikovaných odběrů krve, resp. dialyzátu. V klinické praxi se pro tento účet používá nejčastěji výpočet podle Gutzwillera (Gutzwiller JP et al., 2002) nebo Gotche (Gotch FA et al., 2003). Při konvenční HD je množství odstraněného fosforu omezeno na 600–800 mg. Tato limitace je dána sníženou hodnotou clearance dialyzátoru pro fosfáty, která obvykle dosahuje zhruba 80 % deklarované clearance pro ureu. S ohledem na limitovanou dostupnost extravaskulárního fosforu a jeho vícekompartmentovou distribuci je zřejmé, že nejdůležitějším faktorem dialyzační eliminace je dialyzační čas. Pouze čas, resp. dialyzační doba, je faktorem, který umožní přestup fosforu z intersticia intravaskulárně, odkud může být eliminován. Druhou alternativou je zvýšení frekvence HD procedur na více než běžně používané tři procedury týdně. Gutzwiller jako první (Gutzwiller JP, 2002) publikoval jednoduchou rovnici pro **přibližné stanovení dialýzou vyloučeného množství fosfátu** (M_{iP}) z koncentrací v plasmě (CP_{iP}) a v dialyzačním roztoku (CD_{iP}) měřených v 60. minutě dialýzy a doby dialýzy T_d (obě koncentrace je třeba dosadit v mmol/ a dobu dialýzy v minutách, hodnota M_{iP} potom vychází v mmol).

$$M_{iP} = 0,1 * T_d - 17 + 50 * CD_{iP} (60') + 11 * CP_{iP} (60') \quad (8.3.1)$$

Předpokladem její platnosti jsou konstantní průtoky dialyzátu a krve a tím i přibližně konstantní clearance po celou dobu dialýzy.

9. Prezentace vlastních výsledků

Třemi základními nástroji, používanými v léčbě hyperfosfatémie dialyzovaných pacientů jsou: dieta s omezením příjmu fosfátů, použití fosfátových vazačů a efektivní eliminace fosfátů dialyzační léčbou. V této práci jsou uvedeny studie, postihující všechny tyto léčebné modalitty

9.1 Sledování vlivu intenzivní nutriční edukace ve skupině HD pacientů

Dopad dietní edukace jsme si na našem pracovišti prakticky ověřili na malé skupině pacientů. Cílem tohoto sledování bylo ověřit účinnost intenzivní nutriční edukace ve skupině stabilních hemodialyzovaných nemocných. (Švára F et al., 2014). Do studie bylo zařazeno 10 stabilních HD pacientů s průměrnou délkou HD léčení 22,8 měsíce. Tzn. nejednalo se o nové pacienty, ale o skupinu pacientů, která již byla opakovaně seznámena se základními principy dietní terapie u hemodialyzovaných pacientů. Do sledování byli zařazeni pacienti, kteří měli v pravidelných měsíčních odběrech fosfatémii 1,8-2,5 mmol/l a u kterých byl předpoklad snížení fosfatémie nutriční edukací, tzn. nebyli zařazeni pacienti vysloveně non-compliantní. Nebyli také zařazeni pacienti s hodnotou albuminu pod 35 g/l. Základní demografická data jsou obsažena v tabulce:

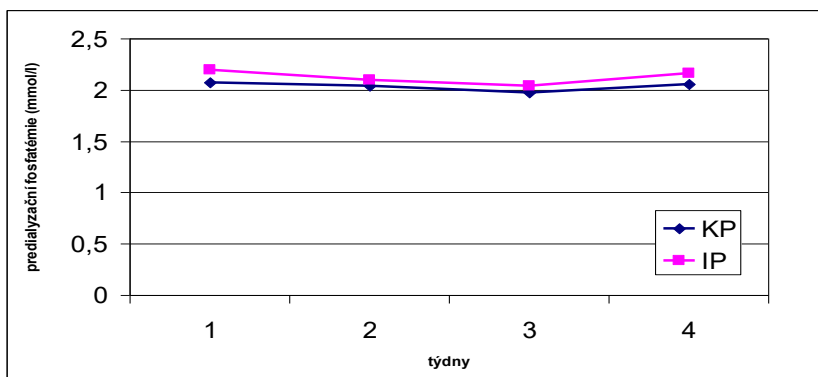
věk	68,9 ± 7,4 roku
pohlaví	4 muži, 6 žen
trvání RRT	22,8 ± 10,8 měsíce
dial. modalita	5x HD , 5x HDF
dial. doba /týden	12,8 ± 2,5 hod.
P vazač	5x sevelamer, 3 x Ca-karbonát

Tab.č. 9.1.1 Základní demografická data zařazených pacientů (Švára F et al., 2014)

Studie se ve zkráceném designu skládala ze dvou 4-týdenních období, oddělených 2-týdenní „wash-out“ periodou. Po dobu trvání studie nebyla měněna medikace ani hemodialyzační parametry. V kontrolní periodě (KP) byli pacienti seznámeni s výsledky svých měsíčních odběrů a byla jim doporučena jednorázová dietní opatření (tzn. včetně restrikce příjmu fosfátů), toto období tedy probíhalo jako standardní, obvyklá léčebná péče. V intervenované periodě

(IP) byli po 4 týdny pacienti navíc seznamováni 1 x týdně s aktuální hodnotou predialyzační fosfatémie a nutriční terapeut nebo nefrolog s nimi vedl rozhovor s cílem analyzovat jídelníček za uplynulý týden a snížit příjem fosfátů na 800-1000 mg/den. Této hodnoty mělo být dosaženo především vyloučením potravin s předpokládaným obsahem fosfátových aditiv a potravinám s vysokým obsahem fosforu. Součástí edukace bylo i „připomenutí“ předepsané dávky fosfátových vazačů a vhodného načasování jejich používání. Primárně sledovaným ukazatelem byla predialyzační fosfatémie po 4 týdnech obou period. Dalšími sledovanými parametry byly základní nutriční ukazatelé, tzn. sérový albumin a prealbumin.

Výsledky jsou shrnuty ve formě grafu, který zobrazuje vývoj sérové fosfatémie v obou časových periodách.



Graf č. 9.1.2 Srovnání predialyzační fosfatémie v periodě konvenční a intenzivní nutriční edukace (Švára F et al., 2014), KP = kontrolní perioda, IP= intervenovaná perioda.

Změna predialyzační fosfatémie nebyla statisticky významná. Naše výsledky ukazují, že potenciál dietní restriktce příjmu směrem k ovlivnění predialyzační fosfatémie je zřejmě malý. Ani současné ovlivnění 2 relativně nezávislých faktorů (dietní příjem fosfátů, adherence s P-vazači) nevedla ke snížení fosfatémie.

Nevýhodou posuzování podobných terapeutických nástrojů je nejistota, do jaké byla míry byly pacientem realizovány. Nutriční parametry byly sledovány s

cílem vyloučit možný negativní dopad restrikce dietního příjmu fosfátů na parametry bílkovinného metabolismu. Paradoxní navýšení těchto ukazatelů (v případě prealbuminu téměř na hraně statistické významnosti) lze snad vysvětlit jako reakci nemocných na zvýšený zájem o jejich dietu v průběhu opakované nutriční edukace. V KDOQI doporučeních je tomuto postupu přiřazeno označení „OPINION“ pro CKD G3-4 a „EVIDENCE“ pro CKD G5, v KDIGO doporučeních je pak síla a významnost tohoto postupu hodnocena označením 2D (nejnižší možné ohodnocení).

Použití nízkofosfátové diety v léčbě hyperfosfatémie dialyzovaných pacientů je limitováno také jinými faktory než individuální adherencí jednotlivých pacientů. S ohledem na populační vývoj dialyzované populace (zvyšující se průměrný věk, zvětšující se podíl polymorbidních a diabetických pacientů) se také zvyšuje část pacientů s pre-existující proteinovou malnutricí, u kterých je použití nízkofosfátové diety *a priori* rizikové nebo nevhodné.

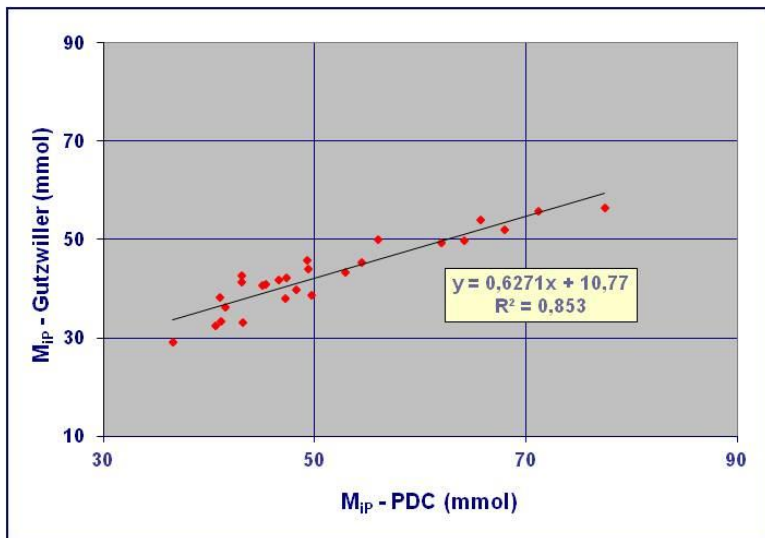
9.2 Studie použitelnosti Gutzwillerovy a Gotchovy metody, jejich srovnání a ověření vlivu rostoucího profilu bikarbonátu

Cílem první studie s měřením vyloučeného množství fosfátu pomocí metod popsaných v odst. 8.3. bylo v první řadě ověřit jejich realizovatelnost na vlastním pracovišti. Odstraňované množství fosfátu za dialýzu bylo vyhodnocováno metodou Gutzwillera (M_{iP} (Gutz.)) i metodou Gotche (M_{iP} Gotch), v obou případech proti referenci získané parciálním sběrem odpadního dialyzátu M_{iP} (PDC, partial dialysate collection). Ten byl realizován pomocí monitoru DQM Gambro, který umožňuje z odpadního toku dialyzátu odebírat trvale odštěp 3 ml/min do separátního sběrného vaku, ze kterého je možné po ukončení dialýzy odebrat vzorek na stanovení koncentrace $CD_{iP}(t)$. Hodnota $M_{iP}(PDC)$ se pak počítala ze vztahu

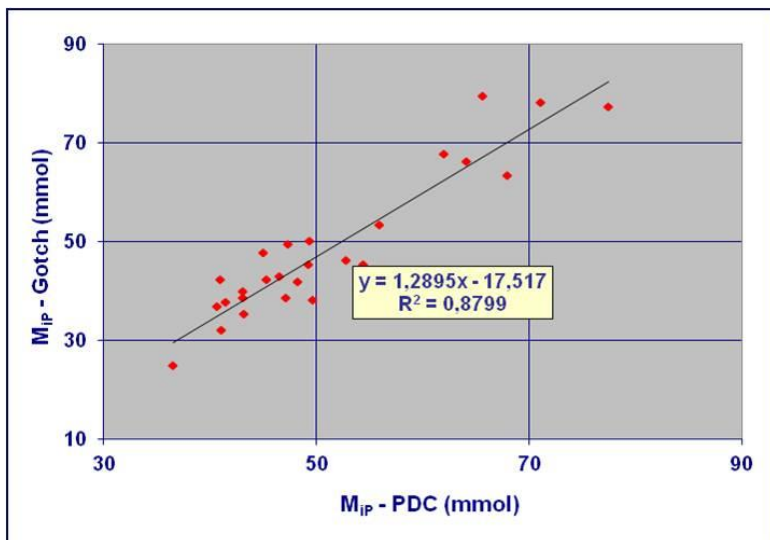
$$M_{iP}(PDC) = CD_{iP}(Td) \cdot VD \quad (9.2.1)$$

kde objem použitého dialyzátu je dán vztahem $VD = (t \cdot QD + UF)$. V něm značí Td dobu dialýzy, QD průtok dialyzátu a UF celkovou ultrafiltraci při hodnocené dialýze.

Druhotným cílem bylo ověření staršího, nikdy blíže nestudovaného návrhu Fischbacha (EDTA/ ERA kongres 1989) zvýšit odstraňované množství fosfátu při dialýze použitím lineárně stoupajícího profilu (tzn. proměnlivé koncentrace) bikarbonátu v dialyzátu. Dialýzy bez bikarbonátového profilu a s profilem byly dělány jako párové vždy u stejných pacientů a s jinak stejným dialyzačním předpisem. Při dialýzách bez profilu byla použita hodnota koncentrace bikarbonátu v dialyzátu 30 mmol/l, při profilu stoupala lineárně z hodnoty 24 mmol/l na začátku dialýzy na hodnotu 34 mmol/l na konci dialýzy. Hypotéza o možném zvýšení množství odstraněného fosfátu při dialýze s bikarbonátovým profilem vycházela z předpokladu, že profil způsobí pozvolnější nárůst plasmatického bikarbonátu v první části dialýzy a zabrání tak částečně přesunu části plasmatického bikarbonátu z extracelulárního prostoru do intracelulárního, tedy jevu, ke kterému při dialýze normálně dochází s úpravou predialyzační acidózy. Párové měření s a bez profilu bylo provedeno u 6 pacientů na „low-flux“ dialýze a 10 pacientů na „high-flux“ dialýze. Kromě těchto měření bylo u 10 pacientů s „high-flux“ dialyzátorem provedeno i jedno párové měření při hemodiafiltraci (pouze bez bikarbonátového profilu). Prováděné náběry zahrnovaly predialyzační odběr krve na stanovení $CP_{iP}(0)$, náběr krve i dialyzátu $CP_{iP}(60)$ a $CD_{iP}(60)$ v 60. minutě dialýzy a odběr dialyzátu ze sběrného vaku na konci dialýzy na stanovení $CD_{iP}(Td)$. Z uvedených hodnot zjištěných z náběrů bylo stanoveno odstraněné množství fosfátu $M_{iP}(Gutzw.)$, $M_{iP}(Gotch)$ a $M_{iP}(PDC)$ a spočteny korelační přímky mezi $M_{iP}(Gutzw.)$ a $M_{iP}(PDC)$ – viz Obr.č. 9.2.3.



Obr.č 9.2.3 Korelace mezi M_{IP} (Gutzw.) a M_{IP} (PDC)



Obr.č.9.2.4. Korelace mezi M_{IP} (Gotch) a M_{IP} (PDC)

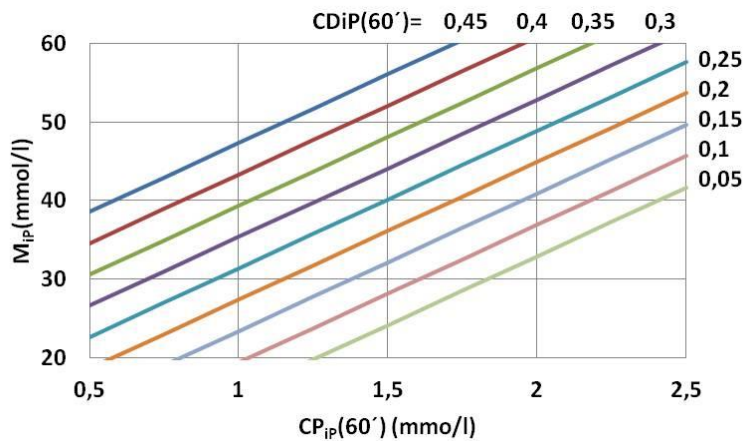
Korelace hodnot M_{iP} z low-flux dialýzy, high-flux dialýzy i hemodiafiltrace leží v každém z grafů evidentně na stejné korelační přímce, ale sklon přímky pro Gutzwillerovu a Gotchovu metodu je odlišný – hodnoty M_{iP} (Gotch) jsou obecně vyšší než hodnoty M_{iP} (Gutzw.). Hodnoty získané oběma metodami nicméně vykazují vysokou a prakticky stejnou sílu korelace – pro M_{iP} (Gutzw.) vs. M_{iP} (PDC) je korelační koeficient 0,92358, pro M_{iP} (Gotch) vs. M_{iP} (PDC) je 0,938. Pokud jde o rozdíl mezi M_{iP} stanoveným z původního Gutzwillerova vztahu a z parciálního sběru dialyzátu (PDC) pomocí DQM monitoru, lze pouze spekulovat o důvodu rozdílu mezi realizací PDC v naší studii a ve studii Gutzwillera. Důvodem by mohla být nepřesnost odštěpovaného průtoku dialyzátu pro PDC. V práci (Gutzwiller,2002) není technická realizace parciálního sběru dialyzátu popsána a ani my jsme přesnost a stabilitu odštěpovaného průtoku neověřovali. S ohledem na rozdíly v M_{iP} (Gutzw) a M_{iP} (PDC) v naší studii a na předpoklad dalšího využívání této metody u problémových pacientů byl proveden přepočítání původní rovnice Gutzwillera (8.3.1) na korigovanou podle zjištěného korelačního vztahu (9.2.3) mezi M_{iP} (Gutzw.) a M_{iP} (PDC)

$$M_{iP}(\text{Gutzw}) = 0,627M_{iP}(\text{PDC}) + 10,77 \quad (9.2.5)$$

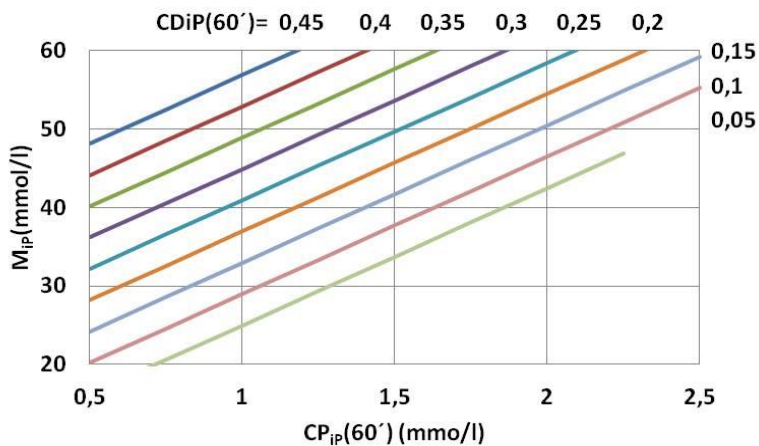
Spojením rovnic (8.3.1 a (9.2.5) vznikne korigovaná Gutzwillerova rovnice pro stanovení M_{iP}^{kor}

$$M_{iP}^{\text{kor}} = 0,159 \cdot t - 44,2 + 79,7 \cdot \text{CD}_{iP}(60) + 17,5 \cdot \text{CP}_{iP}(60) \quad (9.2.6)$$

Vzhledem k vysokému korelačnímu koeficientu M_{iP} (Gutzw) a M_{iP} (PDC) lze z rovnice (9.2.6.) stanovit celkové množství vyloučených fosfátů při dialýze z hodnot pouhých dvou vzorků – plasmatické koncentrace a koncentrace v odpadním dialyzátu v 60. minutě. Korigovanou rovnici (9.2.6) vyjádřit formou grafu – viz Obr.č. 8.1.4.6 (pro 4-hodinovou dialýzu) a Obr.č 8.1.4.7 (pro 5-hodinovou dialýzu).

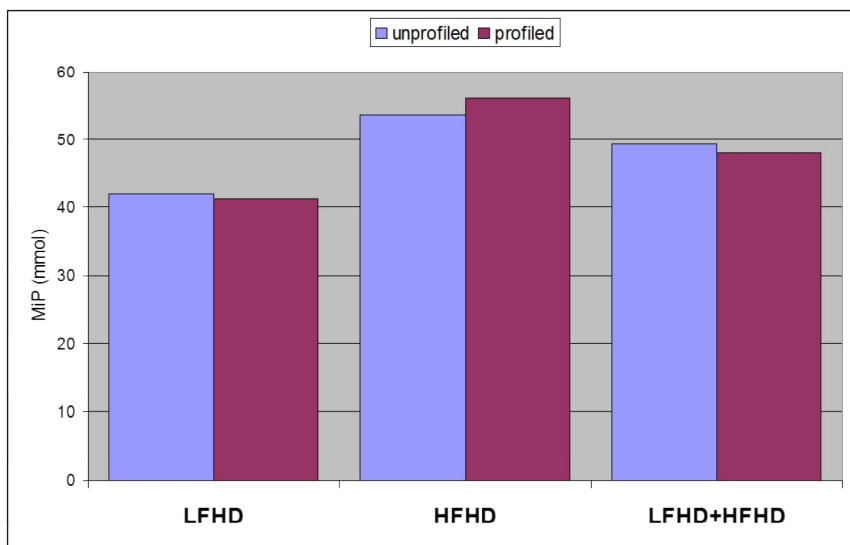


Obr.č.9.2.7. Graf pro stanovení vyloučeného množství fosfátu podle hodnot $CP_{ip}(0)$ a $CD_{ip}(60)$ metodou Gutzwillera (podle korigovaného vztahu (9.2.6) pro 4-hodinovou dialýzu



Obr.č 9.2.8. Graf pro stanovení vyloučeného množství fosfátu podle hodnot $CP_{iP}(0)$ a $CD_{iP}(60)$ metodou Gutzwillera (podle korigovaného vztahu (9.2.6.) pro 5-hodinovou dialýzu

Posledním výstupem studie bylo srovnání vyloučeného množství fosfátů při dialýze s konstantní koncentrací bikarbonátu v dialyzátu (neprofilovaná HD) a při dialýze s lineárně stoupající koncentrací bikarbonátu (profilovaná HD). Prů.ěrné hodnoty při dialýzách bez profilu a s profi-lem jsou zobrazeny na Obr.č 8.1.4.8 separátně pro skupinu pacientů na „low-flux“ dialýze a na „high-flux“ dialýze. Poslední dvojice sloupců ukazuje tyto hodnoty pro obě skupiny společně. Pacienti na hemodiafiltraci v tomto testu nebyli zahrnuti, protože používané dialyzační přístroje použití bikarbonátového profilu při hemodiafiltraci neumožňovaly.



Obr.č 8.1.4.8 Srovnání vyloučeného množství fosfátu při „low-flux“ a „high-flux“ dialýze bez bikarbonátového profilu a s bikarbonátovým profilem separátně a dohromady

Z obrázku je zřejmé, že použití bikarbonátového profilu nevede k žádné významné změně vyloučeného množství fosfátu ani při „low-flux“ ani při „high-flux“ dialýze.

Přestože byl počet pacientů ve studii malý pro dosažení jasné statistické významnosti výsledků, poskytla studie zajímavá a jednoznačná zjištění. Ta je možné shrnout následovně:

- Stanovení vyloučeného množství fosfátu oběma metodami je relativně snadno realizovatelné, stanovení podle Gotche ale dává systematicky vyšší hodnoty odstraněného množství než stanovení podle Gutzwillera.
- Korelace hodnot $M_{IP}(Gutzw.)$ i $M_{IP}(Gotch)$ s hodnotami $M_{IP}(PDC)$ je ale velmi těsná, i když obě hodnoty stanovené oběma testovanými metodami vykazovaly oproti PDC systematickou odchylku (korelační rovnice mají v obou případech směrnici odlišnou od 1,0 a je v nich i nenulový absolutní člen).
- byť jen velmi omezeného počtu měření dialýz s konstantní koncentrací bikarbonátu v dialyzátu a s lineárně stoupajícím profilem ukazuje, že od bikarbonátového profilu nelze očekávat žádné významné zvýšení odstraňovaného množství fosfátu ani při „low-flux“ ani při „high-flux“ dialýzách.

9.3 Srovnávací studie odstraňování fosforu low-flux hemodialýzou, high-flux hemodialýzou a hemodiafiltrací

Masívní zavádění hemodiafiltrace (HDF) spolu s obecně rozšířenou vírou, i když nijak v literatuře nedoloženou, že pomocí HDF lze výrazně zvýšit odstraňovaná množství fosforu, bylo stimulem k provedení vlastní studie pracovišti interní odd. Strahov. Studie srovnávala odstraňování fosforu klasickou „low-flux“ hemodialýzou (LFHD), „high-flux“ hemodialýzou (HFHD) a hemodiafiltrací v téže skupině pacientů v chronickém dialyzačním programu. Výsledky studie byly následně publikovány v prestižním časopise (Švára et al, 2019). Shromážděná biochemická data byla později použita i Daugirdasem při prověřování jeho softwaru (viz Kap. 9) (www.ureaKinetics.org).

Studie byla provedena u 31 pacientů během tří týdnů. V každém týdnu z tohoto období byli všichni pacienti postupně dialyzováni na low-flux dialýze (LFHD), high-flux dialýze (HFHD) a on-line hemodiafiltraci (HDF). U každého pacienta byly při všech měřených dialýzách dodrženy stejné provozní parametry (dialýza 3x týdně, stejný průtok krve mimotělním obvodem QB i průtok dialyzátu QD a stejná doba trvání jedné HD). Tab. 8.4.2.1 shrnuje základní charakteristiky vyšetřovaných pacientů. Uváděny jsou střední hodnoty v celé skupině a rozsah.

věk (roky)	61,3 ± 14,1, rozsah 38-81
pohlaví	20 M, 11 Ž
předepsané vazače fosfátů	5x lantan-karbonát 12x sevelamer 13x vazače s kalciumem 1x bez vazačů
doba jedné HD (hod)	4,2 ± 0,5 (2x 3 hod, 21x 4 hod, 8x 5 hod)
trvání dialyzační léčby (měsíce)	53 ± 25
predial. fosfatémie před zahájením studie (mmol/l)	2,0 ± 0,59
efektivní QB (ml/min)	297 ± 42, rozsah 235-360

Tab.č. 9.3.1. Základní charakteristiky vyšetřované skupiny pacientů a jejich dialyzačního režimu.

Pro low-flux dialýzy byly použity dialyzátory FX 10, pro high-flux dialýzy a hemodiafiltrace dialyzátory FX 80 (Fresenius). Oba typy dialyzátoru měly stejný typ materiálu membrány (Helixon – polyetersulfon), stejnou plochu (1,8 m²) i stejnou tloušťku membrány a vnitřní průměr vláken (35 μm a 185 μm), lišily se pouze v porositě membrány – ultrafiltrační koeficient KUF byl u FX 10 14 ml/hod/mmHg a u FX 80 výrazně vyšší - 59 ml/hod/mmHg.

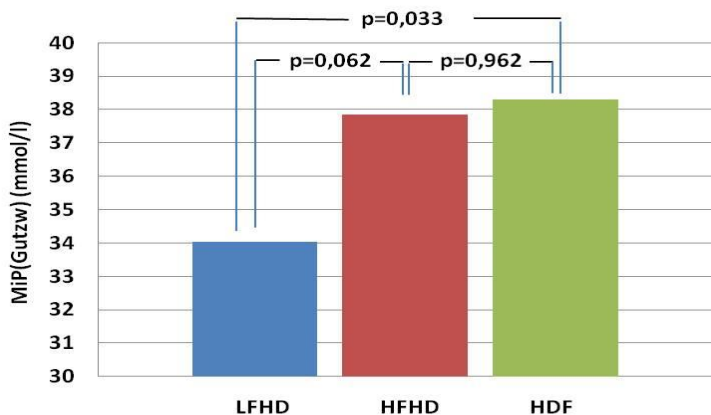
Nejdůležitější výsledky studie ukazuje Tab.č. 9.3.2. Vyplynuly z ní dva základní závěry: Tím prvním je prakticky úplná disociace mezi účinností dialýzy hodnocenou ukazatelem Kt/V a účinností vylučování fosfátu. To je samozřejmě potvrzením už známé skutečnosti dané podstatně složitější kinetikou fosfátu ve srovnání s jednoduchou kinetikou prvního řádu u urey. Z Tab.č. 9.3.2. je také patrné, že vyloučené množství fosfátu při třech zkoumaných dialyzačních modalitách ostatní provozní faktory dialýzy (kumulativní proteklý objem krve VB, velikost ultrafiltrace UFR ani predialyzační hodnota plasmatické koncentrace fosfátů vylučovaná množství statisticky významně neovlivnila.

Variable	Mean \pm SEM			P Value		
	HDF	HFHD	LFHD	HDF vs HFHD	HDF vs LFHD	HFHD vs LFHD
M(P) (mmol)	38.3 \pm 8.4	37.8 \pm 7.6	34.0 \pm 7.2	0.962	0.033*	0.062
VB (l/procedure)	74.5 \pm 2.6	74.5 \pm 2.5	74.9 \pm 2.5	0.999	0.955	0.966
Initial P (mmol/l)	2.0 \pm 0.11	2.1 \pm 0.11	1.9 \pm 0.09	0.637	0.549	0.131
spKt/V	1.5 \pm 0.05	1.5 \pm 0.05	1.5 \pm 0.04	0.540	0.998	0.505
UFR (ml/min)	10.2 \pm 0.5	10.4 \pm 1.2	12.6 \pm 0.8	0.980	0.074	0.112

Tab.č. 9.3.2. Střední hodnoty vyloučeného množství fosfátu při low-flux HD, high-flux HD a HDF a statistická významnost jejich rozdílů, převzato z (Švára F et al, 2019)

Druhý, klinicky významnější a hlavně nový závěr ze studie ukazuje názorně Obr.č. 9.3.3 který zobrazuje střední hodnoty vyloučeného množství fosfátu při LFHD, HFHD a HDF spolu s hladinou statistické významnosti mezi zkoumanými

dialyzačními modalitami.

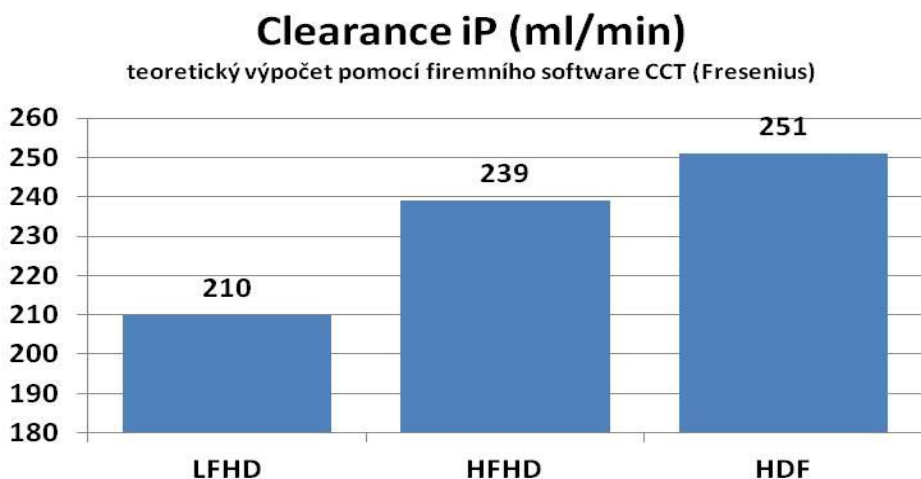


Obr.č.9.3.3 Průměrná vyloučená množství fosfátu při LFHD, HFHD a HDF a statistická významnost (p hodnota) jejich rozdílů

Z grafu je zřejmý významný nárůst vylučovaného množství při přechodu z LFHD na HFHD. Tyto metody se liší vlastně pouze v hodnotě koeficientu difuzibility membrány. A ten se uplatňuje při difúzi coby převažujícím způsobu transportu přes membránu dialyzátoru. Oproti tomu s přechodem na HDF, který k difúzní komponentě transportu přidává složku konvektivní už ale ke statisticky významnému nárůstu odstraňovaného množství fosfátu nedochází. Toto zjištění ukazuje zjevnou chybu v EBPG (European Best Practice Guidelines) dokumentu o dialyzační strategii. S doporučeními G1.4 (pozitivní dopad prodloužení doby dialýzy a zvýšení frekvence dialýz) a G 2.1 (vhodnost použití high-flux membrán při hyperfosfatémii) lze souhlasit. Nicméně doporučení G2.2 (nadřazenost HDF nad HFHD ve vylučování fosfátu) je evidentně chybné.

Hodnota clearance jednou ze dvou určujících veličin odstraňovaného množství látky, mělo by i chování clearance při testovaných hemoelimačních modalitách zhruba kopírovat hodnoty MiP v Obr.č 9.2.7. Protože ale při studii bylo odstraňované množství fosfátu počítáno z Gutzwillerova vztahu (8.3.1),

kteřý s hodnotou clearance nepracuje, nebyla její hodnota z provedených náběrů stanovována. Pro její stanovení bylo proto použito simulačního software CCT (Clearance Calculation Tool) fy Fresenius založeném na Michaelsově vztahu (Michaels, 1966) pro transport přes membránu dialyzátoru, modifikovaném tak, aby ho bylo možné použít i při přítomnosti významnější konvektivní složky (HDF mód). Výpočet byl proveden pro dialyzátory použité ve studii – typ FX10 (při LFHD) a typ FX80 (pro HFHD a HDF) při průtocích $Q_B = 300$ ml/min, $Q_D = 500$ ml/min (při LFHD, HFHD i HDF) a $Q_S = 100$ ml/min (při HDF). Výsledky výpočtu ukazuje Obr.č.9.3.4.



Obr.č. .9.3.4 Clearance fosfátu K_{IP} vypočtená pomocí softwaru CCT pro LFHD (dialyzátor FX10) a HFHD a HDF (dialyzátor FX80)

Na hodnotě K_{IP} je vidět výrazný nárůst při přechodu z LFHD (dialyzátor FX10) na HFHD (dialyzátor FX80) – z 210 na 239 ml/min, tj. o 29ml/min, tedy téměř 14%, přestože oba dialyzátory mají stejnou plochu 1,8 m². Další nárůst s přechodem z HFHD na HDF (v obou modalitách použit tentýž dialyzátor FX80) je už výrazně menší – z 239 na 251, tj. o 12 ml/min, tedy jen 5%. Skutečnost, že je tento

nárůst vyšší než nárůst vyloučeného množství M_{IP} lze částečně přičíst na vrub speciálnímu chování dialyzačních přístrojů fy Fresenius, které s přechodem z HFHD na HDF automaticky zvyšují produkci dialyzátu (hodnotu QD) o hodnotu substitučního průtoku.

Poznámka: Pro úplnost je třeba poznamenat, že v popisované studii byly používány dialyzační přístroje AK200 Gambro, u kterých se při přepnutí z HD modu na mód HDF zachovává nastavená rychlost produkce dialyzačního roztoku (QD) a potřebný průtok substitučního roztoku (QS) se zajišťuje odštěpem z této základní hodnoty. To znamená, že v HDF módu je pro difúzi k dispozici průtok dialyzátu snížený o hodnotu průtoku substitučního QS. Naproti tomu např. u dialyzačních přístrojů Fresenius se při přepnutí z módu HD na HDF produkovaný průtok dialyzátu oproti nastavené hodnotě o hodnotu QS automaticky navyšuje. Pro difúzi tak zůstává u přístrojů Fresenius k dispozici o něco vyšší průtok dialyzátu než u přístrojů Gambro (i u nich však je možné hodnotu QD při přechodu z HD na HDF zvýšit manuálně). Vzhledem k tomu, že hodnoty QS při HDF se pohybují mezi 50 až 100 ml/min, zůstává u obou typů přístrojů v režimu HDF průtok krve QB nižší než průtok dialyzátu a QB tedy zůstává u obou určujícím faktorem účinnosti vylučování.

Shrnutí základních zjištění ze srovnávací studie:

- Studie doložila (již známou) disociaci mezi účinností v odstraňování malomolekulárních katabolitů s jednoduchou kinetikou (urea) a katabolitů s kinetikou výrazně složitější (fosfát).
- Změření vyloučeného množství fosfátu při všech třech běžně používaných dialyzačních modalitách (LFHD, HFHD a HDF) umožnilo oddělit dopad difúzního transportu od transportu konvektivního. Prokázalo tak výrazné navýšení vyloučeného množství fosfátu s přechodem od LFHD k HFHD při jinak stejných provozních podmínkách
- V rozporu s existujícími EBPG doporučeními o dialyzační strategii ale studie prokázala, že už nelze očekávat významnější zvýšení odstraňovaného množství

fosfátu od posílení konvektivní složky vylučování, spojené s přechodem od HF-HD na HDF.

9.4. Studie odstraňování fosforu při frekventní (domácí) hemodialýze s nízkým průtokem dialyzátu

Od nástupu druhé vlny domácí hemodialýzy u nás koncem minulého desetiletí se převážná většina domácích instalací orientuje na frekventní dialyzační režim (s 5 – 7 dialýzami týdně) s trváním jedné dialýzy 2 – 2,5 hodiny, prováděných s nízkým průtokem dialyzátu QD (kolem 200 ml/min oproti 500 – 700 ml/min u konvenční střediskové intermitentní dialýzy dělané 3x týdně), výrazně nižším než průtok krve QB mimotělním obvodem. Situace, kdy je $QD < QB$, samozřejmě vede k tomu, že clearance malomolekulárních látek (včetně fosfátu) je nižší než při klasické dialýze třikrát týdně s $QD > QB$ a je primárně omezena hodnotou QD. Tato ztráta účinnosti se kompenzuje u frekventního režimů právě zvýšeným počtem dialýz týdně. Na druhou stranu ale krátké dialýzy frekventního režimu využívají právě tu dobu, kdy je koncentrace katabolitů v krvi vysoká. Za této situace je obtížné predikovat, jaká nakonec bude při tomto režimu výsledná bilance a jestli tento dialyzační režim postačí udržet predialyzační plasmatickou koncentraci fosfátu pod mezi 1.8 mmol/l, uváděnou v KDIGO i KDOQI. Tato třetí studie byla provedena právě za účelem odpovědi na tuto zásadní otázku. Jejím druhotným cílem pak bylo vytvořit vhodnou metodiku pro obecné hodnocení účinnosti frekventní dialýzy s nízkým QD.

Do sledování bylo zařazeno 8 stabilních pacientů léčeným metodou domácí HD (HHD) z 4 dialyzačních středisek. To je samozřejmě pro dosažení statistické významnosti jakýchkoli závěrů malý počet. Ale v současné době je v celé ČR dialyzováno formou HHD kolem jednoho sta pacientů, kteří se rekrutují z více než 70 středisek. Při celkovém počtu 105 dialyzačních středisek to znamená, že na jedno středisko připadají jeden až dva pacienti na HHD. Za této situace není prakticky možné vytvořit větší kohortu pacientů, u kterých by bylo možné zaručit uniformní provádění dialýz a dostupnost dat. Základní charakteristika pacientů,

pro které bylo možné tyto požadavky spolehlivě splnit a do studie je tedy zahrnout, je uvedena v Tab. č.9.4.1.

	průměr	od - do
věk (roky)	74	55 - 91
podialyzační hmotnost (kg)	88	73 - 117
průtok krve při HHD (ml/min)	299	294 - 345
průtok dialyzátu při HHD (ml/min)	183	160-200
počet HHD v týdnu	4,25	3 - 5
délka HHD (min)	142	120 - 145
trvání KRT (roky)	4,9	1 - 14
trvání HHD (měsíce)	11,5	2 - 30
predialyzační fosfatémie (mmol/l)	1,64	1,03 - 2,36

Tab. č.9.4.1 Základní charakteristiky souboru

V rámci pravidelné měsíční kontroly byla běžná laboratorní stanovení před a po HHD rozšířena o odběr krve z arteriální (CA₁₀, před dialyzátorem) a venózní (CV₁₀, za dialyzátorem) části mimotělního okruhu. Ve stejnou dobu byl odebrán také vzorek dialyzačního roztoku (CD₁₀, proteklého dialyzátorem, tzn. již nasyceného katabolity). Tyto odběry byly provedeny za účelem stanovení hodnot clearance současně v desáté minutě HHD, kdy již bylo možné předpokládat ustálení hodnot clearance. Ve všech těchto vzorcích byla stanovena koncentraci urey a fosfátů.

Změření hodnot koncentrací v krvi i v dialyzátu umožnilo provést výpočet clearancí na krevní straně (K_b), tak i na straně dialyzátové (K_d):

$$K_b = QB \cdot (CA_{10} - CV_{10}) / CA_{10} \quad (9.4.2)$$

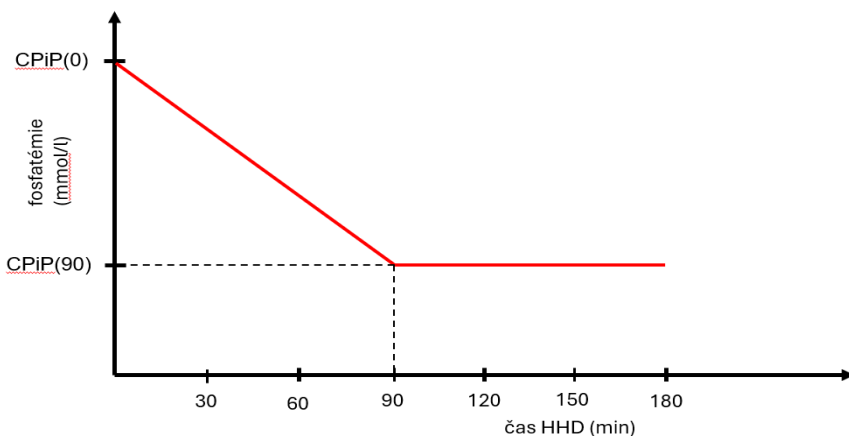
kde QB je průtok krve mimotělním okruhem v ml/min.

$$Kd = QD \cdot CD_{10} / CA_{10} \quad (9.4.3)$$

kde QD je průtok dialyzačního roztoku dialyzátorem v ml/min.

Hlavním cílem této malé studie ale bylo porovnat celkové hemoeliminační procedurou odstraněné množství fosfátů při léčbě HHD s našimi předchozími výsledky (Švára et al., 2016) ve studii s LF HD, HF HD a HDF u pacientů dialyzovaných v klasickém režimu 3x týdně po dobu 4-5 hodin. A dále v širším kontextu týdenní HD léčby porovnat klasický režim a frekventní režim s nízkým průtokem dialyzátu z pohledu celkového odstraněného množství fosfátů za celý týdenní hemodialyzační cyklus. Kvantifikace celkového množství odstraněných fosfátů při HDD je možná metodou celkového nebo parciálního sběru dialyzátu (PDC), což je metoda obtížně proveditelná v podmínkách domácí léčby. Metody, které kvantifikují celkové odstraněné množství fosfátů při HD (Gutzwiler, Gotch) byly odvozeny pro klasický „in-center“ HD režim, tzn. pro frekvenci HD 3 x týdně, a nejsou použitelné pro frekventní HD režimy. Se znalostí kinetiky fosfátů během HD procedury jsme modelovali kinetiku fosfátů při těchto HHD tak, že jsme předpokládali (za cenou jistého zjednodušení) lineární pokles sérové fosfatémie po dobu 1,5 hod., tj. 90 minut, následovaný stabilizací fosfatémie do konce HHD. Tzn. po uplynutí 1,5 hod. již odstraňování fosfátů probíhalo bez dalšího poklesu

sérové koncentrace.



Obr. č. 9.4.4. Předpokládaný (virtuální) průběh sérové fosfatémie při HHD, který byl použit pro výpočet celkového odstraněného množství fosfátů M_{iP} . Pro výpočet celkového odstraněného množství fosfátů M_{iP} byla použita tato rovnice:

$$M_{iP} = K_{dp} * 0,09 * (C_{iPpre} + C_{iPpost}) / 2 + (K_{dp} * 0,001 * (T_d - 90)) \quad (9.4.5)$$

Klíčové parametry HHD a vypočtené hodnoty clearancí a odpadů fosfátů jsou uvedeny v tabulce č.

	počet HHD	délka HHD	Kb-urea	Kb-P	Kd-urea	Kd-P	M _{iP}	týdenní M _{iP}
	v týdnu	min	ml/min	ml/min	ml/min	ml/min	mmol	(mmol/l)
Pacient č.1	5	145	137,6	106,6	157,8	114,4	14,4	72,1
Pacient č.2	3	120	272,1	244,2	130,8	91,7	9,2	27,6
Pacient č.3	3	145	255,1	263,3	132,0	110,7	20,7	62,0
Pacient č.4	5	150	266,1	271,3	156,7	179,3	28,4	142,2
Pacient	4	145	260,7	216,2	124,2	81,9	12,8	51,0

č.5									
Pacient č.6	4	145	277,4	243,1	121,0	82,3	15,2	60,9	
Pacient č.7	5	145	312,4	299,0	184,0	167,6	27,9	139,6	
Pacient č.8	5	145	313,7	309,3	136,6	119,4	25,7	128,7	
Průměr	4,3	142,5	261,9	244,1	142,9	118,4	19,3	85,5	
SD	0,9	9,3	54,9	63,3	21,5	36,9	7,4	44,5	

Tab. č.9.4.6 Vypočtené hodnoty clearancí pro ureu a fosfáty v kohortě 8 stabilních pacientů léčených HHD (Kb a Kd viz výše, MiP = celkové odstraněné množství fosfátů za celou HHD proceduru, resp. za týden) (data autora).

Poznámka: Pacientka č. 2 (91 let) se svými dialyzačními parametry výrazně odchyľuje od obvykle používaných parametrů HHD (kratší dialyzační čas a nižší frekvence). Pacientka je dialyzována v tzv. paliativním dialyzačním režimu.

Hodnoty clearance pro fosfáty byly očekávaně nižší než ekvivalentní hodnoty pro ureu. Současně byly konzistentně a očekávaně jak pro ureu, tak i fosfáty vypočteny nižší hodnoty clearancí počítaných na straně dialyzátu než hodnot počítaných na straně krevní. Důvodem tohoto fenoménu je fakt, že přestup látek probíhá podle koncentračního gradientu mezi dialyzátem a plazmatickou vodou. Její průtok je samozřejmě nižší než průtok plné krve. Reálnější je proto learance počítaná na dialyzátové straně.

Clearance fosfátu je proti clearance urey (na krevní i dialyzátové straně) vždy o cca 10-15% nižší. Tento relativně malý rozdíl je s ohledem na větší velikost fosfátového aniontu dokladem vysoké propustnosti dialyzační membrány (ve všech případech byly použité dialyzátory typu high-flux). Malý rozdíl také ukazuje na nízkou zápornou hodnotu povrchového náboje materiálu membrány. To je v soulasu s uváděnými hodnotami povrchového náboje u polysulfonových membrán, kolem -5 mV. Některé starší syntetické membrány měly hodnotu

povrchového náboje i desítky milivoltů. To bránilo difúzi fosfátových aniontů a způsobovalo výrazně nižší clearance fosfátu oproti elektroneutrální močovině.

Výsledné hodnoty (v mmol) odstraněného množství fosfátů jsou zobrazeny v M_{IP} sloupci tabulky. Hodnoty M_{IP} očekávaně významně oscilovaly. Při porovnání s námi zjištěnými hodnotami odstraněného množství fosfátů při procedurách s konvenčními HD parametry a frekvencí 3 x týdně bylo odstraněné množství přibližně poloviční, ale se širokým rozptylem 24% - 75%, ve srovnání s in-center HF HD, která svými parametry nejlépe odpovídá technickému provedení HHD. Z uvedených výsledků vybočuje svými HHD parametry i dosaženými výsledky pacientka č. 2, která je léčena v paliativním režimu (přes sníženou hodnotu clearance v důsledku nízkého průtoku dialyzátu a krátkou dobu trvání jedné dialýzy, je u ní používán režim pouze tří dialýz týdně).

Součinem M_{IP} a frekvence HHD v týdnu lze kvantifikovat týdenní množství odstraněných fosfátů, toto množství je zobrazeno ve sloupci „týdenní M_{IP} “. I zde jsou hodnoty s velkým rozptylem. Kvůli nízkému počtu pacientů léčených domácí hemodialýzou nebylo možné plnohodnotné statistické hodnocení. Při srovnání s týdenním odstraněným množstvím fosfátů při standardní in-center HD režimu (frekvence 3x týdně, délce 4-5 hod., průtok dialyzátu 500 ml/min), které dosahuje M_{IP} 100 – 120 mmol, má HHD potenciál odstraněné množství fosfátů navýšit. Tomu ale musí být přizpůsobeny parametry dialyzační frekvence, dialyzačního času a průtoku krve a dialyzátu.

Domácí HD, zejména její frekventní varianta prováděná na speciálních přístrojích s nízkým QD se u nás rozvíjí teprve v posledních několika letech. A přestože je u ní třeba ještě prověřit řadu aspektů a dopadů studiem s dostatečným počtem pacientů, které umožní dosáhnout statistickou významností doložených výsledků, je už nyní jasné, že se jedná o velmi perspektivní dialyzační modalitu. V tomto smyslu představuje výše popsaná malá studie návrh a první ověření **metodiky** hodnocení jejích výstupů. Po větším

rozšíření HHD a zvýšení počtu pacientů léčených touto metodou bude možné kromě odstraňování fosfátu analyzovat řadu dalších aspektů v této studii nezkoumaných:

Např. analyzovat, zda je zvýšený bílkovinný obrat (PCR) u frekventní dialýzy obecným jevem. Tomu nasvědčuje evidentní zlepšení nutričního stavu pacientů po přeřazení na frekventní režim, charakterizované zvýšením tělesné hmotnosti. Z fyzikálně technických aspektů bude možné z hodnot clearance stanovených ve studii použitou metodou posoudit dopad režimu nízkého QD na koeficient difuzibility (KoA) použitých dialyzátorů pro malomolekulární katabolity. To pak umožní teoreticky analyzovat pomocí Michaelsovy rovnice (Michaels AS, 1966) dopad hodnot QB a QD na účinnost a optimalizovat tak jejich hodnoty, resp. poměr QD/QB v preskripci dialyzačního režimu. Dosud většina autorů pracuje s hodnotou KoA udávanou výrobcem dialyzátoru. Ta je ale stanovena pro standardní podmínky QB= 300 a QD= 500 ml/min a v podmínkách nízkého QD, resp. při QD<QB může být ve skutečnosti značně odlišná.

Takové studie jsou ale podmíněny nárůstem počtu pacientů na frekventní HHD s nízkým QD na statisticky významná čísla a standardizací metodiky pravidelných kontrolních náběrů u nich. Výše popsaná studie je vlastně prvním krokem k této standardizaci.

9.5. Závěry ze studií zaměřených na vylučování fosfátu jednotlivými dialyzačními modalitami

- Pro odhad dialýzou odstraněného množství fosfátu stačí statisticky (na bázi multiparametrické korelační analýzy) odvozená rovnice (Gutzwiller), vyžadující jeden odběr krve a jeden odběr dialyzátu během dialýzy (v 60. minutě pro Gutzwillerův vztah, resp. ve 45. minutě při použití Wangova vztahu – ale pouze pro 4-hodinovou dialýzu). Použití Gutzwillerovy metody se jeví jednodušší a v praxi tedy výhodnější než metoda Gotche.
- Modelový přístup Gotche s odhadem příjmu fosfátu v dietě z hodnoty PCR („protein catabolic rate“) naopak může být vhodný pro objektivizaci stanovení

potřebných dávek vazačů u problémových pacientů. Hodnotu PCR lze stanovit známou Borahovou rovnicí z hodnoty rychlosti pro-dukce urey G, která ovšem vyžaduje náběr krve na stanovení koncentrace urey před a po jedné dialýze a před dialýzou následující. Při akceptování menší přesnosti stanovení PCR lze použít zjednodušený postupem podle Garreda, který vyžaduje jen před- a podialyzační hodnotu urey z jedné dialýzy. Druhý pro tento postup stanovení G_{IP} potřebný parametr – dialýzou odstraňované množství fosfátu - může poskytnout právě metoda Gutzwillera, resp. Wanga. Celý postup ale bude dosti náročný na časování odběrů a následný výpočet, takže lze předpokládat jeho použití jen u skutečně problémových pacientů.

- Významné zjištění (zejména proto, že je v rozporu s dosavadními doporučeními EBPG) přinesla studie popsána v odst. 6.2.2 – nedostatečné odstraňování fosfátu při HFHD nelze řešit přechodem na HDF, je třeba buď upravit provozní parametry HFHD (typ, dialyzátoru, hodnotu QB, délku HD) nebo se zaměřit na opatření v oblasti příjmu fosfátu v dietě, případně zvýšení dávek vazačů.
- HHD využívá k eliminaci fosfátů „nejefektivnější“ dialyzační dobu, tzn. úvodní 1,5-2 hodiny hemodialýzy, kdy je v séru zvýšena koncentrace fosfátů a dodatečný koncentrační gradient facilituje odstraňování difúzí a částečně také konvekcí.
- Převod ze standardního in-center dialyzačního režimu nezakládá automaticky předpoklad, že v režimu frekventní domácích hemodialýz se sníženým průtokem dialyzátu bude množství odstraněných fosfátů navýšeno. Podstatnou roli hrají i další parametry HHD, jako je HHD frekvence, dialyzační čas a průtok krve (QB).
- Dialyzační čas je i v případě HHD léčby důležitým prediktorem eliminace fosfátů. V preskripci HHD režimu individuálního pacienta je klíčovým parametrem. Ve srovnání (s konvenčním HD režimem) ale hraje malou roli – celkový týdenní dialyzační čas se u in-center HD a HHD zásadně nijak neliší.

- Potenciál HHD režimu navýšit celkové množství odstraněného množství fosfátů je dán dominantně efektivním využitím dialyzačního času ve vztahu ke kinetice fosfátů, HHD probíhá obvykle v době zvýšených sérových koncentrací. Proti té výhodě frekventních HHD režimů ale stojí snížená eliminace (clearance) fosfátů, podmíněná výrazně nižším průtokem dialyzátu, který nedosahuje ani poloviny průtoku, používaného u konvenční in-center HD.
- Fakt, že celkové týdenní množství odstraněných fosfátů nemusí být při HHD režimu nutně vyšší než při in-center HD, neznamena absence klinicky definovaných benefitů. Frekventní HHD režimy fyziologičtěji upravují vnitřní prostředí, brání nefyziologickým „peakům“ v sérových koncentracích katabolitů a také prudkým výkyvům ve složení a velikosti intravaskulárního kompartmentu při hemoeliminaci proceduře. Tzn, HHD režimy *de facto* lépe napodobují kontinuální funkci ledvin, v čemž se nabízí srovnání s léčbou peritoneální dialýzou. Částečně tak redukuje dopad „nefyziologičnosti“ intermitencí HD režimů, historicky definovaných již v 70. letech (Kjellstrand CM et al., 1975)

10. Shrnutí a závěry

Disertační práce sestává ze dvou základních částí. To první je souhrn a analýza současných poznatků o metabolismu fosfátů a jeho vazbách řadu fyziologických mechanismů v organismu pacienta s onemocněním ledvin. Druhá část popisuje studie existujících terapeutických přístupů a jejich možností v normalizaci fosfatémie.

10.1 Současný stav poznatků o metabolismu fosfátů

Porucha metabolismu fosfátů resp. jejich retence je nevyhnutelným důsledkem chronického onemocnění ledvin, které je spojeno se snížením glomerulární filtrace. Fosfáty jsou přijímány potravou v množství, která závisí na typu diety, nicméně dlouhodobé a výrazné omezení příjmu fosfátů dietou není možné, nutně by vedlo k proteinové karenci. Až na několik potravin je obsah fosfátů ve

stravě v relativně lineárním vztahu s příjmem bílkovin a přílišná restrikce příjmu fosfátů dietou vede k současnému snížení příjmu proteinů.

Ledviny jsou jediným orgánem, který je schopen fosfáty z organismu aktivně vylučovat. V lidském těle se nevyskytuje paralelní nebo alternativní exkreční mechanismus, který by byl schopen kompenzovat sníženou (event. až nulovou) renální exkreci fosfátů v podmínkách renální insuficience/selhání. Dva uvedené patofyziologické mechanismy, tzn. pokračující dietní příjem a současně snížené vylučování jsou základními předpoklady pro rozvoj pozitivní fosfátové bilance a jistou latencí i manifestní sérové hyperfosfatémie.

Organismus se pozitivní fosfátové bilanci brání tvorbou fosfatoninů, látek, které navyšují vylučování fosfátů do moči nad míru, která by odpovídala hodnotě glomerulární filtrace. Tento fenomén je v klinické praxi zjištělný jako zvýšení frakční exkrece fosfátů do moči. Jeho mechanismem je ovlivnění tubulárního metabolismu v reziduálních nefronech tak, že se snižuje zpětná reabsorpce fosfátů z primární moči.

Klíčovými fosfatoniny jsou FGF-23 a parathormon (PTH). Přes jistou podobnost (zejména v indukci fosfaturie) jsou mezi oběma molekulami významné rozdíly. FGF-23 je polypeptid o celkem 231 aminokyselinách a je tvořen dominantně v kostních osteocytech a osteoblastech. Naproti tomu PTH se tvoří v hlavních buňkách příštítných tělísek, jeho molekula se skládá ze 84 aminokyselin. Z pohledu klinické praxe je klíčové zjištění, že zvýšená tvorba a sekrece těchto látek není podmíněna až vzestupem sérové fosfatémie nad horní fyziologickou mez, ale zvýšené hodnoty obou fosfatoninů lze detekovat mnohem dříve. (To naznačuje dosud nevyzkoušenou možnost využití obou látek jako indikátorů retence fosfátů v organismu ještě před její manifestací zvýšenou sérovou fosfatémií). Hyperfosfatémie se u pacientů s chronickou insuficiencí ledvin rozvíjí (s jistou mírou variability) až ve stadiu CKD G4 (eGFR 0,25-0,5 ml/s), kdežto

zvýšenou tvorbu fosfatoninů (zejména FGF-23) je možné detekovat v některých případech již ve CKD stadiu G2 (eGFR 1,0-1,5 ml/s) a prakticky konstantně se vyskytuje ve CKD stadiu G3 (eGFR 0,5-1,0 ml/s). Zvýšená tvorba FGF-23 jako iniciální regulační mechanismus pravděpodobně z hlediska postupného poklesu eGFR předchází zvýšenou tvorbu PTH.

Navození fosfaturie a vyrovnané fosfátové bilance je iniciálně smysluplný regulační mechanismus, kterým se organismus všemožně snaží zabránit retenci fosfátů. Je zřejmé, že z pohledu fylogeneze je retence fosfátů výrazně nežádoucí jev, kterému se organismus snaží bránit "za každou cenu". V podmínkách pokročilé renální insuficience se ale původně užitečný adaptační mechanismus stává maladaptivním. Při výrazném poklesu renální funkce, který je následován poklesem diurézy (posléze event. až anurií), se nemohou uplatnit potenciálně prospěšné efekty obou fosfatoninů, zato se plně rozvíjí patologické následky jejich zvýšené tvorby. Jak FGF-23, tak i PTH se na klinických projevech CKD-MBD podílí jednak přímo (postižení skeletu, cév resp. celého kardiovaskulárního systému) ale také zprostředkovaně, patologickým účinkem na jiné regulační mechanismy, např. metabolismus vitamínu D. Protože primární patofyziologický impuls (retence fosfátů, hyperfosfatémie) v podmínkách selhání ledvin perzistuje, trvá dlouhodobě i (marná) snaha organismu zvýšenou tvorbou FGF-23 a PTH tuto situaci normalizovat. Tvoří se *circulus vitiosus*. Stimulace zvýšené tvorby a sekrece PTH tak může přerůst až ve pokročilou sekundární hyperparathyrózu, kdy se již sekrece PTH vymyká regulačním mechanismům a stává se autonomní. V případě FGF-23 pak pokračující tvorba progreduje do té míry, že u některých pacientů v dialyzačním programu s perzistující hyperfosfatémií se nachází až 1000 násobky normální koncentrace. Zatímco klinické dopady elevace PTH jsou již dlouhodobě známy, a to včetně negativního působení mimo skelet, elevace FGF-23 byla považována spíše za marker vysokého kardiovaskulárního rizika, který je s hypertrofií levé komory a dalšími kardiovaskulárními projevy jen asociován bez kauzální souvislosti. Na základě

použití animálních modelů je nyní již prokázáno, že elevace FGF-23 je přímo působící negativní faktor, který se na rozvoji hypertrofie levé komory a myokardiální fibrózy (a pravděpodobně i na jiných kardiovaskulárních komplikacích chronického onemocnění ledvin). Fosfáty se na kardiovaskulární morbiditě navíc podílí i přímo, což prokázaly studie na pacientech s kardiovaskulárním onemocněním a normální funkcí ledvin. Vyšší fosfatémie byla asociována se zvýšenou mortalitou, a to i pacientů, u kterých byla fosfatémie ještě v normálním, fyziologickém rozmezí.

V dlouhodobé klinické péči o pacienty s chronickým selháním ledvin byla prokázána nezpochybnitelná role fosfátů na rozvoji cévních kalcifikací, přímý vliv fosfátů na rozvoj hypertenze a hypertrofie levé komory a asociace (hyper)fosfatémie s řadou negativních kardiovaskulárních projevů. **Z pohledu morbidity a mortality dialyzované populace je porucha metabolismu fosfátů významnějším rizikovým faktorem pro rozvoj kardiovaskulárních komplikací než pro komplikace postihující skelet.**

10.2 Možné terapeutické přístupy korekce metabolismu fosfátů

Třemi základními nástroji, používanými v léčbě hyperfosfatémie dialyzovaných pacientů jsou: dieta s omezením příjmu fosfátů, použití fosfátových vazačů a efektivní eliminace fosfátů dialyzační léčbou.

Dietní opatření a využití vazačů:

- U malé skupiny 10 hemodialyzovaných pacientů jsme porovnali vliv konvenční a intenzivní edukace na hodnoty predialyzační fosfatémie. Edukace byla provedena formou rozhovoru s nutričním terapeutem nebo nefrologem a byla zaměřena na hodnocení dosažených laboratorních výsledků (tzn. fosfatémii v předcházejícím období), analýzu diety a vysvětlení indikace, účinků a timingu fosfátových vazačů. Při porovnání

dvou 4-týdenních period jsme nezaznamenali významný rozdíl v sérové predialyzační fosfatémii mezi periodou intenzivní a konvenční edukace.

Eliminace fosfátů dialýzou, vliv dialyzační modality:

- V oblasti dialyzační eliminace fosfátů se práce soustředila na ověření metodiky kvantifikace odstraněného množství fosfátů výpočty a porovnání tako zjištěných výsledků s množstvím odstraněných fosfátů, zjištěných metodou částečného sběru dilyzátu (PDC). Při použití postupu a výpočtu podle Gutzwillera i Gotche byla zjištěna velmi dobrá korelace v hodnotách odstraněného množství fosfátů s metodou PDC. Tímto byla ověřena použitelnost metody kvantifikace odstraněného množství fosfátů při hemodialýze podle metodiky, popsané Gutzwillerem a toto umožnilo její použití v další studii.
- V další studii byl porovnáván efekt propustnosti hemodialyzační membrány a konvektivního transportu na eliminaci fosfátů při hemoelimační proceduře. M metodou podle Gutzwillera, popsanou a odzkoušenou v první studii, bylo kvantifikováno množství odstraněných fosfátů při “konvenční” HD s nízkopropustnou membránou (low flux hemodialýza), při hemodialýze s vysocepropustnou membránou (high flux hemodialýza) a při hemodiafiltraci. Efekt propustnosti membrány a přidaného konvektivního transportu na eliminované množství je v odborné literatuře diskutován s nejednoznačnými závěry. V existujících doporučeních se dokonce uvádí přechod na hemodiafiltraci coby metodu s výraznou konvektivní složkou jako jednoznačně benefiční pro extrakorporální vylučování fosfátů. V naší publikované práci je ale prokázáno, že použití vysoce propustné membrány navyšuje významně eliminaci fosfátů (srovnání LF-HD vs. HF-HD), přidání konvektivního transportu (srovnání HF-HD vs. HDF) za jinak identických podmínek ale navyšuje množství odstraněných fosfátů už jen nevýznamně.

- S ohledem na rozvoj programu domácí hemodialýzy (její opětovné oživení po cca 20 letech) byla poslední studie věnována vylučování fosfátů u pacientů, léčených touto metodou. Na skupině 8 stabilních pacientů byly porovnány clearance pro ureu a fosfáty a vlastní, zjednodušenou metodou kvantifikováno odstraněné množství fosfátů. Toto umožnilo porovnat z pohledu dialyzační eliminace fosfátů nově zaváděné frekventní režimy domácí hemodialýzy s nízkým průtokem dialyzátu a dříve zjištěné výsledky při technických modifikacích „in-center“ hemodialýzy.

10.3. Závěr

Korekce poruchy metabolismu fosfátů v podmínkách běžné klinické praxe spočívá v terapeutické intervenci hyperfosfatémie tak, aby bylo dosaženo takových predialyzačních hodnot fosfátů, které nejsou spojeny s nárůstem morbidity a mortality. Tento terapeutický cíl současná klinická doporučení definují neurčitě jako „snižování fosfatémie směrem k normálním hodnotám“. Bez ohledu na nejednoznačnost takového doporučení jde o jednu z nejobtížnější naplnitelných terapeutických komponent v péči o pacienta s chronickým selháním ledvin.

Všechny tři použitelné terapeutické nástroje se uplatňují v komplexu, společně, mají ale své významné limity. Limitem pro použití diety s omezeným příjmem fosfátů je v mnoha případech nutriční stav pacienta, který se nachází ve stavu proteinové malnutrice. Vlivem katabolismu v podmínkách selhání ledvin, ztrát bílkovin do moči při základním renálním onemocnění nebo ztrát bílkovin při léčbě peritoneální dialýzou se pacient dostává do stavu, kdy restrikce příjmu fosfátů (*de facto* spojená s omezením příjmu bílkovin) může být z pohledu snížení morbidity a mortality kontraproduktivní. Limitem pro použití fosfátových vazáčů (zejména ve vyšších dávkách) je častý, téměř obligatorní výskyt nežádoucích účinků léků z této skupiny, daný jejich lokálním působením v gastrointerstiniálním traktu. Efektivita obou uvedených terapeutických postupů se plně podmíněna spoluprací pacienta. Limitem pro plné využití dialyzační terapie

k maximalizaci eliminace fosfátů je rovněž compliance pacienta, zejména s ohledem na dialyzační frekvenci a čas.

Porucha metabolismu fosfátů (resp. jejich retence) je klíčovým patofyziologickým mechanismem rozvoje CKD-MBD a důležitým faktorem vysoké kardiovaskulární morbidity a mortality pacientů s pokročilým onemocněním ledvin nebo renálním selháním. Efektivita a možnosti použití možných terapeutických postupů jsou limitované a preferovaným postupem je individualizace poskytované péče tak, aby byla léčba v maximální dosažitelné míře efektivní v dosahování léčebných cílů a akceptovatelná svým provedením pro pacienta.

11. Použitá literatura

Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M Jr, Detrano R: Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:827–832.

Barreto FC, Barreto DV, Massy ZA, Drüeke TB. Strategies for Phosphate Control in Patients With CKD. *Kidney Int Rep.* 2019 Jun 20;4(8):1043-1056.

Behets GJ, Verberckmoes SC, D'Haese PC, et al. Lanthanum carbonate: a new phosphate binder. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004; 13(4): 403–409.

Block GA. Efficacy and Safety of Tenapanor in Patients with Hyperphosphatemia Receiving Maintenance Hemodialysis: A Randomized Phase 3 Trial. 2019; 30(4):641–52.

Boaz M, Smetana S: Regression Equation Predicts Dietary Phosphorus Intake from Estimate of Dietary Protein Intake, *Journal of the American Dietetic Association*, 1996; 96:12, 1268-1270

Callister TQ, Cooil B, Raya SP, Lippolis NJ, Russo DJ, Raggi P. Coronary artery disease: improved reproducibility of calcium scoring with an electron-beam CT volumetric method. *Radiology* 1998; 208:807–814.

Fongusová A: Obsah fosforu a alkalických prvků v potravinách určených pro výživu pacientů s ledvinovým selháním. *Magisterská diplomová práce, VČHT 2014, 1-97*

Gotch FA, Panlilio F, Sergejeva O, Rosales L, Folden T, et al: A kinetic model of inorganic phosphorus mass balance in hemodialysis therapy *Blood Purif* 2003; 21:51-57,

Gray K, Ficociello LH, Hunt AE, Mullon C, Brunelli SM. Phosphate binder pill burden, adherence, and serum phosphorus control among hemodialysis patients converting to sucroferric oxyhydroxide. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2019 Jan 22;12:1-8.

Gutzwiller JP, Schneditz D, Huber AR, Schindler C, Gutzwiller F, Zehnder CE: Estimating phosphate removal in haemodialysis: an additional tool to quantify dialysis dose, *Nephrol Dial Transpl*, 17, 2002; 1037-1044

Hernando N, Wagner CA. Mechanisms and regulation of intestinal phosphate absorption. *Compr Physiol* 2018; 8:1065–90.

Hruska KA, Mathew S, Lund R, Qiu P, Pratt R. Hyperphosphatemia of chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2008;74(2):148-57.

Chertow GM, Raggi P, Chasan-Taber S et al. Determinants of progressive vascular calcification in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(6):1489.

Kallmeyer A, Pello A et al. Fibroblast growth factor 23 independently predicts adverse outcomes after an acute coronary syndrome. *ESC Heart Fail.* 2024 Feb;11(1):240-250.

Kaupila LI, Polak JF, Cupples LA, Hannan MT, Kiel DP, Wilson PW. New indices to classify location, severity and progression of calcific lesions in the abdominal aorta: a 25-years follow-up study. *Atherosclerosis* 1997;132: 245–250.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.*, 2013; 3: 1–150.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2024;105 (4S): 117–314.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* 2017; 1–59.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* 2009; 1-130.

Kjellstrand CM, Evans RM, Petersen RJ et al. The “unphysiology” of dialysis: A major cause of dialysis side effects? *Kidney International*, 1975, Suppl. 2, pp. 530–534.

Li L, Gan H: Intact Fibroblast Growth Factor 23 Regulates Chronic Kidney Disease-Induced Myocardial Fibrosis by Activating the Sonic Hedgehog Signaling Pathway. *J Am Heart Assoc.* 2022 Sep 20;11(18): e026365.

Liu Z, Su G, Guo X, et al. Dietary interventions for mineral and bone disorder in people with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015:CD010350.

London GM, Guerin AP, Marchais SJ et al. Arterial media calcification in endstage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1731–1740

Moe S, Drüeke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, Ott S, Sprague S, Lameire N, Eknoyan G; Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2006 Jun;69(11):1945-53.

Nitta K, Akiba T, Suzuki K, et al. Assessment of coronary artery calcification in hemodialysis patients using multi-detector spiral CT scan. *Hypertens Res* 2004; 27:527–533.

Plone MA, Petersen JS, Rosenbaum DP, et al. Sevelamer, a phosphate-binding polymer, is a non-absorbed compound. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41: 517–523.

Rufino E, de Bonis M, Martín S, Rebollo B, Martín R, Miquel M, Cobo D, Hernández A, Torres V, Lorenzo Is it possible to control hyperphosphataemia with diet, without inducing protein malnutrition?, *Nephrology Dialysis Transplantation*, 1998; 13:3, 65–67

Spalding EM, Chamney PW, Farrington K: Phosphate kinetics during hemodialysis: evidence for biphasic regulation. *Kidney Int.* 2002; 61(2):655-667.

Švára F, Lopot F, Kolářová K: Vliv intenzivní nutriční edukace na hodnoty predialyzační fosfatémie u HD pacientů HD pacientů. *Aktuality v nefrologii* 2014; supp.1: p. 31

Švára F, Lopot F, Polakovič V: Použití Gutzwillerovy rovnice ke kvantifikaci eliminace fosfátů – srovnání konvenční HD, high-flux HD a HDF, Abstrakta 34. kongresu České nefrologické společnosti, in: *Aktuality v nefrologii*, 2012; 18(Suppl.1):41

Švára F, Lopot F, Valkovský I, et al. Phosphorus removal in low-flux hemodialysis, high-flux hemodialysis, and hemodiafiltration. *ASAIO J* 2016; 62(2): 176–181.

Wagner CA. The basics of phosphate metabolism. *Nephrol Dial Transplant.* 2024; 31;39(2):190-201.

Wilhelm M, Gaillard S, Rakov V, Funk F. The iron-based phosphate binder PA21 has potent phosphate binding capacity and minimal iron release across a physiological pH range in vitro. *Clin Nephrol.* 2014 Apr;81(4):251-8.

Wolf M. Forging forward with 10 burning questions on FGF23 in kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2010 ;21(9):1427-35.

1. publikace autora *in extenso*, které jsou podkladem disertace

a) s impact factorem (uvést hodnotu IF)

Švára F., Lopot F., Valkovský I. and Pecha O. Phosphorus removal in low-flux hemodialysis, highflux hemodialysis and hemodiafiltration. *ASAIO Journal* 2016, 62(2), 176-181, **IF 2016 = 2,190**

Lopot F, Malík J, Švára F, Polakovič V. Changes in vascular access blood flow: Etiological factors and clinical implications. *J Vasc Access.* 2021 Jul;22(4):575-584 **IF 2021 = 2,283**

Sulková S, Schestauberová E, Švára F, Fořtová M, Závada J, Uhrová J, Zima T: The possibilities of correction of low serum calcitriol concentrations in HD patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 6:178 IF 2001 = 2,432

b) bez IF

Švára F, Dusilová-Sulková S: Vazače fosfátů a jejich pozice v léčbě hyperfosfatémie u hemodialyzovaných pacientů *Aktuality v nefrologii*, 2020; (1): p. 21-33

Dusilová-Sulková, S., Švára, F., Fořtová, M., Válek, M.. Nové přístupy k hyperfosfatémii při selhání ledvin. *Lékařské listy*, 2004, č. 33, s.20-24

Válek M, Sulková S, Schestauberová E, Švára F, Mann H, Polakovič V: Calcifylaxis syndrom complicating chronic kidney failure. *Cas Lek Ces*, 2002;141: 355-358

Dusilová-Sulková, S., Švára, F., Fořtová, M., Válek, M.. Nové přístupy k hyperfosfatémii při selhání ledvin. *Lékařské listy*, 2004, č. 33, s.20-24

Rosenberger J, Mierzicki P, Selyutin A, Svava F, Jedynasty K : Web-Based Evaluation of Clinical Benefit of Cinacalcet in End-Stage Renal Disease – The WELCOME Study. Abstract of American Renal Week, Poster PO2205, presented 12.11. 2011

F.Švára: Cévní kalcifikace u nemocných s chronickým selháním ledvin: epidemiologie, diagnostika a možnosti terapeutického ovlivnění. *Osteologický bulletin* 2012;17(1):8-13.

F.Švára, F.Lopot, V Polakovič : Použití Gutzwillerovy rovnice ke kvantifikaci ke kvantifikaci eliminace fosfátů – srovnání konvenční HD, high-flux HD a online HDF. Poster 34. kongres české nefrologické společnosti , *Aktuality v nefrologii* 2012; supp. 1: 41-42

Lopot F , Turzová M , Švára F , et al: Quantification of phosphate removal during low- and high flux haemodialysis and haemodiafiltration. *J Renal Care* 33, 2007 : 52-58

Lopot F , Bláha J, Švára F, Polakovič V : Jednoduchá preskripce a monitorování dialyzační dávky *Aktuality v nefrologii* 2007, 2, 60-64

Novotná H, Polakovič V, Švára F, Bečanová K : Local wound healing in patients with calciphylaxis. *European wound management association Glasgow 2007 – abstract*

Švára F : Chronic Kidney Disease – Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) a new term for a new approach. *J Renal Care*. Vol 35 (Sup1) 2009 p 3-6

Švára F Léčba sekundární hyperparathyreózy v praxi, *Interni Med*, 2007; 1: 32-35

Švára F Novinky v léčbě renální osteopatie , *Lek Listy* 2006, 5: 20-23

F Švára, F Lopot, K Kolářová Vliv intenzivní nutriční edukace na hodnoty predialyzační fosfatémie u HD pacientů HD pacientů. Přednáška 35. kongres české nefrologické společnosti , *Aktuality v nefrologii* 2014; supp. 1: p. 31

Švára F Léčba sekundární hyperparathyreózy v praxi, *Interni Med*, 2007; 1: 32-35

Táborský P, Švára F, Dusilová-Sulková S, Bubeníček P : Komentář k nové verzi KDIGO pro diagnostiku a léčbu minerálové a kostní poruchy při chronickém selhání ledvín (CKD-MBD) Aktuality v nefrologii, 2018, supp. 1: p. 35-41

2. publikace *in extenso* bez vztahu k tématu disertace

a) s IF (uvést hodnotu IF)

Švára F, Špička I, Sulková S, Žabka J : Erythropoietin (r-HuEPO) for treatment of anemia in patients with multiple myeloma and end-stage renal failure. Nephrol Dial Transplant 1995; 10: 2374-2375 **IF=1,682**

Polakovič V , Švára F, Dvořáková M Daily dialysis catheter insertion with and without peel-away sheaths Nephrol Dial Transplant. 2007 , (22):2359-2360 IF= 3,167

b)

Švára F, Polakovič V, Sulková S, Bláha J, Remeš O: Iron supplementation in erythropoietin therapy. 25th Congress of Czech Society of Nephrology, Praha, 29.-31.10. 1995, abstract book p.46

Sulková S, Švára F, Bláha J: Causes of hospitalization in hemodialyzed patients. 25th Congress of Czech Society of Nephrology, Praha, 29.-31.10. 1995, abstract book p.74

Švára F, Sulková S, Betka J, Procházková M, Bláha J, Astl J: Our experience with surgical treatment of hyperparathyroidism complicating chronic kidney failure. 26th Congress of Czech Society of Nephrology, Brno, 17.-19.11. 1996, abstract book p.18

Švára F, Sulková S, Kvasnička J, Polakovič V.: Iron supplementation during erythropoietin therapy in haemodialyzed patients. Vnitř Lek, 1996; 12: 849 - 852

Betka J, Sulková S, Švára F, Novák Z, Astl J, Mrzena L, Taudy M: Surgical treatment of hyperparathyroidism, 59th Congress of Czech Society of Otorhinolaryngology Ostrava, 27.-29.6.1996, abstract book p. 24

Špička I, Švára F, Knetl P, Novosadová L, Máčel I, Straková K, Sztuchlíková V, Lůžek B, Válková V, Zounar R, Klener P: R-HuEPO in the treatment of anemia in patients with multiple myeloma and renal failure. XIV. Meeting of International Society of Haematology. Stockholm, 1997, abstract book

Špička I, Švára F, Válková V, Knetl P, Novosadová L, Máčel I, Straková K, Sztuchlíková V, Lůžek B: Effect of recombinant human erythropoietin in patients with multiple myeloma and renal failure. VI. International Workshop of Multiple Myeloma, Boston, June 1997, abstract book

Teplan V, Tesař V, Švára F : Report on the Nephrology Winter School in Praha, Czech Republic, 21.-22. February 1998, Nephrol Dial Transplant 1998; 13: 3274

Polakovič V, Švára F, Sulková S, Bláha J : Use of permanent central venous catheter in patient with implanted pacemaker. XXXV.Congress of EDTA-ERA, Rimini, June 1998, abstract book p. 285

Sulková S, Švára F, Loub L. et al.: Vancomycin removal during acetate-free biofiltration. *Actual Nefrol* 1998, 4 : 46

Polakovič V, Švára F, Sulková S: Permanent central venous catheter – the alternative vascular access for hemodialysis .27th Congress of Czech Society of Nephrology, Praha, 3.9. 1998 abstract book p.102

Sulková S, Kancheva RL, Švára F, Žofková I, Hill M: Melatonin levels in hemodialysis patients. XXXII.Annual Meeting of American Society of Nephrology, Miami Beach, November 1999, abstract book

Urbánek P, Procházková-Francisci E, Lachmanová J, Poledníková Š, Švára F, Mareček Z, Kaláb M, Brůha R : Prevalence of TT virus infection in risk groups in Czech Republic. *Clin Micro Infekt Lek* 2000; 7 : 218-220

Švára F, Polakovič V, Sulková S, Bláha J, Procházková-Francisci E, Mann H : HGV and TTV - The Novel Hepatotropic viruses in Haemodialysis Patients. *Blood Purif* 2001, 19: p.26

Švára F, Urbánek P, Sulková S : Viral hepatitis in patients in hemodialysis programme. *Vnitř Lek*. 2001; 47: 53-59

Bláha J, Švára F, Lopot F, Sulková S, Rozsypal H, Aster V, Staňková M: AIDS and dialysis. *Actual Nefrol* 2001; 7: 59-63

Švára F, Sulková S: Efficacy of Low Dose Lamivudin Treatment on Replication of Hepatitis B Virus (HBV) in Hemodialysed Patients.XXXV. Annual Meeting of American Society of Nephrology, Philadelphia, November 2002, abstract book p.568

Yu R; Chadban, S; Svara, F; Sen, S; Eris, J TWO CASES OF DELAYED CYCLOSPORINE ABSORPTION LEADING TO CsA EXPOSURE HIGHER THAN THAT PREDICTED BY C2 MONITORING ALONE. *Immunology & Cell Biology*. 83(4):A28, August 2005.

Yu, R; Chadban, S; Svara, F; Sen, S; Eris, J Two cases of delayed cyclosporin absorption leading to CsA exposure higher than that predicted by C2 monitoring alone. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 20(8):1745-1747, August 2005

Lopot F, Švára F, Polakovič V: Management of vascular access, EDTRNA/ERCA J 32, 2006, 3:120-127

Lopot F, Nyiomnatham V, Švárová B, Polakovič P, Švára F et al: Continuous blood volume monitoring and „dry weight“ *J Renal Car* 2007vol 2 52-58

Lopot F , Švára F, Polakovič V: Citrátový dialyzační roztok – technické aspekty, *Aktuality v nefrologii*, 14, 2008, 2, 60 (abstrakt)

Lopot F, Švára F, Polakovič V : Sodium and bicarbonate control in conventional hemodialysis machines using A-concentrate with citric acid. 37. conference of EDNA/ERNA, abstract book s.18

Lopot F, Švára F, Polakovič V: Bikarbonátová hemodialýza s A-koncentrátém s kyselinou citrónovou (Citrasate®) *Aktuality v nefrologii*, 15, 2009: 1-6

Švára F, Lopot F, Polakovič V, Špicka I, Straub J: Recovery of renal function by bortezomib (Velcade®) based chemotherapy and Theralite® membrane hemodialysis in patient with multiple myeloma. Abstract of World Congress of Nephrology 2011 - April 8-12, 2011, Vancouver, Canada

F.Lopot, V Polakovič, F.Švára : Odstraňování volných lehkých řetězců hemodialýzou, resp. hemodiafiltrací při selhání ledvin u pacientů s mnohočetným myelomu. Přednáška 34. kongres české nefrologické společnosti , *Aktuality v nefrologii* 2012; supp. 1: 16-17

F.Švára: Catheter Locking in Permanent Hemodialysis Catheters *J Vasc Access* 2013; 14(1): 31 – 32

F.Švára : kapitola v monografii: Vyklický O . et al. Predialýza. 1.vydání. Praha: Maxdorf, 2013, s. 195-205. Kap 18 , ISBN 978-80-7345-356-5

Švára F: Cinacalcet v léčbě sekundární hyperparathyreózy. *Farmakoterapie*, 2016, roč. 12, č. 1, s. 117-124

Stragier A., Lopot F., Švára F., Polakovič V Fallacies and Pitfalls of Dialysis Sodium Prescription and Control. *Blood Purif* 2018; 46:27–33

Lopot F, Malík J, Švára F, Polakovič V: Techniky měření recirkulace a průtoku krve cévním přístupem pro hemodialýzu *Aktuality v nefrologii*, 2019, (1): p. 3-27

F.Švára : kapitola v monografii: Szonowská et al.: Paliativa v nefrologii. 1.vydání. Praha: Maxdorf, 2019, s.199-207 kap. 19, ISBN: 978-80-7345-603-0

Lopot F, Mertová J, Švára F, Polakovič V: Klinická rizika a komplikace HD/HDF z technických příčin *Aktuality v nefrologii*, 2020; (2): p. 41-58

Švára F, Rychlík I, kapitoly Predialýza (7.14) a Hemodialyzační léčba (7,15) v učebnici *Vnitřní lékařství II.*, Maxdorf 2024 (v tisku)

