



Wiadomości Lekarskie

Czasopismo Polskiego Towarzystwa Lekarskiego



Pamięci
dra Władysława
Biegańskiego

TOM LXXII, 2019, Nr 11 cz. II, listopad

Rok założenia 1928



Ministry of Science
and Higher Education

Republic of Poland

The journal Wiadomości Lekarskie is financed under Contract No. 888/P-DUN/2019 by the funds of the Minister of Science and Higher Education.

The Journal has been included in the register of journals published by The Polish Ministry of Science and Higher Education on July 31st, 2019 with 20 points awarded.

Wiadomości Lekarskie is abstracted and indexed in: PubMed/Medline, EBSCO, SCOPUS, Index Copernicus, Polish Medical Library (GBL), Polish Ministry of Science and Higher Education.

Copyright: © ALUNA Publishing.

Articles published on-line and available in open access are published under Creative Commons Attribution-Non Commercial-No Derivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) allowing to download articles and share them with others as long as they credit the authors and the publisher, but without permission to change them in any way or use them commercially.

Zasady prenumeraty miesięcznika Wiadomości Lekarskie na rok 2020

Zamówienia na prenumeratę przyjmuje Wydawnictwo Aluna:

- e-mailem: prenumerata@wydawnictwo-aluna.pl
- listownie na adres:

Wydawnictwo Aluna
ul. Z.M. Przesmyckiego 29, 05-510 Konstancin-Jeziorna

Prosimy o dokonywanie wpłat na numer rachunku Wydawnictwa:
Credit Agricole Bank Polska S. A.: 82 1940 1076 3010 7407 0000 0000

Cena prenumeraty dwunastu kolejnych numerów: 240 zł/rok (w tym VAT)

Cena prenumeraty zagranicznej: 120 euro/rok.
Cena pojedynczego numeru – 30 zł (w tym VAT) + koszt przesyłki.
Przed dokonaniem wpłaty prosimy o złożenie zamówienia.



Wiadomości Lekarskie

Editor in-Chief:

Prof. Władysław Pierzchała

Deputy Editor in-Chief:

Prof. Aleksander Sieroń

Statistical Editor:

Dr Lesia Rudenko

Polskie Towarzystwo Lekarskie:

Prof. Waldemar Kostewicz – President PTL

Prof. Jerzy Woy-Wojciechowski – Honorary President PTL

Prof. Tadeusz Petelenz

International Editorial Board – in-Chief:

Marek Rudnicki

Chicago, USA

International Editorial Board – Members:

Kris Bankiewicz	San Francisco, USA	George Krol	New York, USA
Christopher Bara	Hannover, Germany	Krzysztof Łabuzek	Katowice, Poland
Krzysztof Bielecki	Warsaw, Poland	Henryk Majchrzak	Katowice, Poland
Zana Bumbuliene	Vilnius, Lithuania	Ewa Małecka-Tendera	Katowice, Poland
Ryszarda Chazan	Warsaw, Poland	Stella Nowicki	Memphis, USA
Stanislav Czudek	Ostrava, Czech Republic	Alfred Patyk	Gottingen, Germany
Jacek Dubiel	Cracow, Poland	Palmira Petrova	Yakutsk, Russia
Zbigniew Gasior	Katowice, Poland	Krystyna Pierzchała	Katowice, Poland
Andrzej Gładysz	Wrocław, Poland	Tadeusz Płusa	Warsaw, Poland
Nataliya Gutorova	Kharkiv, Ukraine	Waldemar Priebe	Houston, USA
Marek Hartleb	Katowice, Poland	Maria Siemionow	Chicago, USA
Roman Jaeschke	Hamilton, Canada	Vladyslav Smilianov	Sumy, Ukraine
Andrzej Jakubowiak	Chicago, USA	Tomasz Szczepański	Katowice, Poland
Oleksandr Katrushov	Poltava, Ukraine	Andrzej Witek	Katowice, Poland
Peter Konturek	Saalfeld, Germany	Zbigniew Wszolek	Jacksonville, USA
Jerzy Korewicki	Warsaw, Poland	Vyacheslav Zhdan	Poltava, Ukraine
Jan Kotarski	Lublin, Poland	Jan Zejda	Katowice, Poland

Managing Editor:

Agnieszka Rosa

amarosa@wp.pl

Graphic design / production:

Grzegorz Sztank

www.red-studio.eu

International Editor:

Lesia Rudenko

l.rudenko@wydawnictwo-aluna.pl

Publisher:

ALUNA Publishing

ul. Przesmyckiego 29, 05-510 Konstancin – Jeziorna

www.aluna.waw.pl www.wiadomoscilekarskie.pl

www.medlist.org

Distribution and Subscriptions:

Bartosz Guterman prenumerata@wydawnictwo-aluna.pl

REGULAMIN PRZYJMOWANIA I OGŁASZANIA PRAC W WIADOMOŚCIACH LEKARSKICH

1. Miesięcznik Wiadomości Lekarskie jest czasopismem Polskiego Towarzystwa Lekarskiego, ma charakter naukowo-edukacyjny. Zamieszczane są w nim prace oryginalne, kliniczne i doświadczalne oraz poglądowe w języku polskim lub angielskim oraz innych językach (za zgodą redakcji).
2. Publikacja pracy w Wiadomościach Lekarskich jest płatna. Od stycznia 2017 roku koszt opublikowania artykułu wynosi 1000 zł plus 23% VAT. Jeżeli pierwszym autorem pracy jest członek Rady Naukowej czasopisma lub zespołu recenzentów – za druk nie pracy nie pobieramy opłaty, jeśli zaś jest kolejnym współautorem – opłata wynosi 500 zł plus 23% VAT. Wydawca wystawia faktury. Opłatę należy uiścić po otrzymaniu pozytywnej recenzji, przed opublikowaniem pracy. Z opłaty za publikację zwolnieni są członkowie Polskiego Towarzystwa Lekarskiego z udokumentowaną opłatą za składki członkowskie za ostatnie 3 lata.
3. Prace zapisane w formacie DOC (z wyłączeniem rycin, które powinny stanowić osobne pliki) należy przesyłać pocztą elektroniczną na adres redakcji: Agnieszka Rosa - amarosa@wp.pl.
4. Objętość prac oryginalnych – łącznie z rycinami i piśmiennictwem – nie może przekraczać 21 600 znaków (12 stron maszynopisu), prac poglądowych – do 36 000 znaków (20 stron).
5. Strona tytułowa powinna zawierać:
 - tytuł w języku angielskim i polskim,
 - pełne imiona i nazwiska autorów,
 - afiliację autorów,
6. Praca oryginalna powinna mieć następującą strukturę: wstęp, cel pracy, materiał i metody, wyniki, dyskusja i wnioski, które nie mogą być streszczeniem pracy. Przy zastosowaniu skrótów konieczne jest podanie pełnego brzmienia terminu przy pierwszym użyciu. W pracach doświadczalnych, w których wykonano badania na ludziach lub zwierzętach, a także w badaniach klinicznych, należy umieścić informację o uzyskaniu zgody komisji etyki badań naukowych.
7. Streszczenia zarówno w języku polskim, jak i angielskim powinny zawierać 200–250 słów. Streszczenia prac oryginalnych, klinicznych i doświadczalnych powinny posiadać następującą strukturę: cel, materiał i metody, wyniki, wnioski. Nie należy używać skrótów w tytule ani w streszczeniu.
8. Słowa kluczowe (3–6) należy podawać w języku angielskim i polskim, zgodnie z katalogami MeSH (Medical Subject Headings Index Medicus <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>). Słowa kluczowe nie mogą być powtórzeniem tytułu pracy.
9. Materiał ilustracyjny - ryciny, wykresy, rysunki, fotografie, slajdy - powinien być opisany cyframi arabskimi i zapisany jako pliki JPG, TIFF lub EPS o rozdzielczości 300 DPI (nie w plikach tekstowych). Ich opisy należy przesyłać w osobnym pliku. W tekście muszą znajdować się odniesienia do wszystkich rycin (w nawiasach okrągłych).
10. Tabele – ich tytuły (nad tabelą) i treść - powinny być zapisane w programie Microsoft Word, ponumerowane cyframi rzymskimi. Wszystkie stopki dotyczące tabeli powinny znajdować się poniżej tekstu tabeli. W tekście pracy należy umieścić odniesienia do wszystkich tabel (w nawiasach okrągłych).
11. W wykazie piśmiennictwa ułożonym według kolejności cytowania należy uwzględnić wyłącznie te prace, na które autor powołuje się w tekście. W pracach oryginalnych nie powinno być więcej niż 30 pozycji, a w poglądowych nie więcej niż 40 pozycji. Każda pozycja powinna zawierać: nazwiska wszystkich autorów, pierwsze litery imion, tytuł pracy, skrót tytułu czasopisma (wg Index Medicus), rok, numer, stronę początkową i końcową. Przy pozycjach książkowych należy podać: nazwisko autora (autorów), pierwszą literę imienia, tytuł rozdziału, tytuł książki, wydawnictwo, miejsce i rok wydania. Dopuszcza się cytowanie stron internetowych z podaniem adresu URL i daty użycia artykułu oraz o ile to możliwe nazwisk autorów. Każda pozycja piśmiennictwa powinna mieć odwołanie w tekście pracy umieszczone w nawiasie kwadratowym, np. [1], [3–6]. Pozycje zapisuje się w sposób zaprezentowany w Załączniku nr 1 do niniejszego regulaminu umieszczonym na stronie internetowej czasopisma.
12. Po piśmiennictwie należy podać adres do korespondencji, nazwisko i imię pierwszego autora, adres, numer telefonu oraz adres e-mail.
13. Do pracy należy dołączyć oświadczenie podpisane przez wszystkich autorów określające udział poszczególnych autorów w przygotowaniu pracy (np. koncepcja i projekt pracy, zbieranie danych i ich analiza, odpowiedzialność za analizę statystyczną, napisanie artykułu, krytyczna recenzja itd.), a także oświadczenie, że biorą oni odpowiedzialność za treść. Ponadto należy zaznaczyć, że praca nie była publikowana ani zgłaszana do druku w innym czasopiśmie.
14. Jednocześnie autorzy powinni podać do wiadomości wszelkie inne informacje mogące wskazywać na istnienie konfliktu interesów, takie jak:
 - zależności finansowe (zatrudnienie, płatna ekspertyza, doradztwo, posiadanie akcji, honoraria),
 - zależności osobiste,
 - współzawodnictwo akademickie i inne mogące mieć wpływ na stronę merytoryczną pracy,
 - sponsorowanie całości lub części badań na etapie projektowania, zbierania, analizy i interpretacji danych lub pisanie raportu.Konflikt interesów ma miejsce wtedy, gdy przynajmniej jeden z autorów ma powiązania lub zależności finansowe z przemysłem bezpośrednie lub za pośrednictwem najbliższej rodziny. Jeśli praca dotyczy badań nad produktami częściowo lub całkowicie sponsorowanymi przez firmy, autorzy mają obowiązek ujawnić ten fakt w załączonym oświadczeniu.
15. Każda praca podlega weryfikacji w systemie antyplagiatowym (zaporą ghostwriting).
16. Redakcja przestrzega zasad zawartych w Deklaracji Helsińskiej, a także w Interdisciplinary and Guidelines for the Use of Animals In Research, Testing and Education, wydanych przez New York Academy of Sciences' Adhoc Research. Wszystkie prace odnoszące się do zwierząt lub ludzi muszą być zgodne z zasadami etyki określonymi przez Komisję Etyczną.
17. Czasopismo recenzowane jest w trybie podwójnej, ślepej recenzji. Nadesłane prace są oceniane przez dwóch niezależnych recenzentów, a następnie kwalifikowane do druku przez Redaktora Naczelnego. Recenzje mają charakter anonimowy. Krytyczne recenzje autorzy otrzymują wraz z prośbą o poprawienie pracy lub z decyzją o niezakwalifikowaniu jej do druku. Procedura recenzowania artykułów jest zgodna z zaleceniami Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego zawartymi w opracowaniu „Dobre praktyki w procedurach recenzyjnych w nauce” (Warszawa 2011).
18. Redakcja zastrzega sobie prawo redagowania nadesłanych tekstów (dokonywania skrótów i poprawek). Prace są wysyłane do akceptacji autorów. Poprawki autorskie należy przesyłać w terminie 3 dni od daty wysłania wiadomości e-mail (pocztą elektroniczną). Brak odpowiedzi w podanym terminie jest równoznaczny z akceptacją przez autora nadesłanego materiału.
19. Przyjęcie pracy do druku oznacza przejście praw autorskich przez Redakcję Wiadomości Lekarskich.
20. Autorzy otrzymują nieodpłatnie plik PDF wydania, w którym znajduje się ich praca, a na życzenie - egzemplarz drukowany. Plik elektroniczny przeznaczony jest do indywidualnego użytku autora, bez prawa do rozpowszechniania bez zgody redakcji.
21. Prace przygotowane niezgodnie z regulaminem zostaną zwrócone autorom do poprawienia.
22. Redakcja nie odpowiada za treść zamieszczanych reklam.

Solcidiol

Calcifediolum

Innowacyjne rozwiązanie
w szybkim doładowaniu **witaminy D**



Wskazania do stosowania¹:

Leczenie niedoboru witaminy D, w przypadkach gdzie konieczne jest podanie dużych dawek początkowych lub gdy preferowane jest podawanie rozłożone w czasie, jak w poniższych sytuacjach:

- jako leczenie wspomagające osteoporozy,
- u pacjentów z zespołem złego wchłaniania,
- osteodystrofia nerkowa,
- choroby kości spowodowane leczeniem kortykosteroidami.

Dawkowanie¹:

Zalecana dawka to jedna kapsułka (0,266 mg kalcyfediolu, co odpowiada 15 960 I.U. witaminy D) raz na miesiąc.

1x
w miesiącu

Kalcyfediol działa szybciej i efektywniej
powodując większy wzrost stężenia 25(OH)D we krwi
w porównaniu do równoważnej dawki cholekalcyferolu²

¹ChPL Solcidiol, 11.10.2018

²Bischoff-Ferrari H. A.: Oral Supplementation With 25(OH)D3 Versus Vitamin D3: Effects on 25(OH)D Levels, Lower Extremity Function, Blood Pressure and Markers of Innate Immunity. Journal of Bone and Mineral Research, Vol. 27, No. 1, January 2012, pp 160-169.



BIOFARM®

Wielka Księga Balneologii, Medycyny Fizykalnej i Uzdrowiskowej

Tom I
Część
ogólna

Tom II
Już
dostępny!

Pod redakcją:
prof. dr hab. n. med. Ireny Ponikowskiej
dr. hab. n. med. prof. nadzw. Jana Wiesława Kochańskiego

ponad
830
stron

32
znamienitych
autorów

Złote
tłoczenia,
oprawa
szyta nićmi

10
zagranicznych
autorów



**Zamów
już
dzisiaj!**

www.wielkaksiegabalneologii.pl

CONTENS / SPIS TREŚCI

PRACE ORYGINALNE / ORIGINAL ARTICLES

Magdalena Dylewska, Inga Chomicka, Jolanta Małyszko
HYPERTENSION IN PATIENTS WITH ACUTE KIDNEY INJURY

2199

Paweł Kulicki, Paweł Żebrowski, Antoni Sokalski, Wiesław Klatko, Magdalena Birecka, Mariusz Mieczkowski, Stanisław Niemczyk, Jolanta Małyszko, Joanna Matuszkiewicz-Rowińska
KRĄŻĄCE MARKERY PRZEMIAN KOSTNYCH I ICH WZAJEMNE ZWIĄZKI U PACJENTÓW HEMODIALIZOWANYCH Z NIEDOBOREM WITAMINY D
CIRCULATING BONE TURNOVER MARKERS AND THEIR RELATIONSHIPS IN HEMODIALYSIS PATIENTS WITH VITAMIN D DEFICIENCY

2202

PRACA POGLĄDOWA / REVIEW ARTICLE

Paweł Żebrowski, Maria Kaszyńska
EZETIMIB JAKO LECZENIE DYSLIPIDEMII W PRZEWLEKŁEJ CHOROBY NEREK
EZETIMIBE AS A TREATMENT FOR DYSLIPIDAEMIA IN CKD

2210

Mirosław Jędras, Małgorzata Dębowska, Monika Staszaków
ANTICOAGULATION IN CHRONIC KIDNEY DISEASE PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION: OLD VS NEW DRUGS

2214

Urszula Ołdakowska-Jedynak, Jolanta Małyszko
APPROACH TO A PATIENT WITH HEPATITIS C: DIAGNOSIS AND PRETREATMENT ASSESSMENT

2218

Urszula Ołdakowska-Jedynak, Jolanta Małyszko
TREATMENT OF HEPATITIS C IN SELECTED CLINICAL SETTINGS

2222

Ewa Wojtaszek
INHIBITORY ANGIOTENSYNY-NEPRYLISYNY W PCHN: CZY PRZYNOSZĄ PODWÓJNĄ KORZYŚĆ?
ANGIOTENSIN-NEPRILYSIN INHIBITION IN CKD: DOES IT CONFER A DOUBLE BENEFIT?

2228

Maria Kaszyńska, Monika Wieliczko
BAKTERIURIA BEZOBJAWOWA U KOBIET W CIĄŻY
ASYMPTOMATIC BACTERIURIA IN PREGNANCY

2232

Inga Chomicka, Monika Wieliczko
CZĘSTE BŁĘDY W POSTĘPOWANIU W ZAKAŻENIACH UKŁADU MOCZOWEGO
COMMON ERRORS IN MANAGEMENT OF URINARY TRACT INFECTIONS

2235

Monika Wieliczko, Małgorzata Twardowska-Kawalec
ZESPÓŁ HEMOLITYCZNO-MOCZNICOWY ZALĘŻNY OD ZABURZEŃ UKŁADU DOPEŁNIACZA – PODEJŚCIE DIAGNOSTYCZNE
COMPLEMENT-MEDIATED HEMOLYTIC UREMIC SYNDROME: A DIAGNOSTIC APPROACH

2239

Monika Wieliczko, Inga Chomicka
PROBLEMY W DIAGNOSTYCE ZWŁÓKNIENIA ZAOTRZEWNOWEGO
DIAGNOSTIC PROBLEMS IN RETROPERITONEAL FIBROSIS

2245

Małgorzata Kościelska, Paweł Żebrowski, Jolanta Małyszko
ROLA POWOLNEJ NISKOWYDAJNEJ DIALIZY TYPU SLED W LECZENIU NERKOZASTĘPCZYM
THE ROLE OF SLOW LOW EFFICIENCY DIALYSIS (SLED) IN RENAL REPLACEMENT THERAPY

2250

HYPERTENSION IN PATIENTS WITH ACUTE KIDNEY INJURY

Magdalena Dylewska, Inga Chomicka, Jolanta Małyszko

DEPARTMENT OF NEPHROLOGY, DIALYSIS AND INTERNAL DISEASES, MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW, WARSAW, POLAND

ABSTRACT

Introduction: Hypertension is an overwhelming finding in chronic kidney disease (CKD), but data on hypertension prevalence in acute kidney injury (AKI) are scarce.

The aim: The study aimed to assess the prevalence of hypertension in patients with AKI regarding its cause: prerenal, renal, or postrenal.

Material and Methods: We retrospectively analyzed the medical documentation of 215 patients with AKI.

Results: Among them, 35% required acute hemodialysis due to either clinical or biochemical indications. Prevalence of hypertension was 70%, with the highest rate in post-renal AKI (85%), followed by renal AKI (75%) and pre-renal AKI (30%). Dialyzed patients were older, had higher blood pressure, and required more hypotensive drugs.

Conclusions: Hypertension is prevalent in AKI; however, it depends upon its origin. Uncontrolled hypertension, together with edema and pulmonary congestion are the indications for dialysis initiation. However, caution should be exercised during dialysis to avoid hypotensive episodes.

KEY WORDS: acute kidney injury, hypertension, hemodialysis

Wiad Lek 2019, 72, 11 cz. II, 2199-2201

INTRODUCTION

Acute kidney injury (AKI) is common worldwide. The incidence rates have been reported in many studies varying within an average of 23.8 cases per 1000 discharges [1-3], and there was a 11% yearly increase between [1]. AKI has been associated with significant morbidity, mortality, and the enormous cost to the health system. Chronic kidney disease (CKD) is associated with an 18-fold increased cardiovascular risk; however, data on acute kidney injury-AKI are cardiovascular risk is limited. Hypertension is an overwhelming finding in CKD and but again, data on hypertension prevalence in AKI are very scarce. Prerenal AKI is usually due to a decrease in effective circulation, which if not corrected, leads to acute tubular injury. In a cohort of 431 patients with AKI, the presence of hypertension was 56%. [4] History of hypertension (OR: 0.49, $p = 0.03$, 95% CI: 0.25–0.95) and high admission creatinine (OR: 0.68, $p = 0.01$, 95% CI: 0.50–0.91) were associated with less mortality. The authors assumed that this could be due to better perfusion of the kidney. The etiology of hypertension in AKI could be multifactorial; thus blood pressure control requires multidirectional, frequently aggressive treatment, and is one of the major challenges of nephrologists and hypertension specialists. The study aimed to assess blood pressure control in patients with AKI admitted to the nephrology department.

MATERIAL AND METHODS

The retrospective analysis of 215 (mean age 58 ± 17 years) patients with AKI was made based on the medical documentation. All the files were retrieved through the iden-

tification of ICD code for AKI (N17). AKI was defined as any of the following according to KDIGO guidelines [5]: (i) increase in serum creatinine by ≥ 0.3 mg/dl (≥ 26.5 micromoles/l) within 48 hours, (ii) increase in serum creatinine to ≥ 1.5 times compared to baseline, which is known or presumed to have occurred within the prior 7 days, (iii) urine volume < 0.5 ml/kg/h for 6 hours

The medical history, blood pressure measurements, body mass, diuresis, laboratory tests, the presence of peripheral edema and echocardiography were taken. The kind of hypotensive drugs used, the presence of volume overload, and blood pressure control, and the need for dialysis were analyzed. Among patients with AKI, 35% required acute hemodialysis-HD due to either clinical or biochemical indications.

RESULTS

The AKI patients requiring HD were significantly older than patients treated conservatively and had much higher both systolic and diastolic blood pressure ($p < 0.01$ for both) (Table 1). The peripheral edema was observed significantly more often in HD group with uncontrolled BP ($> 140/90$ mmHg) (72,2% vs. 35,7%, $p < 0,05$). The average number of hypotensive drugs was 5 in HD and 3 in non-HD patients. The most used hypotensive drug was calcium channel blocker, followed by diuretic, and beta-blocker. Non-HD patients were treated with ACEi and ARB significantly more often ($p < 0,05$). There were no differences in echocardiographic parameters. Prevalence of hypertension in the whole group was 70%, with the highest rate in post-renal AKI (85%), followed by renal (75%) and prerenal AKI (30%).

Table 1. Clinical and biochemical characteristics of the studied patients according to the need for dialyzes

	All patients n=215	Group I patients on HD N=75 (35%)	Group II patients non HD N=140 (65%)	P
Age (years)	58.4 ±17.2	67.5±19.3	55.1±16.9	<0.01
eGFR (ml/min/1.72m ²)	43 (2-89)	19 (2-59)	52 (19-89)	<0.001
Creatinine (mg/dl)	2.3 (1.5-21.5)	3.7 (2.8-21.5)	1.9 (1.5-5.4)	<0.01
Weight (kg)	Me=63 (32-127,5)	Me=56 (32-127,5)	Me=61 (45-103)	NS
potassium (mEq/Ll)	5.2 (4.1-9.8)	5.7 (4.3-9.8)	4.6 (4.1-5.8)	P<0.01
Blood pressure (mmHg)				
Systolic	142 (90-269)	153 (100-269)	135 (90-181)	<0.01
Diastolic	73 (31-120)	77 (50-120)	68 (31-92)	NS
Blood pressure ≥140/90 mmHg	45%	51%	39%	NS
Presence of hypertension	70%	82%	56%	<0.01
Calcium channel blockers	69%	89%	55%	<0.05
Beta-blockers	72%	64%	72%	NS
diuretics	76%	69%	79%	NS
ACEi/ARB	56%	40%	66%	<0.05

DISCUSSION AND CONCLUSIONS

We found that the prevalence of hypertension was the highest in post-renal AKI, reaching 85%, followed by renal and prerenal. The overall prevalence of hypertension in our study was higher than reported by Khalil et al. [4]. In patients with prerenal AKI, there were also subjects having low blood pressure due to volume depletion. They could benefit from fluid resuscitation to achieve good mean arterial pressure and revert AKI when treatment was established timely. In our cohort, there was no need for ICU and mechanical ventilation. Hypertension and diabetes have been associated with heightened risks of AKI in several clinical settings [6-7]. In the meta-analysis of James et al. [8] on the association of estimated GFR, albuminuria, diabetes mellitus, and hypertension with AKI, eight general population (1,285,045 participants) and five CKD (79,519 participants) cohorts were included. AKI was identified by the diagnostic code. In the general population prevalence of hypertension ranged from 20 to 82%, while in patients with CKD, it ranged from 42 to 93%. Patients with hypertension had a higher risk of AKI at eGFR >60 ml/min/1.73m² than those without hypertension. However, the risk gradients for AKI with both lower eGFR and higher albumin-creatinine ratio were more significant for those without than with hypertension. In our study, we took a different approach and assessed the prevalence of patients diagnosed with AKI concerning the cause: prerenal, renal, and post-renal. As the relationship between AKI and blood pressure elevation is unclear, Hsu et al. [9] conducted a retrospective cohort study to evaluate whether AKI in the hospital is independently associated with hypertension during the first two years after discharge among previously normotensive adults. In the adult members of Kaiser Permanente North-

ern California, an extensive integrated health care delivery system, among 43,611 eligible patients, 2451 experienced AKI, defined using observed changes in serum creatinine concentration measured during hospitalization. Hsu et al. [9] found that AKI survivors were more likely than those without AKI to have hypertension, defined as documented blood pressure >140/90 mmHg measured during an ambulatory, non-emergency department visit, during follow-up (46.1% versus 41.2% at 730 days; P<0.001). They extended their previous findings in children regarding the risk of hypertension after various forms of AKI [10-12].

The strength of our study is that it is one of a few studies to assess the prevalence of hypertension in patients with AKI. We acknowledge its several limitations, including the retrospective design and being a single-center study. The etiology was based on clinical data. However, we would have liked to report the etiology and classification of AKI as prerenal, renal (acute tubular injury), and postrenal, if the study was done prospectively. We also acknowledge that using code to identify AKI can lead to error and may miss some data. We admit that a lack of baseline creatinine in the previous three months could have excluded some patients with AKI from our cohort, resulting in selection bias. However, the number of such patients was a few, and often we could not classify them as concerning AKI or CKD. We acknowledge that there was a lack of long-term follow-up to show the long-term effect of hypertension on morbidity and mortality in patients with AKI.

Concluding, hypertension is common in AKI; however, it depends upon the origin of AKI. Uncontrolled hypertension, together with edema and pulmonary congestion are the indications for HD initiation. However, caution should be exercised during HD to avoid hypotensive episodes.

REFERENCES

1. Waikar SS, Curhan CG, Wald R, McCarthy EP, Chertow GM. Declining mortality in patients with acute renal failure, 1988 to 2002. *J Am Soc Nephrol*. 2006; 17: 1143–1150.
2. Liano F, Pascual J, Gamez Cet al.. Epidemiology of acute renal failure: A prospective, multicenter, community-based study. *Kidney Int*. 1996; 3: 811–818.
3. Kellum JA, Sileanu FE, Murugan R, Lucko N, Shaw AD, Clermont G. Classifying AKI by urine output versus serum creatinine level, *J Am Soc Nephrol*. 2015; 26: 2231–2238.
4. Khalil MAM, Awan S, Azmat R, Khalil MAU, Naseer N, Tan J. Factors affecting inpatient mortality in elderly people with acute kidney injury. *Sci World J*. 2018; 2018: 2142519.
5. 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 Suppl*, 2013; 3: 1–150.
6. Hsu CY, Ordoñez JD, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Go AS. The risk of acute renal failure in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2008; 74:101–7.
7. Hsu CY, Hsu RK, Yang J, Ordonez JD, Zheng S, Go AS. Elevated BP after AKI. *J Am Soc Nephrol*. 2016; 27: 914–23.
8. James MT, Grams ME, Woodward M, et al. A Meta-analysis of the association of estimated gfr, albuminuria, diabetes mellitus, and hypertension with acute kidney injury. *Am J Kidney Dis*. 2015; 66:602–12.
9. Hsu CY, Hsu RK, Yang J, Ordonez JD, Zheng S, Go AS. Elevated BP after AKI. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27:914–23.
10. Askenazi DJ, Feig DI, Graham NM, Hui-Stickle S, Goldstein SL: 3–5 year longitudinal follow-up of pediatric patients after acute renal failure. *Kidney Int*. 2006; 69: 184–189.
11. Garg AX, Suri RS, Barrowman N, et al. Long-term renal prognosis of diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *JAMA* 2003; 290: 1360–1370.
12. Vivante A, Twig G, Tirosch A, Skorecki K, Calderon-Margalit R. Childhood history of resolved glomerular disease and risk of hypertension during adulthood. *JAMA* 2014; 311: 1155–1157.

ORCID

Magdalena Dylewska

Inga Chomicka – 000-0001-7472-2266

Jolanta Małyszko – 0000-0001-8701-8171

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest

CORRESPONDING AUTHOR

Magdalena Dylewska

Katedra i Klinika Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych,

Samodzielny Publiczny Centralny Szpital Kliniczny

ul. Banacha 1 a, 02-097 Warszawa

tel. +48 22 599 2660

e-mail: mdyl2306@gmail.com

Received: 28.08.2019

Accepted: 04.11.2019

PRACE ORYGINALNE
ORIGINAL ARTICLES**KRĄŻĄCE MARKERY PRZEMIAN KOSTNYCH I ICH WZAJEMNE ZWIĄZKI U PACJENTÓW HEMODIALIZOWANYCH Z NIEDOBREM WITAMINY D****CIRCULATING BONE TURNOVER MARKERS AND THEIR RELATIONSHIPS IN HEMODIALYSIS PATIENTS WITH VITAMIN D DEFICIENCY****Paweł Kulicki¹, Paweł Żebrowski¹, Antoni Sokalski², Wiesław Klatko³, Magdalena Birecka⁴, Mariusz Mieczkowski¹, Stanisław Niemczyk⁵, Jolanta Małyszko¹, Joanna Matuszkiewicz-Rowińska¹**¹KATEDRA I KLINIKA NEFROLOGII, DIALIZOTERAPII I CHOROBY WEWNĘTRZNYCH WARSZAWSKIEGO UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO, WARSZAWA, POLSKA²ODDZIAŁ DIALIZ Z PODODDZIAŁEM NEFROLOGII RADOMSKIEGO SZPITALA SPECJALISTYCZNEGO, RADOM, POLSKA³ODDZIAŁ NEFROLOGICZNY SPECJALISTYCZNEGO SZPITALA WOJEWÓDZKIEGO W CIECHANOWIE, CIECHANÓW, POLSKA⁴NIEPUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ DIAVERUM, WARSZAWA, POLSKA⁵KLINIKA CHOROBY WEWNĘTRZNYCH, NEFROLOGII I DIALIZOTERAPII WOJSKOWEGO INSTYTUTU MEDYCZNEGO W WARSZAWIE, WARSZAWA, POLSKA**ABSTRACT**

Introduction: Mineral homeostasis is achieved through a complex interplay of several feedback processes involving primarily the bone, intestine and kidney, regulated by different proteins acting on endocrine, paracrine or autocrine levels. The dysregulation of these processes in chronic renal failure, called kidney disease (CKD) – mineral and bone disorder (CKD-MBD), although apparent, is still poorly understood.

The aim: The aim of the study was an analysis of potential relationships between selected biomarkers of CKD-MBD in maintenance hemodialysis (HD) patients.

Material and Methods: In the first part of this cross-sectional study, the 25(OH)D serum concentrations were measured in 115 HD vitamin D naïve patients from 5 dialysis units located in central Poland. Thereafter in 81 patients (49 men, 32 women, aged 67 ± 13 years) with vitamin deficiency (25(OH)D < 20 ng/ml) serum concentrations of 25(OH)D, 1,25(OH)₂D, intact parathyroid hormone (iPTH), intact FGF23, sclerostin (SCL), osteocalcin (OC), and C-terminal telopeptide of type I collagen (CTX1) were determined.

Results: Serum levels of both 25(OH)D and 1,25(OH)₂D were low (mean values 13.4 ± 6.72 ng/ml and 12.9 ± 9.08 pmol/l, respectively). While serum 25(OH)D correlated only with a declared time spent outside ($r = 0.411$; $p = 0.000139$), serum 1,25(OH)₂D was related to diuresis ($r = 0.289$; $p = 0.009$), and negatively to time on dialysis ($r = -0.272$; $p = 0.014$), serum phosphate ($r = -0.393$; $p = 0.000289$), FGF23 ($r = -0.295$; $p = 0.008$), and SCL ($r = -0.260$; $p = 0.019$). There was a marked dispersion of FGF-23 serum levels across the group (mean 823 ± 5647 , median 379 pg/ml), and – as expected – they correlated highly with phosphate ($r = 0.549$, $p = 0.000$), calcium ($r = 0.328$, $p = 0.003$), OC ($r = 0.479$; $p = 0.000$), and negatively with 1,25(OH)₂D ($r = -0.295$, $p = 0.008$). Mean serum SCL levels (89.2 ± 46.7 , median 81.9 pmol/l) were 3x higher than in general population, and correlated highly positively with dialysis vintage ($r = 0.402$; $p < 0.001$), age ($r = 0.356$; $p = 0.001$), as well as negatively with 1,25(OH)₂D ($r = -0.260$; $p = 0.019$) and CTX1 ($r = -0.293$; $p = 0.008$).

Conclusions: In our hemodialysis population, in addition to profoundly impaired 1,25(OH)₂D synthesis, there is also a widespread prevalence of 25(OH)D deficiency. The patients have also markedly increased serum bone-secreted proteins, FGF23, and SCL, which regulate mineral and bone metabolism and are associated with the systemic side effects of uremia. All these hormones interact one with the other, creating a sophisticated cross-talk between the bone, intestine, and the kidney.

KEY WORDS: chronic kidney disease, hemodialysis, mineral and bone disorder, vitamin D, FGF23, sclerostin

Wiad Lek 2019, 72, 11 cz. II, 2202-2209

WSTĘP

U chorych z przewlekłą chorobą nerek (CKD – *Chronic Kidney Disease*) dochodzi do złożonych zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej, z postępującą destrukcją kości i kalcyfikacją naczyń, określanych terminem CKD-MBD (CKD – *Mineral and Bone Disorder*). Podstawową rolę w rozwoju tych zmian odgrywają: retencja fosforanów ze wzrostem stężenia hormonu fosfatycznego (FGF-23)

i parathormonu (PTH) oraz zahamowanie nerkowej syntezy 1,25(OH)₂D, kalcytriolu. Badania ostatnich kilkunastu lat wykazują, że działanie 1,25(OH)₂D nie ogranicza się do tkanki kostnej i jelit, ale ma charakter pleiotropowy. Dzięki powszechnej obecności 1 α -hydroksylazy (CYP27B1) i receptora dla witaminy D (VDR) niemal we wszystkich tkankach ustroju dochodzi do lokalnej syntezy 1,25(OH)₂D na potrzeby para- lub autokrynne. Liczne badania sugerują,

że niskie stężenia 25(OH)D w surowicy sprzyjają rozwojowi wielu chorób, m.in. nadciśnienia tętniczego, choroby sercowo-naczyniowej, cukrzycy, stwardnienia rozsianego, astmy oskrzelowej, chorób autoimmunologicznych, różnego typu nowotworów, zakażeń, a także zwiększonej śmiertelności [1–3].

Działanie pleiotropowe 1,25(OH)₂D oraz zależność jej tkankowej syntezy od obecności substratu, czyli 25(OH)D, stwarzają u chorych z zaawansowaną CKD i u dializowanych istotne podstawy do oceny i uzupełnienia ewentualnego niedoboru witaminy D. Chorzy ci są szczególnie narażeni na występowanie hipowitaminozy D ze względu na długotrwałe przebywanie w ośrodkach dializ, częste hospitalizacje, a także obecne u nich zaawansowane zmiany w obrębie skóry.

Celem pracy była ocena niedoboru 25(OH)D i analiza wzajemnych zależności pomiędzy wybranymi hormonami i białkami biorącymi udział w regulacji gospodarki mineralnej i przemian kostnych w grupie pacjentów z CKD hemodializowanych z różnego stopnia niedoborem 25(OH)D, nie otrzymujących żadnych preparatów witaminy D.

MATERIAŁ I METODY

Analizą wstępną objęto wszystkich dorosłych ze schyłkową CKD, hemodializowanych powyżej 3 miesięcy w 5 ośrodkach dializ w województwie mazowieckim. Z analizy wyłączono pacjentów przyjmujących w ciągu ostatnich 3 miesięcy jakiegokolwiek preparaty witaminy D, kalcymimetyki bądź niewapniowe związki wiążące fosforany w przewodzie pokarmowym, osoby po paratyreoidektomii, chorych z aktywnym procesem zapalnym lub nowotworowym. Kryteriami kwalifikacji do badania były: pisemna zgoda chorego, stężenie 25(OH)D w surowicy <30 ng/ml i iPTH w granicach <1000 oraz >110 pg/ml.

Ostatecznie grupa badana wyniosła 81 pacjentów. U chorych tych oznaczono jednocześnie w surowicy stężenie wapnia, fosforu, 25(OH)D, 1,25(OH)₂D, intact PTH (iPTH), intact FGF23 (iFGF23), sklerostyny (SCL), osteokalcyny (OC) i C-końcowego usieciowanego telopeptydu łańcucha *α* kolagenu typu 1 (CTX1). Krew do badań pobierano z żyłnej części przetoki tętniczo-żyłnej do dializ, przed środkową dializą tygodnia, natychmiast odwirowywano, a surowicę zamrażano w temperaturze 70°C do czasu wykonania oznaczeń.

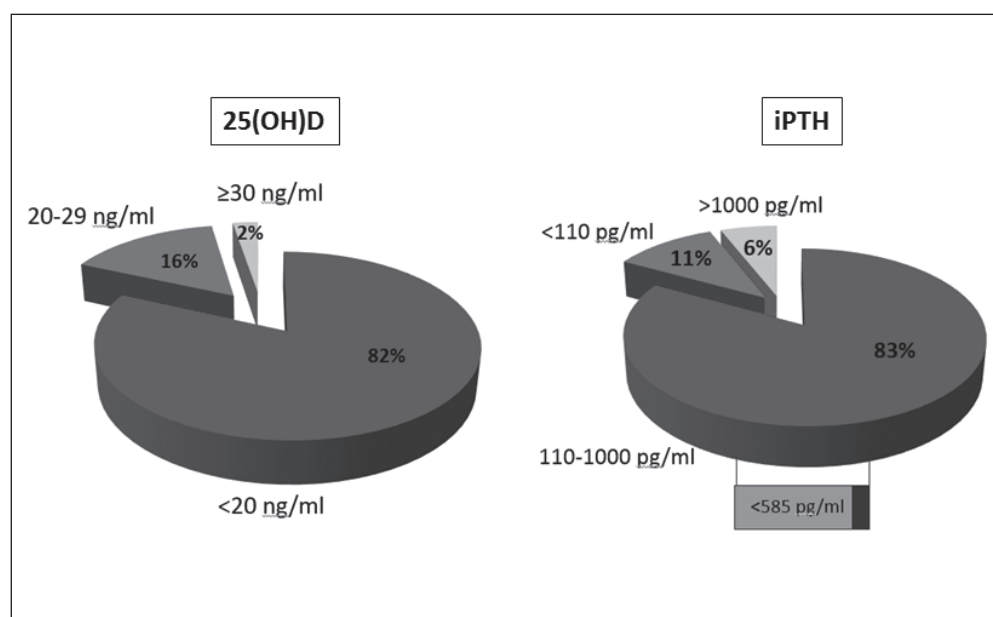
Stężenie iPTH, OC, CTX1 i 25(OH)D w surowicy oznaczano w oparciu o wysokoczułą technologię elektrochemiluminescencji, przy zastosowaniu magnetycznych cząstek opłaszczonych streptawidyną, za pomocą automatycznego analizatora immuno-diagnostycznego Elecsis 2010, firmy Roche Diagnostics. Zakres pomiarowy testu dla iPTH wynosił 1,2–5000 pg/ml, a wartości referencyjne dla zdrowych dorosłych 15–65 pg/ml. Test dla OC rozpoznaje trwały w surowicy N-końcowo-środkowy fragment osteokalcyny (OCN – *N-mid osteocalcin*). Zakres krzywej wzorcowej wynosił 0,5–300 ng/ml, wartości referencyjne dla kobiet przed menopauzą – 11–43 ng/ml, po menopauzie – 15–46 ng/ml, a dla mężczyzn w wieku <30 lat – 24–70 ng/ml,

w wieku 30–50 lat – 14–42 ng/ml, i >50 lat 14–46 ng/ml. Zakres pomiarowy testu dla CTX1 był 0,1–6,0 pg/ml; wartości referencyjne wynosiły dla kobiet przed menopauzą <573 pg/ml, po menopauzie <1008 pg/ml, a dla mężczyzn w wieku <50 lat <584 pg/ml, w wieku 50–70 lat <704 pg/ml i w wieku >70 lat <854 pg/ml. Test dla witaminy D rozpoznaje wszystkie izoformy kalcidiolu: 25(OH)D₂, 25(OH)D₃ oraz C-3 epimer 25(OH)D₃, jego zakres pomiarowy wynosi 3–70 ng/ml, a wartości referencyjne dla zdrowej populacji 5,26–47,0 ng/ml.

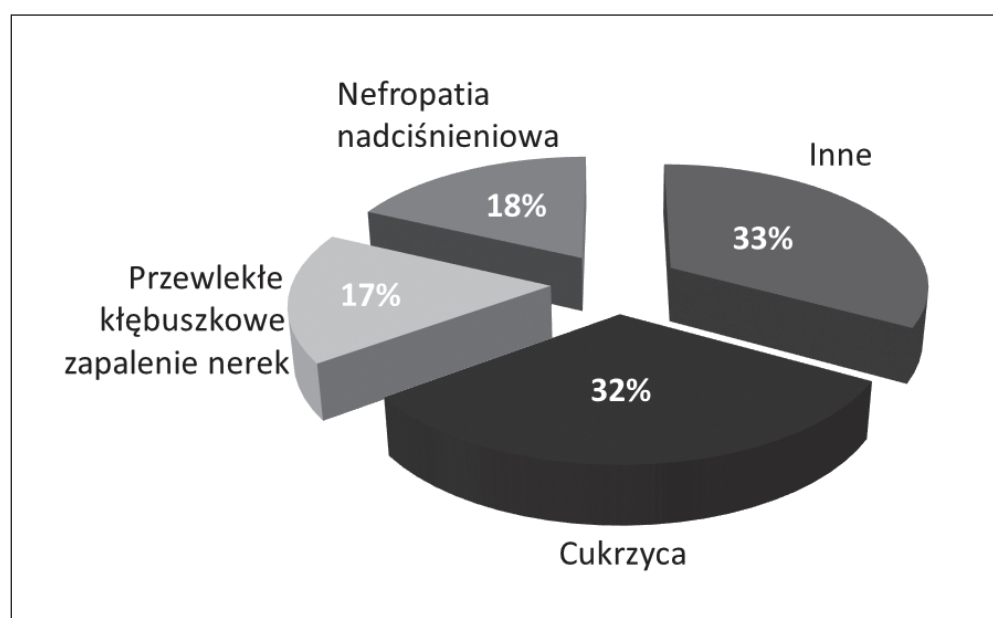
Stężenie 1,25(OH)₂D w surowicy mierzono zestawem Nr Kat AC-62F1 firmy Immuno-Diagnostic Systems (IDS) (Frankfurt nad Menem, Niemcy), po wstępnej ekstrakcji, a następnie wyizolowaniu metabolitów witaminy D z surowicy za pomocą kolumn C₁₈OH. Zasięg normy dla testu wynosi 20–50 pg/mL, ze współczynnikiem zmienności wewnątrz-seryjnej i międzyseryjnej odpowiednio 9,8% i 12,6%. Stężenie iFGF23 w surowicy oznaczano testem typu sandwich Nr Kat EZHFG23-32K firmy Millipore (St. Charles, Missouri, USA). Zakres krzywej wzorcowej wynosił 9,9–2400 pg/ml, a najniższe wykrywalne stężenie iFGF23 to 3,5 pg/ml. Stężenie SCL w surowicy oznaczano testami immunoenzymatycznymi typu sandwich Nr kat. BI_20492 firmy Biomedica (Wiedeń, Austria). Wartości referencyjne dla stężenia SCL dla surowicy wg producenta na podstawie oceny u 9 zdrowych osób wynoszą 10,9–28,7 pmol/l (mediana 14,3 pmol/l). Pozostałe badania wykonywano metodami automatycznymi, w ciągu kilku godzin od pobrania krwi, za pomocą analizatorów: Konelab E60i PRIME, PRESTIGE 24i firmy CORMAY, ADVIA 1800 firmy Siemens, COBAS INTEGRA firmy Roche Diagnostics, Unicel DXC600 firmy Beckman Coulter. Zakres norm dla wapnia całkowitego wynosił od 2,15 do 2,60 mmol/l. dla fosforanów nieorganicznych od 0,81 do 1,45 mmol/l.

METODY STATYSTYCZNE

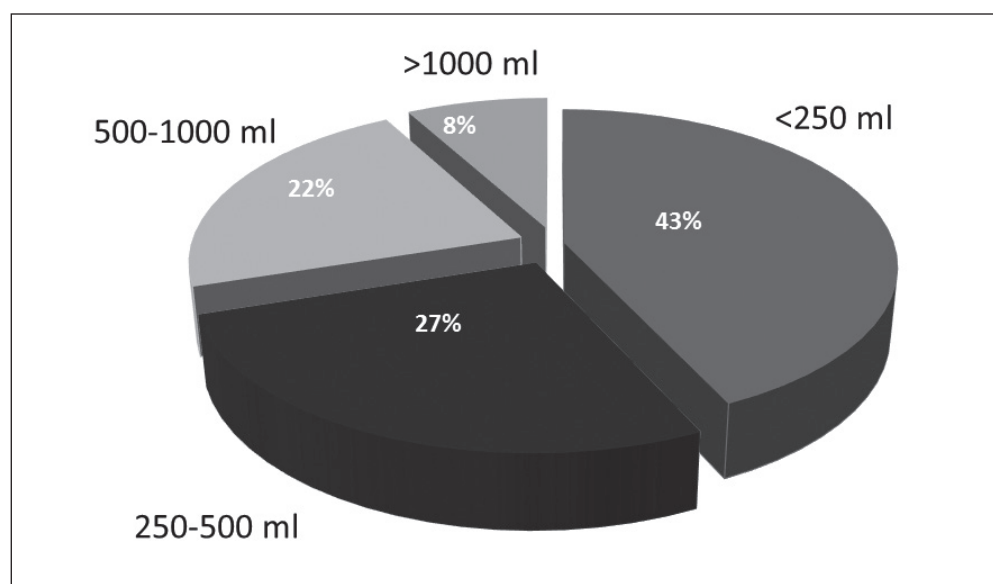
Dane do badań były gromadzone i zapisane w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft Excel 2010, a następnie analizowane zbiorczo za pomocą programu statystycznego IBM SPSS Statistics ver. 21. W ramach analizy obliczono statystyki opisowe: wartości średnie, odchylenia standardowe, medianę jak i wartości minimalne, maksymalne oraz dolny i górny kwartyl. Wykonano eksploracyjną analizę danych, identyfikując wartości skrajne oraz sprawdzając założenia dotyczące rozkładów zmiennych. Zastosowano tutaj dla zmiennych ilościowych – współczynnik korelacji R Pearsona oraz współczynnik rang Spearmana, a dla zmiennych o charakterze porządkowym – tau-b i tau-c Kendalla oraz dla zmiennych nominalnych – V Cramera. Sprawdzone, czy zależności są istotne statystycznie, korzystając z testu niezależności Chi-kwadrat. Dodatkowo, gdy analizowana zmienna miała charakter ciągły, a zmienna niezależna była na skali nominalnej, zastosowano wskaźnik korelacyjny eta. W ocenie różnic między pomiarami zastosowano liczne testy, dla porównań między trzema grupami test ANOVA Friedmana oraz dla porównań między dwiema grupami testy t-Studenta (ze sprawdzaniem



Ryc. 1. Rozkład stężeń 25(OH)D oraz iPTH w surowicy u 115 chorych hemodializowanych.



Ryc. 2. Przyczyny niewydolności nerek w grupie badanej



Ryc. 3. Dobowa diureza resztkowa w grupie badanej

Tabela 1. Podstawowe dane kliniczne i laboratoryjne badanej grupy 81 pacjentów

Parametr	Średnia $\pm$ SD	Zakres	Mediana	Najniższy kwartył	Najwyższy kwartył
Okres dializoterapii (miesiące)	51 $\pm$ 54	7 – 276	36	16	65
Wiek (lata)	67 $\pm$ 13	25 – 91	67	59	77
Ekspozycja na słońce (godz./tydz.)	3,20 $\pm$ 1,10	1,00 – 5,00	3,00	2	4
CTX1 (pg/ml)	2 001 $\pm$ 994	499 – 5 35 6	1812	1208	2505
Osteokalcyna (ng/ml)	261 $\pm$ 248	22,6 – 1290	182	109	294
25(OH)D (ng/ml)	13,4 $\pm$ 6,72	3,00 – 29,4	11,9	8,46	17,6
iPTH (pg/ml)	347 $\pm$ 189	112 – 904	300	212	410
Wapń całkowity (mg/dl)	8,73 $\pm$ 0,65	7,10 – 10,2	8,76	8,30	9,20
Fosforany (mg/dl)	4,97 $\pm$ 1,14	2,50 – 6,81	5,19	4,20	5,60
Sklerostyna (pmol/l)	89,2 $\pm$ 46,7	5,11 – 284	81,9	58,3	104
iFGF23 (pg/ml)	2 823 $\pm$ 5 647	4,71 – 27 612	379	90,7	2633
1,25(OH) ₂ D (pmol/l)	12,9 $\pm$ 9,08	2,61 – 38,7	8,84	6,94	16,1

założeń o równości wariancji). W analizie wykorzystano testy nieparametryczne U Manna-Whitney'a, Kruskala-Wallisa (dla porównań wielokrotnych), Wilcozona (porównanie dwóch zależnych sparowanych prób danych). Poziom istotności dla wszystkich wykonywanych w pracy analiz ustalano dla wartości $p < 0,05$.

WYNIKI

U 115 hemodializowanych, oznaczono w surowicy stężenie 25(OH)D. Na Rycinie 1 przedstawiono rozkład stężeń 25(OH)D oraz iPTH w surowicy wśród wszystkich 115 pacjentów. Średnie stężenie 25(OH)D wynosiło u nich 13,3 $\pm$ 8,3 ng/ml (3,00–48,6 ng/ml, mediana 11,0 ng/ml). Jedynie 3 osoby miały stężenie 25(OH)D >30 ng/ml, i aż u 94 (82%) było ono $\leq$ 20 ng/ml. Średnie stężenie iPTH w surowicy wynosiło 368 $\pm$ 299 pg/ml (12–1566 pg/ml, mediana 290 pg/ml); u większości nie przekraczało ono 585 pg/ml.

Spośród tych 94 pacjentów, 81 (49 mężczyzn, 32 kobiety) spełniło przyjęte kryteria i zostało zakwalifikowanych do badania. Na rycinie 2. przedstawiono przyczyny niewydolności nerek w tej grupie, na rycinie 3. – wartości dobowej diurezy, a w tabeli 1. dane kliniczne i uzyskane wyniki laboratoryjne.

W badanej grupie pacjentów z niedoborem 25(OH)D, średnie jej stężenie wynosiło 13,4 $\pm$ 6,72 ng/ml, mediana 11,9 ng/ml. Najniższe wartości odnotowano u chorych na cukrzycę, jednak różnice w stosunku do innych przyczyn niewydolności nerek nie osiągnęły istotności statystycznej (Tab. 2). Nie stwierdzono istotnych statystycznie korelacji 25(OH)D z takimi parametrami, jak: wiek, płeć czy resztkowa diureza, stwierdzono natomiast istotną zależność pomiędzy stężeniem witaminy D a deklarowanym przez chorych czasem spędzaniem na zewnątrz (Tab. 3).

Średnie stężenie 1,25(OH)₂D u badanych wynosiło 12,9 $\pm$ 9,08 pmol/l, a mediana 8,84 pmol/l. W obrębie całej grupy stwierdzono dodatnią korelację pomiędzy stężeniem

1,25(OH)₂D a objętością oddawanego moczu ($p=0,009$) i ujemne korelacje z czasem dializoterapii ($p=0,014$), ze stężeniem SCL ($p=0,019$), FGF23 ($p=0,008$), i fosforanów ($p=0,000289$) w surowicy. Średnie stężenie iFGF23 wynosiło 2823 $\pm$ 5647 pg/ml, jednakże wartości u badanych cechował bardzo duży rozrzut (od 4,71 do 27612 pg/ml), a mediana wynosiła jedynie 379 pg/ml. Stwierdzono istotną statystycznie dodatnią korelację pomiędzy stężeniem iFGF23 a stężeniem fosforanów i wapnia całkowitego oraz ujemną z 1,25(OH)₂D w surowicy. Pacjenci z najniższego kwartyła iFGF23 w surowicy mieli istotnie niższe stężenia fosforanów ($p<0,001$), wapnia ($p=0,008$), OC ($p<0,001$) i wyższe stężenia 1,25(OH)₂D w surowicy ($p=0,011$). Średnie stężenie SCL w grupie 81 badanych wynosiło 89,2 $\pm$ 46,7, a mediana 81,9 pmol/l. Wykazano dodatnią korelację stężenia SCL z wiekiem ($p=0,001$), czasem dializoterapii ($p<0,001$), oraz ujemną ze stężeniem CTX1 ($p=0,008$) i 1,25(OH)₂D ($p=0,019$).

DYSKUSJA I WNIOSKI

Badanie wykazało powszechny i głęboki niedobór witaminy D u chorych dializowanych. Wśród 115 badanych nieprzyjmujących żadnych preparatów witaminy D, jedynie u 2% chorych stężenia 25(OH)D były w granicach obecnie zalecanych wartości, i aż u 82% obserwowano wartości poniżej 20 ng/ml, a mediana stężeń wynosiła u nich 11 ng/ml. Jest to zgodne z dwoma wcześniejszymi doniesieniami, dotyczącymi populacji polskiej [4, 5]. W badaniu przeprowadzonym w województwie lubelskim, które wykonano wiosną, wśród 84 hemodializowanych pacjentów stężenia $\geq$ 30 ng/ml obserwowano jedynie u 5% badanych [4].

Tak znaczny niedobór witaminy D przemawia za koniecznością stosowania jej preparatów: cholekacyferolu lub kalcyfediolu także w grupie chorych przewlekle dializowanych. Kalcyfediol, zawierający już grupę hydroksylową w pozycji 25, cechuje się szybszym i silniejszym działaniem niż cholekacyferol, co po części wynika z lepszej biodo-

Tabela 2. Stężenie 25(OH)D (ng/ml) w zależności od przyczyny CKD

	Średnia±SD	Zakres	Mediana	Najniższy kwartył	Najwyższy kwartył	Związek z chorobą
Cukrzyca	10,9 ± 6,10	3,00–29,2	10,5	6,23	15,2	
Nadciśnienie tętnicze	14,0 ± 6,00	6,10–23,6	12,4	8,61	20,8	F=2,109 (p=0,106)
Przewlekłe kłębuszkowe zapalenie nerek	15,6 ± 7,80	3,10–29,4	15,8	10,5	18,1	eta=0,276
Inne	14,4 ± 6,63	5,29–28,8	12,6	9,65	19,8	

F-wartość testu analizy wariancji, eta-wskaźnik korelacyjny

Tabela 3. Wzajemne korelacje badanych parametrów

	25(OH)D (ng/ml)	1,25(OH) ₂ D (pmol/l)	Sklerostyna (pmol/l)	iFGF23 (pg/ml)	iPTH (pg/ml)
Wiek (lata)	-	-	r=0,356; p=0,001	-	-
Okres dializoterapii (miesiące)	-	r= -0,272; p=0,014	r=0,402; p<0,001	-	-
Diureza dobową (ml)	-	r= 0,289; p=0,009	-	-	r=0,305; p=0,006
Ekspozycja na słońce (godz/tydz)	r= 0,411; p=0,000139	-	-	-	-
CTX1 (pg/ml)	-	-	r= -0,293; p=0,008	-	-
Osteokalcyna (ng/ml)	-	r= -0,417; p=0,000273	-	r=0,479; p=0,000	r=0,477; p=0,000
iPTH (pg/ml)	-	-	-	r= 0,223 p=0,047	-
Wapń całkowity (mg/dl)	r= 0,221; p=0,048	-	-	r= 0,328, p=0,003	-
Fosforany (mg/dl)	-	r= -0,393; p=0,000289	-	r= 0,549, p=0,000	r= 0,350; p=0,003
Sklerostyna (pmol/l)	-	r= -0,260; p=0,019	-	-	-
iFGF23 (pg/ml)	-	r= -0,295; p=0,008	-	-	-
25(OH)D (ng/ml)	-	-	-	-	-
1,25(OH) ₂ D (pmol/l)	-	-	r= -0,260; p=0,019	r= -0,295, p=0,008	-

stępnosci leku [6]. Dotychczasowe badania przeprowadzone nad skutecznością i bezpieczeństwem kalcyfediolu, zarówno w populacji ogólnej, jak i u chorych z CKD są obiecujące [6–10]. Opisywano zmniejszenie aktywności przytarczyc, przy ograniczonym wpływie na stężenie FGF23 w surowicy.

U 81 pacjentów ze stężeniem 25(OH)D <30 ng/ml, którzy wyrazili pisemną zgodę na przeprowadzenie dodatkowych badań, analizowano wzajemne zależności pomiędzy metabolitami witaminy D w surowicy i innymi ważnymi białkami biorącymi udział w regulacji gospodarki mineralnej i przemian kostnych u chorych z CKD oraz ich wpływ na stężenie wapnia, fosforanów, resorpcję i tworzenie kości.

W całej tej grupie średnie stężenie witaminy D wynosiło 13,4±6,72 ng/ml, a mediana 11,9 ng/ml. Najniższe wartości odnotowano u chorych na cukrzycę (10,9 ± 6,10 ng/ml), a najwyższe u osób z kłębuszkowymi zapaleniami nerek (15,6±7,8; mediana 15,8 ng/ml). Zgodnie z przewidywaniem, podobnie jak w innych badaniach, stwierdzono istotną statystycznie zależność pomiędzy stężeniem witaminy D a deklarowanym czasem spędzonym na zewnątrz (r=0,411; p=0,000139) i słabszą ze stężeniem wapnia w surowicy (r=0,221; p=0,048). Podobnie do niektórych innych autorów, nie obserwowaliśmy związku niedoboru 25(OH)D z wiekiem [4, 11, 12]. Niskim stężeniom 25(OH)D towarzyszyły niskie stężenia 1,25(OH)₂D. W przeciwieństwie do

Dusso i wsp. [13] oraz Zbroch i wsp [5] nie obserwowaliśmy korelacji pomiędzy stężeniem 25(OH)D a stężeniem 1,25(OH)₂D; podobny wynik uzyskali Kalkwarf i wsp [14]. Tak jak można się było spodziewać, stężenia kalcytriolu korelowały dodatnio z resztkową czynnością nerek i ujemnie z czasem dializoterapii, malejąc wraz z dalszym postępowaniem włóknienia narządu.

Podczas analizy wyników zwracał uwagę silny związek pomiędzy stężeniem 1,25(OH)₂D i OCL w surowicy badanych. Wpływ 1,25(OH)₂D na przemiany kostne nie jest jednoznaczny i wiadomo, że – zależnie od okoliczności – może ona sprzyjać zarówno procesom tworzenia macierzy i jej mineralizacji, jak i zwiększać resorpcję tkanki kostnej, jak to ma miejsce w przypadku negatywnego bilansu wapniowego [15].

Precyzyjne mechanizmy tej regulacji nie są poznane, nie wiadomo też, na ile efekty działania kalcytriolu wynikają z jego wpływu na jelitową absorpcję wapnia i fosforu, a na ile z bezpośredniej relacji 1,25(OH)₂D – komórki osteogenne. Osteokalcyna jest najważniejszym niekolagenowym białkiem syntetyzowanym i wydzielanym przez wyłącznie przez osteoblasty, uznanym za podstawowy maker tworzenia i mineralizacji kości. Jednakże może ona być również wydzielana do krwi podczas resorpcji kostnej [16]. W badaniach klinicznych przeprowadzonych u kobiet z pomenopauzalną osteoporozą stężenia OC w surowicy korelowały istotnie z obniżeniem gęstości mineralnej kości (BMD – *bone mineral density*) [17]. Stwierdzona przez nas silna odwrotna korelacja pomiędzy stężeniem kalcytriolu a stężeniem OC w surowicy badanych może być związana z naprawczą odpowiedzią kości na zwiększenie resorpcji. Nie obserwowaliśmy natomiast związku pomiędzy stężeniem 1,25(OH)₂D a CTX1 w surowicy badanych.

Badania ostatnich kilkunastu lat poszerzyły nieco naszą wiedzę na temat regulacji gospodarki mineralnej i metabolizmu kostnego. Wiadomo obecnie, że obok 1,25(OH)₂D i PTH istotną rolę odgrywają w niej: hormon fosforany FGF23 i SCL. U chorych z CKD, stężenia FGF23 wzrastają już we wczesnych stadiach choroby, m.in. jako reakcja na dodatni bilans fosforanowy, i u osób leczonych nerkozastępczo są często bardzo wysokie, co potwierdza nasze badanie. Odnotowana przez nas wysoka korelacja pomiędzy stężeniami FGF23 i fosforanów w surowicy była zgodna z oczekiwaniem, gdyż wiadomo, że hiperfosfatemia jest czynnikiem silnie stymulującym syntezę FGF-23. Ujemną zależność pomiędzy FGF23 a 1,25(OH)₂D należy wytłumaczyć wzajemnym wpływem obu tych hormonów. Wiadomo obecnie, że rosnące wraz z rozwojem CKD stężenia FGF23 wywierają silne działanie hamujące aktywność 1alfa-hydroksylazy (CYP27B1), co stanowi – obok redukcji miazdy nerki – podstawowy patomechanizm spadku syntezy 1,25(OH)₂D u tych pacjentów, skutkującego nie tylko zaburzeniami gospodarki wapniowej, ale także rozwojem odpornej na leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc [18]. Wysokie stężenia FGF-23 są istotnym czynnikiem ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych i zgonu w tej populacji [19, 20]. Stwierdzona przez nas pozytywna korelacja pomiędzy stężeniami FGF23 a stężeniami wapnia całkowitego

($p < 0,01$) może wskazywać na regulacyjny wpływ stężenia wapnia na sekrecję FGF23. Wysoka korelacja pomiędzy FGF-23 a OC ($r = 0,479$; $p = 0,000$) jest trudna do interpretacji; może ona przemawiać za udziałem aktywacji osteocytów/osteoblastów w stymulacji syntezy FGF23 przez PTH. Taką możliwość sugerowali Kawata i wsp., którzy obserwowali istotną korelację pomiędzy ekspresją *fgf23* i markerów osteoblastów, takich jak *ALP* i *osteocalcin* [21]. Podobną korelację stwierdzili również w badaniu klinicznym Magnusson i wsp. [22]. Z kolei ci autorzy interpretowali to jako wynik upośledzenia nerkowego klirensu OC u chorych z CKD. Odnotowaliśmy również istotną statystycznie różnicę pomiędzy kwartylem dolnym i górnym dla iFGF23 w zakresie stężeń: OC ($p < 0,001$), iPTH ($p = 0,05$), wapnia całkowitego ($p = 0,008$), fosforanów ($p < 0,001$) oraz 1,25(OH)₂D ($p = 0,011$).

Innym, stosunkowo niedawno odkrytym, ważnym koordynatorem przemian kostnych jest SCL, produkowane i uwalniane przez osteocyty białko hamujące proliferację i różnicowanie osteoblastów oraz nasilające ich apoptozę, a jednocześnie aktywujące osteoklasty [23, 24]. Jak wykazano, do represji szlaku Wnt/ β -katenina w osteocycie dochodzi już we wczesnych stadiach CKD i stężenia SCL wzrastają wraz z jej postępowaniem [25, 26]. Wysokie stężenia SCL u chorych dializowanych wykazali po raz pierwszy Cejka i wsp., którzy stwierdzili ujemną korelację pomiędzy nimi a parametrami histomorfometrycznymi tkanki kostnej oraz liczbą i aktywnością osteoblastów [27]. Podobne wyniki uzyskali inni [25, 26, 28]. Ostatnio sugeruje się, że SCL może odgrywać istotną rolę w rozwoju choroby sercowo-naczyniowej [29], wykazano też korelację jej stężeń ze stopniem kalcyfikacji aorty w populacji ogólnej [30]. W naszym badaniu, średnie stężenie SCL było u wszystkich chorych podwyższone około trzykrotnie w stosunku do wartości referencyjnych i zbliżone do opisywanych przez innych autorów [27, 31–33]. Podobnie jak w innych badaniach dotyczących wcześniejszych stadiów CKD, stężenie SCL korelowało z wiekiem chorych ($r = 0,356$; $p = 0,001$), było ono też istotnie wyższe u mężczyzn, co jest też zgodne z obserwacjami innych [32–35].

Ishimura i wsp. stwierdzili istotną negatywną korelację pomiędzy stężeniem SCL w surowicy a parametrami zarówno tworzenia kości, w postaci kostnego izoenzymu fosfatazy alkalicznej, jak i resorpcji w postaci kwaśnej fosfatazy odpornej na winian (TRAP-5b – *tartrate-resistant acid phosphatase-5b*) [36]. W naszym badaniu stężenia SCL korelowały ujemnie ze stężeniami markera resorpcji kości, telopeptydu CTX1, nie udało się natomiast potwierdzić związku pomiędzy serum SCL a OC. Nie stwierdziliśmy również, opisywanej przez innych [27, 31, 37] negatywnej zależności pomiędzy SCL a PTH, ani obserwowanej przez Mieczkowski i wsp. [33] dodatniej korelacji pomiędzy FGF23 i SCL, dwoma białkami syntetyzowanymi przez osteocyt. Ujemna korelacja 1,25(OH)₂D z SCL jest trudna do interpretacji. Z jednej strony badania *in vitro* wykazały, że dodanie 1,25(OH)₂D do hodowli osteocytów stymuluje syntezę SCL [37, 38], z drugiej strony w badaniu Cidem i wsp., u kobiet z niedoborem 25(OH)D, którym podawano preparaty witaminy D, wyższe stężenia 25(OH)D

korelowały ujemnie ze stężeniami SCL [39]. Sugeruje to, że wzajemne zależności pomiędzy tymi białkami regulacyjnymi zależą od innych czynników.

Podsumowując, u chorych hemodializowanych z powodu CKD stwierdza się głębokie i złożone zaburzenia białek regulujących gospodarkę mineralno-kostną, w których istotny udział bierze niedobór metabolitów witaminy D. Obok znacznie upośledzonej nerkowej syntezy $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, chorzy ci mają powszechny i głęboki niedobór $25(\text{OH})\text{D}$, co przemawia za koniecznością stosowania u nich preparatów witaminy D, cholekacyferolu bądź kalcyfediolu.

PIŚMIENNICTWO

- Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiol Rev* 2016;96:365-408
- Rejnmark L, Bislev LS, Cashman KD, et al. Non-skeletal health effects of vitamin D supplementation: A systematic review on findings from meta-analyses summarizing trial data. *PLoS ONE* 2017;12:e0180512
- Pludowski P, Grant WB, Konstantynowicz J, Holick MF. Classic and Pleiotropic Actions of Vitamin D. *Front Endocrinol* 2019;10:341.
- Bednarek-Skubielewska A, Smoleń A, Jaroszyński A, et al. Effects of vitamin D3 on selected biochemical parameters of nutritional status, inflammation, and cardiovascular disease in patients undergoing long-term hemodialysis. *Pol Arch Med Wewn.* 2010;120:167-74.
- Zbroch E, Hryszko T, Małyszko J, Myśliwiec M. Stężenia witaminy D u chorych leczonych nerkozstępczo. *Nefrol Dial Pol.* 2012; 16: 1-5.
- Galassi A, Bellasi A, Ciceri P et al. Calcifediol to treat secondary hyperparathyroidism in patients with chronic kidney disease. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2017;10:1073-84.
- Shieh A, Ma C, Chun RF et al. Effects of cholecalciferol vs calcifediol on total and free 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102:1133-40.
- Vaes AMM, Tieland M, de Regt MF et al. Dose-response effects of supplementation with calcifediol on serum 25-hydroxyvitamin D status and its metabolites: A randomized controlled trial in older adults. *Clin Nutr* 2018;37:808-814.
- Sprague SM, Silva AL, Al-Saghir F et al. Modified-release calcifediol effectively controls secondary hyperparathyroidism associated with vitamin D insufficiency in chronic kidney disease. *Am J Nephrol.* 2014;40:535-45.
- Barros X, Rodriguez NY, Fuster D et al. Comparison of two different vitamin D supplementation regimens with oral calcifediol in kidney transplant patients. *J Nephrol.* 2016;29:703-709.
- Del Valle E, Negri AL, Aguirre C, Fradinger E, Zanchetta JR. Prevalence of 25(OH) vitamin D insufficiency and deficiency in chronic kidney disease stage 5 patients on hemodialysis. *Hemodialysis Int.* 2007;11:315-321.
- Matias PJ, Ferreira C, Jorge C et al. 25-Hydroxyvitamin D3, arterial calcifications and cardiovascular risk markers in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2009; 24:611-618
- Dusso A, Lopez-Hilker S, Rapp N et al. Extra-renal production of calcitriol in chronic renal failure. *Kidney Int.* 1988;34:368-375.
- Kalkwarf HJ, Denburg MR, Strife CF et al. Vitamin D deficiency is common in children and adolescents with chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2012;81:690-697.
- Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. *Physiological Reviews.* 2016;96:365-408.
- Delmas PD, Eastell R, Garnero P, Seibel MJ, Stepan J. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis, *Osteoporos Int.* 2000;11:S2-S17.
- Turki KM, Al-Osami MH, Navar M. Evaluation of serum osteocalcin and osteopontin levels as bone biochemical markers in postmenopausal women. *KCMJ* 2013; 9: 40-4.
- Nakanishi S, Kazama JJ, Nii-Kono T, et al. Serum fibroblast growth factor-23 levels predict the future refractory hyperparathyroidism in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2005;67:1171-1178.
- Isakova T, Cai X, Lee J et al. Longitudinal FGF23 trajectories and mortality in patients with CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29:579-590.
- Kendrick J, Cheung AK, Kaufman JS et al. HOST Investigators: FGF-23 associates with death, cardiovascular events, and initiation of chronic dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:1913-1922.
- Kawata T, Imanishi Y, Kobayashi K et al. Parathyroid Hormone Regulates Fibroblast Growth Factor-23 in a Mouse Model of Primary Hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2683-2688.
- Magnusson P, Hansson S, Swolin-Eide D. A prospective study of fibroblast growth factor-23 in children with chronic kidney disease. *Scand J Clin Lab Invest* 2010;70:15-20.
- Drüeke TB, Lafage-Proust MH. Sclerostin just one more player in renal bone disease? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6:700-703.
- Kogianni G, Mann V, Noble BS. Apoptotic bodies convey activity capable of initiating osteoclastogenesis and localized bone destruction. *J Bone Miner Res.* 2008;23:915-927.
- Sabbagh Y, Gracioli FG, O'Brien S. Repression of osteocyte Wnt/ β -catenin signaling is an early event in the progression of renal osteodystrophy. *J Bone Min Res.* 2012;27:1757-1772
- Pelletier S, Dubourg L, Carlier MC et al. The relation between renal function and serum sclerostin in adult patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8:819-823.
- Cejka D, Herberth J, Branscum AJ et al. Sclerostin and Dickkopf-1 in renal osteodystrophy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6:877-882
- Kim H, Yoon SY, Lim S-K, et al. The effect of renal dysfunction on circulating sclerostin level in patients with type 2 diabetes. *Int J Endocrinol.* 2014;doi.org/10.1155/2014/715908
- Brandenburg VM, Kramann R, Koos R et al. Relationship between sclerostin and cardiovascular calcification in hemodialysis patients: a cross-sectional study. *BMC Nephrology* 2013;14:219.
- Koos R, Brandenburg V, Mahnken AH, Schneider RK, Dohmen G, Autschbach R, et al. Sclerostin as potential novel biomarker for aortic valve calcification: an in vivo and ex vivo study. *J Heart Valv Dis* 2013; 22: 317-26.
- Cejka D, Jäger-Lansky A, Kieweg H et al. Sclerostin serum levels correlate positively with bone mineral density and microarchitecture in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:226-230.
- Viaene L, Behets GJ, Claes K et al. Sclerostin: another bone-related protein related to all-cause mortality in haemodialysis? *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28:3024-3030.
- Mieczkowski M, Żebrowski P, Sokalski A et al. The relationship between sclerostin, FGF23 and PTH in dialysis patients - a multicenter study. *Renal Kidney Week of ASN* 2012; San Diego, Nov. 2012.
- Kuo TH, Lin WH, Chao JY et al. Serum sclerostin levels are positively related to bone mineral density in peritoneal dialysis patients: a cross-sectional study. *BMC Nephrol.* 2019;20:266.
- Sato M, Hanafusa N, Kawaguchi H, Tsuchiya K, Nitta K. A prospective cohort study showing no association between serum sclerostin level and mortality in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Blood Press Res.* 2018;43:1023-1033.

36. Ishimura E, Okuno S, Ichii M et al. Relationship between serum sclerostin, bone metabolism markers, and bone mineral density in maintenance hemodialysis patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:4315-4320.
37. Dawson-Hughes B, Harris SS, Ceglia L, Palermo NJ. Effect of supplemental vitamin D and calcium on serum sclerostin levels. *Eur J Endocrinol.* 2014;170:645-650.
38. Wijenayaka AR, Yang DQ, Prideaux M et al. 1 α ,25-dihydroxyvitamin D 3 stimulates human SOST gene expression and sclerostin secretion. *Mol Cell Endocrinol.* 2015;413:157-167.
39. Cidem M, Karacan I, Arat NB et al. Serum sclerostin is decreased following vitamin D treatment in young vitamin D-deficient female adults. *Rheumatol Int.* 2015;35:1739-1742.

ORCID

Paweł Kulicki – 0000-0002-2264-4486

Paweł Żebrowski – 0000-0002-8202-0288

Mariusz Mieczkowski – 0000-0002-8202-0288

Stanisław Niemczyk

Jolanta Małyszko – 0000-0001-8701-8171

Joanna Matuszkiewicz-Rowińska – 0000-0001-7644-823X

Conflict of interest:

Authors declare no conflict of interest

CORRESPONDING AUTHOR

Joanna Matuszkiewicz-Rowińska

Katedra i Klinika Nefrologii,
Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego,
Warszawa, Polska
e-mail: jrowinska@gmail.com

Nadesłano: 28.08.2019

Zaakceptowano: 04.11.2019

PRACA POGLĄDOWA
REVIEW ARTICLE**EZETYMIB JAKO LECZENIE DYSLIPIDEMII W PRZEWLEKŁEJ CHOROBY NEREK****EZETIMIBE AS A TREATMENT FOR DYSLIPIDAEMIA IN CKD****Paweł Żebrowski, Maria Kaszyńska**

KLINIKA NEFROLOGII, DIALIZOTERAPII I CHORÓB WEWNĘTRZNYCH, WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY, WARSZAWA, POLSKA

ABSTRACT

Cardiovascular disease is the leading cause of death among patients with chronic kidney disease (CKD). Primary and secondary prevention of cardiovascular events is one of the major CKD patients' treatment targets. Dyslipidaemia is the important modifiable risk factor in general population. Each 1.0 mmol reduction in LDL cholesterol with statins reduces annual rate of heart attack, coronary revascularization or ischemic stroke by 20% leading to 10% reduction of all-cause mortality. Adding ezetimibe, an inhibitor of intestinal lipids absorption, further reduces LDL cholesterol by 20%. Optimal lipid lowering treatment for CKD patients remains unclear. Cardiovascular risk reduction observed with statins therapy decreases together with a progression of the disease, moreover patients with advanced CKD treated with high doses of statins have an increased risk of adverse events. These patients might benefit from adding ezetimibe to moderate dose statin therapy for prevention of cardiovascular events.

KEY WORDS: ezetimibe, chronic kidney disease, dyslipidemia, cholesterol

Wiad Lek 2019, 72, 11 cz. II, 2210-2213

WSTĘP

Przewlekła choroba nerek (PChN) powoduje ponad milion zgonów rocznie na świecie [1]. Główną tego przyczyną nie jest jednak sama niewydolność nerek, lecz towarzyszące jej powikłania sercowo-naczyniowe w tym choroba niedokrwienna serca, udar mózgu i miażdżycy tętnic obwodowych [2]. Pacjent nawet z zaawansowaną PChN ma większe prawdopodobieństwo doświadczyć powikłań chorób sercowo-naczyniowych i umrzeć z tego powodu niż wejść w schyłkowy okres niewydolności nerek. Dlatego w tej populacji profilaktyka chorób sercowo-naczyniowych jest równie ważna, jak przeciwdziałanie utracie filtracji kłębuszkowej.

W badaniu INTERHEART, przeprowadzonym w 52 krajach o różnym statusie ekonomicznym, porównującym wpływ potencjalnie modyfikowalnych czynników ryzyka na wystąpienie zawału serca stwierdzono, że jednym z najistotniejszych jest dyslipidemia [3]. Przypisane ryzyko dla populacji (*population attributable risk*), czyli wskaźnik mówiący, jakiego odsetka zawałów moglibyśmy teoretycznie uniknąć, gdyby dany czynnik ryzyka całkowicie wyeliminować, wyniosło dla dyslipidemii 49,2%. Szeroko stosowanymi lekami hipolipemizującymi o udowodnionym wpływie na redukcję śmiertelności oraz chorobowości sercowo-naczyniowej są statyny. Metaanalizy badań obejmujące dziesiątki tysięcy pacjentów wykazują, że obniżenie stężenia cholesterolu LDL za pomocą statyny o każdy 1 mmol/l (39 mg/dl) zmniejsza ryzyko dużych incydentów sercowo-naczyniowych (zgonu wieńcowego, zawału serca,

rewaskularyzacji wieńcowej lub udaru niedokrwiennego) o 20% [4]. To działanie było obserwowane niezależnie od wyjściowego stężenia cholesterolu LDL, także gdy porównywano wpływ różnych dawek statyn. Jednakże stosowanie statyn nawet w maksymalnych dawkach nie niweluje całkowicie wpływu dyslipidemii na ryzyko sercowo-naczyniowe i dlatego poszukuje się innych leków hipolipemizujących, które mogłyby to ryzyko jeszcze bardziej obniżyć.

MECHANIZM DZIAŁANIA EZETYMIBU

Ezetymib jest lekiem hamującym wchłanianie cholesterolu w jelicie cienkim oraz zwiększającym jego wydalanie z żółcią. Jest on inhibitorem białka transportującego, które ze względu na podobieństwo budowy do białka Niemann-Picka typu C1, którego defekt powoduje chorobę spichrzeniową tłuszczów, zostało nazwane *Niemann-Pick C1 like protein 1* (NPCL1). Białko to jest obecne w rąbku szczoteczkowym błony komórkowej nabłonka jelitowego, gdzie transportuje cholesterol do krwiobiegu, a także na hepatocytach od strony kanalik żółciowego, gdzie jego rolą jest zabezpieczenie przed nadmierną utratą cholesterolu do żółci.

Pod wpływem ezetymibu, w efekcie zmniejszonego wchłaniania cholesterolu w jelicie cienkim, maleje jego transport żyłą wrotną do hepatocytów, jednocześnie hepatocyty tracą więcej cholesterolu do żółci. Reagują na to zwiększeniem gęstości receptorów LDL na swojej powierzchni od strony naczyniowej, co prowadzi do zwiększonego

wychwyty z krwi endogennego cholesterolu związanego lipoproteinami LDL. Stosowanie ezetymibu w dawce 10 mg na dobę obniża stężenie cholesterolu LDL w surowicy o około 20% i trójglicerydów o około 10% oraz nieznacznie podwyższa stężenie cholesterolu HDL [5]. Jest to działanie niezależne od hamowania reduktazy 3-hydroksy-3-metylo-glutarylokoenzymu A (HMG-CoA) przez statyny i efekt hipolipemizujący obu terapii sumuje się.

Skutkiem działania statyn jest zmniejszenie objętości blaszek miażdżycowych proporcjonalne do uzyskanego spadku stężenia cholesterolu LDL [6]. Dodanie ezetymibu do statyny powoduje dalsze zmniejszenie objętości blaszki miażdżycowej [7]. Statyny dodatkowo sprzyjają wapnieniu blaszek miażdżycowych, co prawdopodobnie jest powodem obserwowanej stabilizacji blaszek i mniejszego ryzyka ich pęknięcia [6].

Ezetymib jest metabolizowany do farmakologicznie aktywnego glukuronidu ezetymibu, który ma długi okres półtrwania wynoszący około 20 godzin i dlatego można go podawać raz dziennie. Zawartość tłuszczów w pokarmie nie wpływa na jego wchłanianie, może być podawany o dowolnej porze dnia, z posiłkiem lub bez. Zalecane dawkowanie leku 10 mg na dobę nie zmienia się u pacjentów z PChN. Dotychczas nie donoszono o żadnych poważnych działaniach niepożądanych, rzadko obserwowano umiarkowany wzrost aktywności enzymów wątrobowych. Poza aktywną chorobą wątroby lub niewyjaśnionym przewlekłym podwyższeniem aktywności transaminaz w surowicy oraz uczuleniem nie ma innych przeciwwskazań do stosowania ezetymibu. Ponieważ inhibitory reduktazy HMG-CoA są przeciwwskazane u kobiet w ciąży i karmiących, to także preparaty łączone zawierające ezetymib ze statyną są u nich przeciwwskazane.

PCHN I POWIKŁANIA SERCOWO-NACZYNIOWE

Powikłania sercowo-naczyniowe są główną przyczyną dramatycznego wzrostu ryzyka zgonu u pacjentów z PChN. Im wyższe stadium zaawansowania choroby nerek tym ryzyko jest większe: w 3. stadium PChN umieralność sercowo-naczyniowa jest dwukrotnie większa niż u osób bez choroby nerek, podczas gdy w stadium 4. jest już trzykrotnie większa [8]. Z analizy 50 badań klinicznych obejmujących 45 000 pacjentów z PChN w okresie przeddializacyjnym wynika, że statyny stosowane w prewencji pierwotnej obniżają ryzyko zgonu i dużych incydentów sercowo-naczyniowych o około 20% [9]. Wpływ statyn jest jednak różny zależnie od zaawansowania niewydolności nerek. Im mniejsze przesączanie kłębuszkowe (GFR), tym mniejsze jest korzystne ich działanie. Mniejsza skuteczność leczenia statynami w zaawansowanych stadiach choroby wiąże się częściowo z odmienną patogenezą zmian naczyniowych u pacjentów z PChN. Poza tworzeniem blaszek miażdżycowych dochodzi u nich do rozległego wapnienia błony wewnętrznej tętnic spowodowanego zaburzeniami mineralno-kostnymi oraz powstawaniem hydroksyapatytu wewnątrz ścian tętnic. W procesie tym zwanym kalcyfikacją naczyń biorą udział

osteoblasty powstałe z ponownie zróżnicowanych komórek mięśni gładkich. Zwapniałe, sztywne naczynia powodują nadciśnienie tętnicze skurczowe, zwiększoną amplitudę fali tętna, przerost lewej komory serca, nieadekwatną perfuzję tkanek i zaburzenie odruchów z baroreceptorów. Końcowym efektem jest niewydolność serca oraz zaburzenia rytmu, które wśród pacjentów z zaawansowaną PChN odpowiadają za więcej zgonów sercowych niż bezpośrednie skutki miażdżycy, takie jak zawał serca. U pacjentów dializowanych statyny (same lub z ezetymibem) nie zmniejszają ryzyka zgonu, gdyż tutaj coraz większą rolę patogenetyczną odgrywa zespół niedożywienie-zapalenie-miażdżycy (MIA – *malnutrition-inflammation-atherosclerosis*), w którym, mimo często niskiego stężenia cholesterolu LDL, ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych jest bardzo wysokie.

BADANIA KLINICZNE Z EZETYMIBEM

Bezpieczeństwo i skuteczność leczenia skojarzonego statyną i ezetymibem, jako prewencji pierwotnej powikłań sercowo-naczyniowych u pacjentów z PChN wykazano w randomizowanym badaniu SHARP (*Study of Heart and Renal Protection*) [10]. Porównywano w nim skuteczność podwójnej terapii simwastatyną (20 mg) z ezetymibem (10 mg) w stosunku do *placebo* w prewencji epizodów sercowo-naczyniowych, u osób, które nie przebyły zawału ani rewaskularyzacji naczyń wieńcowych. Badanie to objęło 9 270 pacjentów w różnych stadiach PChN, z których 1/3 była leczona dializami. Pierwotnymi punktami końcowymi były: zgon z przyczyn sercowych (zmieniony w trakcie badania na zgon z przyczyn wieńcowych), zawał serca niezakończony zgonem, rewaskularyzacja wieńcowa oraz udar mózgu (zmieniony w trakcie badania na udar niekrwotoczny mózgu). W czasie średnio 5-letniej obserwacji, pierwotny punkt końcowy osiągnęło 11,3% pacjentów z grupy leczonych i 13,4% z grupy *placebo*, co dało 16% względne obniżenie ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych. Konstrukcja badania nie pozwalała rozróżnić korzyści wynikających z działania statyny od korzyści z działania ezetymibu.

Ocenę skutków działania ezetymibu w stosunku do *placebo* uzyskano dzięki dużemu badaniu klinicznemu IMPROVE-IT (*Improved Reduction of Outcomes: Vitorin Efficacy International Trial*) [11]. W badaniu tym 18 144 pacjentów hospitalizowanych z powodu ostrego zespołu wieńcowego zrandomizowano do leczenia simwastatyną (40 mg) z ezetymibem lub simwastatyną (40 mg) z *placebo*. Do badania zakwalifikowano pacjentów z wyjściowym stężeniem cholesterolu LDL 50-125 mg/dl lub 50-100 mg/dl, jeśli byli wcześniej leczeni statyną. Uzyskano niewielką, ale istotną statystycznie redukcję powikłań sercowo-naczyniowych, głównie zawału serca i udaru, bez wpływu na śmiertelność sercowo-naczyniową i ogólną. Wyniki tego badania spowodowały rozszerzenie wskazań do stosowania terapii skojarzonej statyny z ezetymibem w Europie o prewencję incydentów sercowo-naczyniowych u osób z chorobą niedokrwienną serca i przebytym ostrym zespołem wieńcowym. Z uwagi na

Tabela 1. Podsumowanie wytycznych leczenia hipolipemizującego w ramach prewencji pierwotnej powikłań sercowo-naczyniowych u pacjentów z PChN.

Wytyczne	Wiek (lata)	Stadium PChN	Szacowane 10-letnie ryzyko zgonu wieńcowego lub zawału serca	Zalecane lub sugerowane leczenie
KDIGO 2013 (14)	≥50	G1-G2	bez oceny	statyna
	≥50	G3a-G5 (bez dializ)	bez oceny	statyna lub statyna + ezetymib
	18-49	G1-G5 (bez dializ)	>10% (lub rozpoznana cukrzyca)	statyna
ESC 2016 (15)	≥18	G3-G5 (bez dializ)	bez oceny	statyna lub statyna + ezetymib
AHA 2018 (16)	20-75	G1-G5 (bez dializ)	LDL-cholesterol ≥190mg/dl, bez oceny ryzyka	statyna lub statyna + ezetymib
	40-75	G1-G5 (bez dializ)	≥7,5% i LDL-cholesterol ≥70mg/dl	statyna lub statyna + ezetymib

Tabela 2. Umiarkowane dawki statyn stosowane u pacjentów z PChN w monoterapii lub terapii skojarzonej z ezetymibem w ramach prewencji powikłań sercowo-naczyniowych.

Statyna	Dawka
atorwastatyna	10-20 mg
simwastatyna	20-40 mg
lowastatyna	40-80 mg
rozuwastatyna	10 mg
prawastatyna	40 mg
fluwastatyna	80 mg

istotną częstość przerwania leczenia w pierwszym roku i mniejszą częstość powikłań sercowo-naczyniowych zarejestrowaną po pierwszym roku badania IMPROVE-IT, jakość danych wskazujących na przewagę ezetymibu w kolejnych latach nad *placebo* nie była wystarczająca dla amerykańskiej agencji *Food and Drug Administration*, aby zaakceptować rozszerzenie wskazań do leczenia skojarzonego ezetymibem o wszystkich pacjentów z przebytym ostrym zespołem wieńcowym [12].

W badaniu IMPROVE-IT brali też udział pacjenci z umiarkowaną niewydolnością nerek (GFR>30ml/min/1,73m²). Wykonana *post-hoc* analiza wskazuje, że korzyść z dodania ezetymibu dotyczyła także podgrupy pacjentów z umiarkowaniem obniżonym GFR (30-60 ml/min/1,73m²). Bezwzględna redukcja powikłań sercowo-naczyniowych wyniosła 2,9% [13].

WYTYCZNE LECZENIA ZABURZEŃ LIPIDOWYCH W PCHN

W 2013 roku opublikowane zostały wytyczne leczenia zaburzeń lipidowych, opracowane przez KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*), w 2016 roku wytyczne ESC (*European Society of Cardiology*), a w 2018 roku wytyczne AHA (*American Heart Association*) [14–16]. Wszystkie one obejmują także postępowanie u chorych z PChN, z pewnymi różnicami dotyczącymi sposobów

kwalifikacji do farmakologicznej prewencji pierwotnej incydentów sercowo-naczyniowych (Tab. 1). W wytycznych ESC pacjentów z PChN w stadium G3-5 *a priori* zalicza się do grupy dużego lub bardzo dużego ryzyka sercowo-naczyniowego. W prewencji wtórnej wszystkie wytyczne zgodnie zalecają leczenie statyną w umiarkowanej dawce lub statyną w umiarkowanej dawce z ezetymibem. W stadium G1 i G2 PChN stosuje się dawki statyn jak w populacji ogólnej, ich redukcja jest konieczna przy GFR <60 ml/min (Tab. 2). Zalecenia nie określają, kiedy zaczynać od monoterapii statyną, a kiedy od leczenia skojarzonego z ezetymibem. W wytycznych AHA podkreśla się, że leczenie skojarzone jest szczególnie uzasadnione, gdy podczas monoterapii statyną nie uzyskano obniżenia cholesterolu LDL <70 mg/dl. W przypadku nietolerancji statyny podawanej w umiarkowanej dawce, ezetymib może być zastosowany w połączeniu z małą dawką statyny. W przypadku nietolerancji nawet małej dawki statyny, można rozważyć podanie ezetymibu w monoterapii.

Wymienione wytyczne zgodnie nie zalecają włączania leczenia hipolipemizującego u pacjentów z zaawansowaną PChN, którzy wymagają dializ, z powodu wykazanego w badaniach klinicznych braku skuteczności tego leczenia włączanego po rozpoczęciu dializoterapii. Zaleca się jednak kontynuację terapii statyną lub statyną z ezetymibem, jeśli chory otrzymywał ją przed rozpoczęciem dializ. W wytycznych amerykańskich podkreśla się indywidualne podejście do wszystkich pacjentów po 75. roku życia przed kwalifikacją do farmakoterapii hipolipemizującej, zwłaszcza jako profilaktyki pierwotnej powikłań sercowo-naczyniowych.

PIŚMIENNICTWO

1. Xie Y, Bowe B, Mokdad AH et al. Analysis of the Global Burden of Disease study highlights the global, regional, and national trends of chronic kidney disease epidemiology from 1990 to 2016. *Kidney Int.* 2018;94(3):567–581.
2. Thompson S, James M, Wiebe N et al. Cause of Death in Patients with Reduced Kidney Function. *JASN.* 2015;26(10):2504–2511.
3. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* 2004;364(9438):937–952.

4. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1670–1681.
5. Zhan S, Tang M, Liu F et al. Ezetimibe for the prevention of cardiovascular disease and all-cause mortality events. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;11:CD012502.
6. Puri R, Nicholls SJ, Shao M et al. Impact of statins on serial coronary calcification during atheroma progression and regression. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(13):1273–1282.
7. Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H et al. Impact of dual lipid-lowering strategy with ezetimibe and atorvastatin on coronary plaque regression in patients with percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:495–507.
8. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*. 2010;375:2073–2081.
9. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;5:CD007784.
10. Baigent C, Landray MJ, Reith C et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011;377:2181–2192.
11. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372:2387–2397.
12. Deloughery EP, Prasad V. If the IMPROVE-IT Trial Was Positive, as Reported, Why Did the FDA Denied Expanded Approval for Ezetimibe and Simvastatin? An Explanation of the Tipping Point Analysis. *J Gen Intern Med*. 2018;33(8):1213–1214.
13. Stanifer JW, Charytan DM3, White J et al. Benefit of Ezetimibe Added to Simvastatin in Reduced Kidney Function. *JASN*. 2017;28(10):3034–3043.
14. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lipid Work Group. KDIGO clinical practice guideline for lipid management in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3:259–305.
15. Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. Wytyczne ESC/EAS dotyczące leczenia zaburzeń lipidowych w 2016 roku. *Kardiologia Pol*. 2016;74:1234–1318.
16. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;139(25):e1082–e1143.

ORCID:

Paweł Żebrowski – 0000-0003-2826-0253

Maria Kaszyńska – 0000-0002-2958-3663

Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów

AUTOR KORESPONDUJĄCY:

Paweł Żebrowski

Katedra i Klinika Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych,

Samodzielny Publiczny Centralny Szpital Kliniczny

ul. Banacha 1 a, 02-097 Warszawa

e-mail: nefrologia1@wum.edu.pl

Nadesłano: 28.08.2019

Zaakceptowano: 04.11.2019

PRACA POGLĄDOWA
REVIEW ARTICLE**ANTICOAGULATION IN CHRONIC KIDNEY DISEASE PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION: OLD VS NEW DRUGS****Mirosław Jędras, Małgorzata Dębowska, Monika Staszaków**

DEPARTMENT OF NEPHROLOGY, DIALYSIS THERAPY AND INTERNAL MEDICINE, MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW

ABSTRACT

In the last two decades a group of novel oral anticoagulants (NOACs) has been developed that directly block the activity of thrombin or activated factor X. No randomized controlled trials have been conducted to verify their efficacy and safety in patients with advanced chronic kidney disease (CKD) and atrial fibrillation. Few studies compared NOACs (dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban) with classic anticoagulants in this unique group, and the results of these analyses remain controversial and inconclusive. Simple extrapolation of recommendations from the general population may be erroneous and lead to an increased risk of complications. Several controlled randomized trials with oral direct anticoagulants in hemodialysis patients are currently underway.

KEY WORDS: Chronic kidney disease (CKD), atrial fibrillation, anticoagulation, warfarin, novel oral anticoagulants (NOACs), dabigatran, rivaroxaban

Wiad Lek 2019, 72, 11 cz. II, 2214-2217

INTRODUCTION

Patients with chronic kidney disease (CKD), especially those with end stage kidney disease (ESKD), are usually excluded from randomized controlled trials (RCTs), therefore they remain a group, in which management will often be extrapolated from RCTs conducted in the general population, or will be based on expert recommendations, rather than evidence-based medicine. At the same time CKD patients are a unique group, affected by specific epidemiology, with possibly altered pharmacokinetics of drugs. They also experience numerous risk factors which sum up to an augmented mortality and morbidity from cardio-vascular diseases. This includes atrial fibrillation (AF), which is over three times more prevalent in ESKD than in age-matched controls. It remains the most common arrhythmia, which may lead to ischemic stroke, therefore it is generally an indication to anticoagulant therapy. On the other hand, a patient with advanced CKD has a greater probability of bleeding, mainly due to platelet dysfunction, uremic diathesis and vascular damage.

Two scores are currently recommended to qualify the patient for treatment and stratify the risk of bleeding. These are: CHA₂DS₂-VASc (congestive heart failure, hypertension, age > 75, diabetes mellitus, stroke/TIA/thromboembolism, vascular disease, age 65-74, sex category), and the HAS-BLED (hypertension, abnormal kidney and/or liver function, stroke, bleeding history or predisposition, labile INR, age > 65, drugs predisposing to bleeding, alcohol consumption) [1].

Until ten years ago the most commonly used anticoagulants were vitamin K antagonists (warfarin, acenocumamol), but since then several novel oral anticoagulants (NOACs), known also as direct oral anticoagulants

(DOACs), have become increasingly popular. Among them direct thrombin inhibitors (dabigatran), and direct factor Xa inhibitors (rivaroxaban, apixaban, edoxaban) are now available. In the general population, the onset and offset of their action are quick, they undergo fewer drug and food interactions than classical anticoagulants, their action is more predictable, and there is no need for INR monitoring. However, the risks and benefits of these new medicines in CKD patients remain unclear, namely it is not proven whether they offer more protection from ischemic stroke at a lower cost of bleeding, and whether they are superior, or at least comparable to warfarin in their effectiveness.

Jain and Reilly summarize the pharmacokinetics and pharmacodynamics of commonly used oral anticoagulants [2]. Only dabigatran is significantly dialyzable. Rivaroxaban can accumulate in CKD and is poorly cleared by hemodialysis. The effects of warfarin, a vitamin K activating enzyme inhibitor, are diet-dependant and it has numerous drug interactions, which may increase the risk of bleeding or weaken its anticoagulant efficacy. The presence of ESKD complicates its use; usually lower doses are necessary to maintain a therapeutic INR, a shorter time in the therapeutic range (TTR) is generally noted, and a higher risk of bleeding for any INR value has been reported. Of all the NOACs apixaban and edoxaban undergo fewest interactions; their effect is increased only by other anticoagulants, antiplatelet drugs and ketoconazole (in case of apixaban), and only rifampin weakens their action. It should be noted that warfarin also reduces the function of vitamin K-dependent vascular calcification inhibitors (matrix Gla proteins) and may lead to accelerated vascular calcification and calcific uremic arteriolopathy [2].

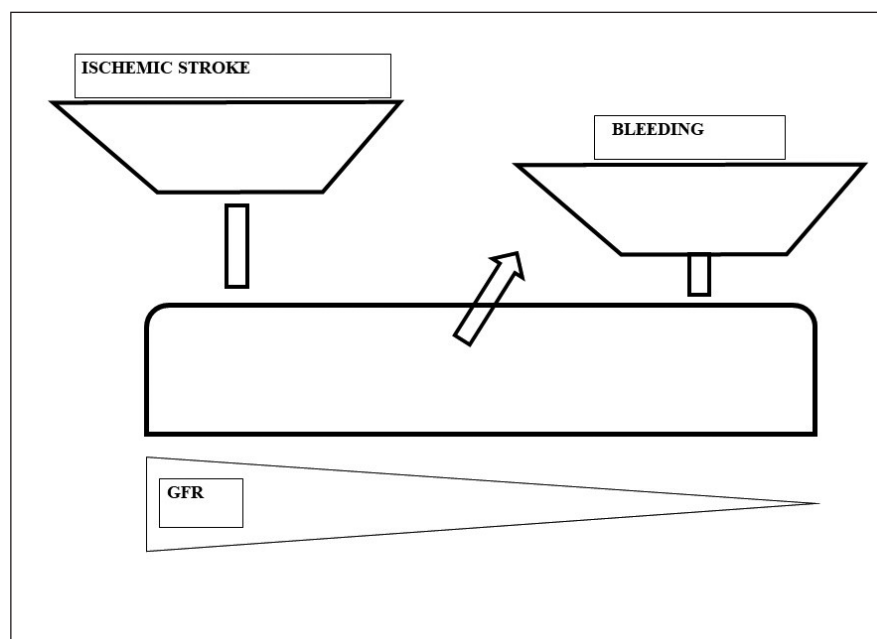


Fig. 1. To treat or not to treat? - that is the question.

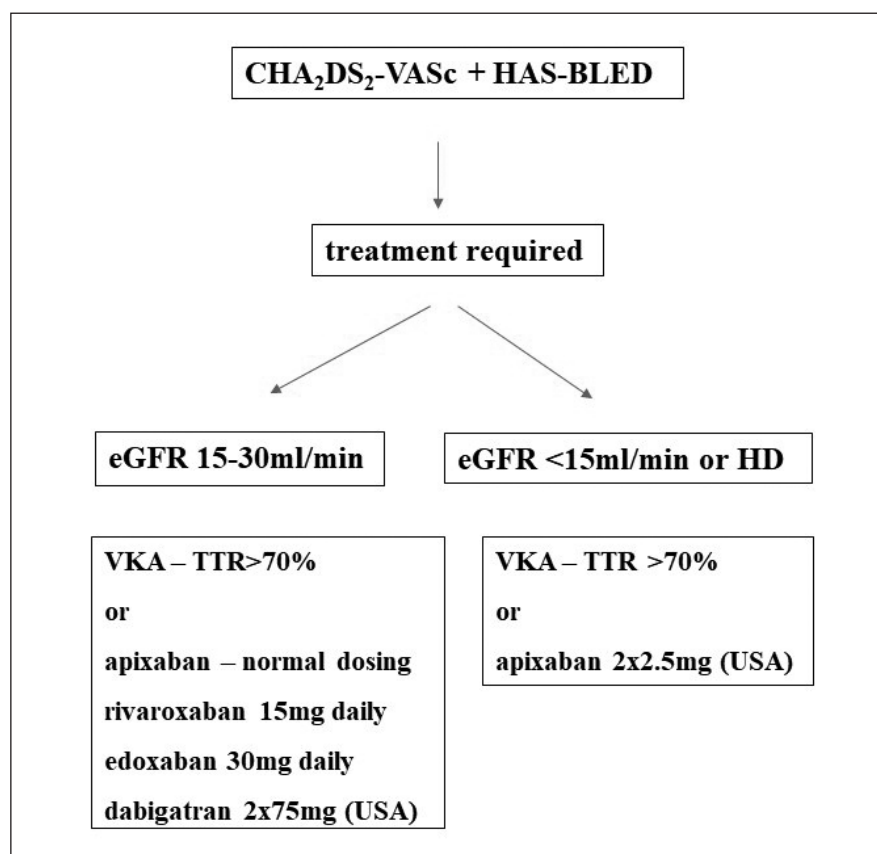


Fig. 2. Pragmatic approach to prophylaxis of stroke in severe CKD [after 12].

TO TREAT OR NOT TO TREAT? THAT IS THE QUESTION

Młodawska et al. analyzed data available so far in favor and against warfarin and NOACs use in ESKD patients with AF [3]. Warfarin is generally accepted as the drug of choice in ESKD patients, but its effectiveness and safety have not been proven, as no RCTs support the use of warfarin in this group of patients. According to ESC guidelines NOACs are not recommended in patients with creatinine clearance

<30ml/min. The 2014 AHA/ACC/HRS (Heart Rhythm Society) guidelines state that it is reasonable to prescribe warfarin (INR 2-3) to patients with non-valvular AF with CHA₂DS₂-VASc 2 or higher in ESKD. The KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) and the Canadian Cardiovascular Society guidelines do not recommend routine treatment with OAC in ESKD patients with AF [4].

Carrero et al. reported results of the SCREAM project, which included 116,184 patients with eGFR<60ml/

min/1.73 m², and no previous history of AF. 13,412 (12%) of them developed AF during a mean follow-up of 3.9 years. The incidence of AF increased with eGFR decrease. Incident AF was associated with a higher risk of stroke (hazard ratio 2.00) and death (hazard ratio 1.76). The hazard ratios were 2.11 for ischemic stroke and 1.64 for intracranial bleeding. The risk of stroke was similar in all eGFR groups. Unfortunately, 95% of patients included in this study had eGFR > 30 ml/min [5].

Shih et al. in Taiwan in a study of 6,800 patients on hemodialysis (HD) showed that the hazard ratio of stroke was 1.3 in untreated AF, which was about three times less than in the general population [6]. Meta-analysis by Tan et al. involved 56,000 patients with ESRD and AF. Warfarin was not found to be effective in prevention of all-cause stroke (HR 0.92), and it increased bleeding (HR 1.21) [7]. In Korea, Yoon et al. included 5548 patients on HD – stroke rate was 6.8% on warfarin and 2.3% in untreated patients. There was a higher risk of hemorrhagic stroke but no decrease in ischemic stroke with warfarin treatment [8].

WHICH ARE BETTER? THAT IS ANOTHER QUESTION

There are several RCTs evaluating treatment with NOACs vs warfarin in general population with AF. These are: RELY (dabigatran 2x110-150mg), ROCKET-AF (rivaroxaban 1x20mg), ARISTOTLE (apixaban 2x5mg), and ENGAGE-AF-TIMI (edoxaban 1x30-60mg) [9-12]. In all the patients with eGFR < 30 ml/min/1.73 m² or eGFR < 25 ml/min/1.73 (ARISTOTLE) were excluded. All NOACs were found to be comparable with warfarin in terms of efficacy (stroke prevention) and safety (risk of bleeding), and these effects were not inferior in lower eGFR groups, apixaban in fact was found to have a better safety profile than warfarin in CKD [13].

Shin et al. created a propensity score-matched cohort of 3,206 patients with AF on NOACs, and 3,206 patients on warfarin in an electronic health record [14]. The incidence of ischemic stroke and bleeding was compared between both groups. The average eGFR was 69 ml/min/1.73 m². 1,181 bleeding episodes and 466 ischemic strokes were observed during a seven-year follow-up. No difference was found between both treatment groups in the frequency of ischemic stroke in patients with eGFR < 60 ml/min, but a slightly higher risk of bleeding was noted in the NOAC group. It needs to be emphasized, that only 4% of these patients had eGFR < 30 ml/min. The authors comment, that the prescription of NOACs has increased significantly over the last decade, and involved 20% of all who received anticoagulation in 2016, including 17% of those with eGFR 30-59 ml/min, and 10% of those with eGFR < 30 ml/min. This is in accordance with US FDA (Food and Drug Administration) recommendations, which provide dosing for GFR as low as 15 ml/min for dabigatran (2 x 75mg) and rivaroxaban (1 x 15mg), and < 15 ml/min for apixaban (2 x 2.5mg) and warfarin. On the other hand, the American Heart Association (AHA), American College of Cardiology (ACC), and European Society of Cardiology (ESC) do not

recommend these drugs when GFR creatinine clearance is below 30 ml/min. The authors suggest caution in prescribing NOACs for patients with advanced CKD [15, 16].

Feldberg et al. conducted a systematic review of RCTs, cohort studies and case series, and searched databases from 1946 to 2017, and included 10 studies (out of a total of 8,008 articles) evaluating stroke and bleeding events in CKD patients taking NOACs [17]. They observed, that there was no significant difference between dabigatran 2 x 110mg daily, rivaroxaban and edoxaban vs warfarin in moderate CKD patients, but dabigatran 2 x 150mg daily and apixaban reduced the risk of stroke. Edoxaban and apixaban caused less bleeding events, and rivaroxaban and dabigatran were comparable with warfarin in terms of serious bleeding complications. In patients on HD apixaban, dabigatran, rivaroxaban and warfarin were equally effective, but rivaroxaban and dabigatran were associated with a higher risk of serious bleeding, while apixaban and warfarin had a comparable safety profile. Of the above mentioned 10 studies, 8 addressed patients with GFR > 25 ml/min, and only two evaluated patients with GFR < 25 ml/min, including HD patients. The study of HD patients compared outcomes in 8,064 taking warfarin, 281 on dabigatran, and 244 on rivaroxaban, but the mean follow-up period was well below a year. Chan et al. analyzed 29,977 dialysis patients with AF, of whom 5.9% were treated with NOACs: 3.1% with dabigatran and 2.8% with rivaroxaban [18]. Both novel drugs were associated with a higher risk of death from bleeding when compared with warfarin.

Szumner et al. analyzed outcomes in 7,738 patients of the Swedish SCREAM cohort and focused on the time in therapeutic range (TTR) [19]. A TTR of 70% was considered satisfactory. In this study the overall TTR was 83%, but only 70% in patients with eGFR < 30 ml/min. Adverse events were twice as frequent with TTR < 60% vs TTR > 75% [11]. Kalra et al. analyzed left atrial appendage occlusion as a possible solution in AF when NOAC is controversial or risky, especially in ESKD. It may be followed by atrial ablation. Initial results are promising; however, these patients will need antiplatelet treatment, which may provoke bleeding [20]. Several RCTs are currently being conducted e.g. RENAL-AF (RENal hemodialysis patients ALlocated apixaban versus warfarin in AF), AXADIA (comparing apixaban and phenprocoumon in HD patients with AF) [21, 22]. Hopefully these and other RCTs will help to elaborate appropriate standards of management of AF in patients with advanced renal failure.

REFERENCES

1. Węgiel M, Rakowski T, Dziewierz A et al. CHA2DS2-VASc and R2-CHA2DS2-VASc scores predict in-hospital and post-discharge outcome in patients with myocardial infarction. *Adv Interv Cardiol* 2018;14(54):391-398
2. Jain N, Reilly RF. Clinical Pharmacology of Oral Anticoagulants in Patients with Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018;14.
3. Młodawska E, Łopatowska P, Małyszko J, Banach M, Sobkowicz B, Covic A, Tomaszuk-Kazberuk A. Atrial fibrillation in dialysis patients: is there a place for non-vitamin K antagonist oral anticoagulants? *Int Urol Nephrol* 2018;50:1633-1642.

4. Herzog CA, Asinger RW, Berger AK et al. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2011; 80:572–586
5. Carrero JJ, Trevisan M, Sood MM, Bárány P, Xu H, Evans M, Fridberg L et al. Incident atrial fibrillation and the risk of stroke in adults with chronic kidney disease, The Stockholm CREATinine Measurements (SCREAM) Project. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13(9):1314–1320.
6. Shih CJ, Ou SM, Chao PW et al. Risks of death and stroke in patients undergoing hemodialysis with new-onset atrial fibrillation: a competing-risk analysis of a nationwide cohort. *Circulation* 2016;133:265–272.
7. Tan J, Liu S, Segal JB, Alexander GC, McAdams-DeMarco M. Warfarin use and stroke, bleeding and mortality risk in patients with end stage renal disease and atrial fibrillation: a systemic review and meta-analysis. *BMC Nephrol* 2016;17:157.
8. Yoon CY, Noh J, Jhee JH et al. Warfarin use in patients with atrial fibrillation undergoing hemodialysis: a nationwide population-based study. *Stroke* 2017;48:2472–2479.
9. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139–1151
10. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365:883–891
11. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981–992
12. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369:2093–2104
13. Potpara TS, Ferro CJ, Lip GYH. Use of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and renal dysfunction. *Nat Rev Nephrol* 2018;14(5):337–35.
14. Shin JI, Secora A, Alexander GC, Inker LA, Coresh J, Chang AR, Grams ME. Risks and benefits of Direct Oral Anticoagulants across the Spectrum of GFR among Incident and Prevalent Patients with Atrial Fibrillation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018;13(8):1144–1152.
15. Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R et al. An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012; 33:2719–2747.
16. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: Executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2014; 130: 2071–2104.
17. Feldberg J, Patel P, Farrell A, Sivarajahkumar S, Cameron K, Maj J, Batistella M. A systemic review of direct oral anticoagulant use in chronic kidney disease and dialysis patients with atrial fibrillation. *Nephrol Dial Transplant* 2018;2:1–13.
18. Chan KE, Edelman ER, Wenger JB, Thadhani RI, Maddux FW. Dabigatran and Rivaroxaban use in Atrial Fibrillation patients on Hemodialysis. *Circulation* 2015;131:972–979.
19. Szummer K, Gasparini A, Eliasson S et al. Time in therapeutic range and outcomes after warfarin initiation in newly diagnosed atrial fibrillation patients with renal dysfunction. *J Am Heart Assoc* 2017;6(3).
20. Kalra PA, Burlacu A, Ferro CJ, Covic A. Which anticoagulants should be used for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation and severe chronic kidney disease? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2018;27:420–425
21. Trial to Evaluate Anticoagulation Therapy in Hemodialysis Patients With Atrial Fibrillation (RENAL-AF). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02942407>.
22. Compare Apixaban and Vitamin-K Antagonists in Patients With Atrial Fibrillation (AF) and End-Stage Kidney Disease (ESKD) (AXADIA).. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02933697>.

ORCID

Mirosław Jędras – 0000-0002-1746-1386

Małgorzata Dębowska

Monika Staszaków

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest

CORRESPONDING AUTHOR

Mirosław Jędras

Cyprijska 83, 02-761 Warszawa

+48 606 694 791

e-mail: zacio@wp.pl

Received: 28.08.2019

Accepted: 04.11.2019

PRACA POGLĄDOWA
REVIEW ARTICLE**APPROACH TO A PATIENT WITH HEPATITIS C: DIAGNOSIS AND PRETREATMENT ASSESSMENT****Urszula Ołdakowska-Jedynak, Jolanta Malyszko**

KLINIKA NEFROLOGII, DIALIZOTERAPII I CHOROÓB WEWNĘTRZNYCH WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY, WARSZAWA, POLSKA

ABSTRACT

Chronic infection with hepatitis virus C affects more than 70 million individuals worldwide. Hepatitis C infection is the leading cause of end-stage liver disease, hepatocellular carcinoma, and multiple extrahepatic manifestations associated with immune system disorders and chronic inflammation. In the era of interferon-free anti-HCV regimens, clinical care for patients with HCV-related liver disease and extrahepatic complications has advanced significantly because of improvements in therapy and prevention. The antiviral capacity of a new generation of direct-acting agents provide high rates of sustained virological response, and it is expected to improve clinical outcomes in these patient populations. The article aims to review published data on the treatment strategy of hepatitis C, including the EASL (European Association for the Study of the Liver) recommendations.

KEY WORDS: HCV infection, chronic hepatitis, extrahepatic manifestations, direct-acting antiviral regimens

Wiad Lek 2019, 72, 11 cz. II, 2218-2221

INTRODUCTION

Hepatitis virus C (HCV) infection is one of the leading causes of chronic liver disease worldwide. Chronic infection with HCV affects more than 70 million individuals globally [1-4]. The high prevalence of hepatitis C, large cohort chronically infected individuals with liver cirrhosis-related complications and non-hepatic disorders continue to be responsible for an enormous clinical burden of the disease in many countries.

The natural history of HCV infection and clinical outcome is highly variable. HCV infection is a self-limiting disease in about 25% of cases, with permanent elimination HCV RNA. However, the remaining 75% of patients develop chronic hepatitis. The transition from acute to chronic hepatitis C is usually subclinical [2-5]. The HCV-related liver disease can range from minimal histological changes to advanced fibrosis or cirrhosis, and its course varies but is usually *slowly progressive*. The risk of cirrhosis is between 10% and 30% and generally occurs within 20 years [3-6]. Chronic infection with HCV is also the leading cause of end-stage liver disease, hepatocellular carcinoma (HCC), with an annual rate ranging from 1-7% [1-6]. HCV-liver disease is one of the common indications for liver transplantation [7].

Chronic HCV infection is considered a systemic disease and associated with extra-hepatic manifestations [8-10]. Recently published results indicated that the prevalence of autoimmune diseases in HCV-infected patients is 5-15% for vasculitis about 25% for arthralgia-myalgia and 10-15% for sicca syndrome. Another systematic review and meta-analysis presented data on nine HCV-associated extrahepatic manifestations. These

included mixed cryoglobulinemia (MC), end-stage renal disease (ESRD), type 2 diabetes, B-cell lymphoma, lichen planus, *sicca* syndrome, late skin porphyria, rheumatoid-like arthritis and depression [8, 10]. The HCV positive cases were found to have a 23% increased risk for developing progressive kidney disease, and ESRD, a 23% risk for type 2 diabetes and a 60% increased risk for lymphoma [8-11]. Petta et al. reported that HCV infection increased the risk of developing cardiovascular disease and that patients with HCV were 35% likely more likely to have a cerebrovascular disease when compared to those without HCV [12].

Recent studies have reported excess mortality in HCV-infected patients compared to the general population and also to those who cleared hepatitis infections [13, 14, 15]. HCV RNA positive patients with detectable HCV-antibodies have almost eight times higher liver-related mortality rate than that HCV RNA negative with HCV-antibodies. Furthermore, all-cause mortality among HCV-RNA positive patients was higher as compared to HCV-RNA negative individuals, with the highest rates in those with extrahepatic diseases [16].

This article aims to review published data on the diagnosis and treatment strategy of acute and chronic HCV infections, including the recent EASL (European Association for the Study of the Liver) recommendations.

DIAGNOSIS OF ACUTE AND CHRONIC HEPATITIS C

Acute hepatitis C is clinically mild and often unrecognized disease [6]. The clinical signs of liver disease in

patients with chronic hepatitis are usually minimal. In identifying HCV infection particularly useful are biochemical and virological tests. Anti-HCV antibodies are detectable in serum in the majority of patients with HCV infection. However, they may be negative in early acute hepatitis C and in immunocompromised individuals. The diagnosis of acute and chronic infection is based on the detection of HCV RNA in serum by sensitive qualitative or both qualitative and quantitative, molecular methods [1, 17, 18]. According to recent EASL recommendations, all patients with suspected HCV infection should be tested for anti-HCV antibodies in serum or plasma as the initial diagnostic test. If the anti-HCV antibody test is positive, HCV RNA assay should be done. In the case of suspected acute hepatitis C, in immunocompromised individuals and patients on hemodialysis, HCV RNA testing in serum should be performed as the initial assay using a method with a lower limit of detection ≤ 15 IU/ml [1-3, 19, 20].

GOALS OF THE TREATMENT

The approval of the new direct-acting antiviral agents (DAAs) has changed remarkably the landscape of HCV therapy. The goals of the therapy are to cure HCV infection, to treat/prevent the HCV-related liver disease and extrahepatic complications, to improve quality of life and to prevent the onward transmission of HCV.

PRE-THERAPEUTIC ASSESSMENT

PROGNOSTIC FACTORS

The natural history of chronic hepatitis C is not entirely defined. The clinical studies have included heterogeneous cohorts, with many factors influencing the progression of hepatic fibrosis such as age at the time of infection, male gender, alcohol consumption, obesity, insulin resistance and type-2 diabetes, co-infection with the hepatitis B virus (HBV) or human immunodeficiency virus (HIV), immunosuppressive therapy and genetic factors [5, 6]. Therefore the additional causes of hepatic destruction should be investigated, and the potential contribution of other comorbidities to the clinical course and progression of the disease have to be taken into account, by the time of final therapeutic decisions. -

Before the start of anti HCV therapy, all patients should be evaluated for other viral infections with pathogens such as HBV and HIV. HBV and hepatitis A virus (HAV) vaccination should be proposed for patients who are not protected [1]. Alcohol consumption should be assessed, and alcohol abuse counseling provided [1-6, 21]. Also, a variety of non-liver complications including autoimmunity, cardiac disease; and renal impairment have to be considered, and the assessment for possible comorbidities (genetic/metabolic liver disease, diabetes mellitus, obesity, genetic hemochromatosis, and the drug-induced hepatotoxicity) should be carried out [5, 6, 8, 21].

ASSESSMENT OF LIVER DISEASE SEVERITY

Before antiviral therapy, liver disease severity must be evaluated. Patients with cirrhosis (METAVIR score F4) or advanced fibrosis (METAVIR score F3) must be identified, as their treatment regimen has to be adjusted and they need continued surveillance for HCC every six months after treatment completion. Also, the posttreatment prognosis depends on the stage of fibrosis [1].

Assessment of liver disease severity is based on clinical evaluation of evidence of cirrhosis, non-invasive methods instead of liver biopsy. Liver stiffness measurement, with ultrasound transient elastography, is used to assess liver fibrosis and the presence of portal hypertension in patients with chronic hepatitis C [22, 23]. The widely used panels of fibrosis serum biomarkers are also applied. Aspartate aminotransferase to platelet ratio index (APRI) and fibrosis-4 (FIB-4) are generally available, reliable, and straightforward. Both liver stiffness and biomarkers are useful in the identification of cirrhosis or no fibrosis, but their prediction value is limited in intermediated stages of fibrosis [24]. The combination of blood biomarkers or a combination of liver stiffness assessment and blood test improve accuracy [1, 25]. Patients with cirrhosis have to be investigated for portal hypertension, including esophageal varices. A liver biopsy may be required in cases of suspected mixed etiologies, e.g., metabolic syndrome, alcohol use disorders, or autoimmunity [1-8].

HCV RNA detection and quantification in serum or plasma is indicated for patients who undergo antiviral treatment using reliable, sensitive assay, and HCV RNA levels should be expressed in IU/ml [1]. The HCV genotype/subtype determination is still useful. With pan-genotypic HCV drug regimens, it is possible to treat patients without identifying their HCV genotype [1].

HCV RESISTANCE ASSESSMENT

HCV resistance testing may be technically challenging. Access to reliable HCV resistance testing is in Europe limited, and resistance testing mostly relies on in-house techniques based on population sequencing or deep sequencing [26]. Also, there is no consensus on the techniques, interpretation, and reporting of these tests. Today, systematic testing for HCV resistance before treatment in direct-acting antiviral (DAA) drug-naïve individuals is not recommended [1, 27]. The current EASL guidelines suggest treatment regimens that do not necessitate any resistance testing before first-line therapy. In a region where such regimens are not available, physicians having access to reliable resistance tests can use these results in the decision-making process, according to the previous EASL Recommendations for Treatment of Hepatitis C 2016 [28].

INDICATIONS FOR THE TREATMENT

All patients with HCV infection and without contraindications for treatment are candidates for the therapy, including treatment-naïve patients and those who failed

to achieve sustained virological response (SVR) after prior treatment [1].

Treatment should be considered without delay in patients with significant fibrosis (METAVIR score F2 or F3) or cirrhosis, also decompensated cirrhosis (METAVIR F4) [29]. The priority for anti-HCV therapy should be given to: (1) patients with extra-hepatic manifestations (symptomatic vasculitis associated with HCV-related mixed cryoglobulinemia, HCV immune complex-related nephropathy and non-Hodgkin B-cell lymphoma), (2) patients with HCV recurrence after liver transplantation, (3) patients at high risk of rapid progression of liver disease because of concurrent comorbidities (non-liver solid organ or stem cell transplant recipients, HBV coinfection, diabetes), (4) women of childbearing age who wish to get pregnant, (6) hemodialysis patients.

The primary goal of the treatment is to cure the infection, to achieve a virological response, defined as undetectable HCV RNA at 12 weeks or 24 weeks after treatment completion. Both SVR12 and SVR24 have been accepted in Europe and the United States, given their concordance is >99% [1, 27]. Long-term follow-up studies have revealed that an SVR corresponds to a definitive cure of HCV infection in the majority of patients [1].

An SVR is generally associated with normalization of liver enzymes and the improvement of necroinflammation and fibrosis in patients without cirrhosis. Patients with advanced fibrosis (METAVIR score F3) or cirrhosis (F4) remain at risk of life-threatening complications such as hepatic failure and portal hypertension, and HCC [1]. After an SVR, fibrosis may regress, and the risk of clinical complications is reduced. The endpoints of antiviral therapy are to prevent the complications of HCV-related liver and extra-hepatic diseases, and improve quality of life, and prevent onward transmission of HCV.

REFERENCES

1. EASL Recommendations on the treatment of hepatitis C 2018. *J Hepatol.* 2018; 69: 461-511.
2. Calvaruso V, Petta S, Craxi A. Is global elimination of HCV realistic? *Liver Int.* 2018; 38(Suppl):40-6.
3. European Union HCV Collaborators. Hepatitis C virus prevalence and level of intervention required to achieve the WHO targets for elimination in the European Union by 2030: a modeling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2:325-36.
4. The Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modeling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2:161-76.
5. Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Estimation of fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology* 2008;48:418-31.
6. Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol.* 2014;61:S58-S68.
7. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *J Hepatol.* 2016;64:433-85.
8. Mendizabal M, Reddy KR. Chronic hepatitis C and chronic kidney disease: Advances, limitations and uncharted territories. *J Viral Hepat.* 2017;24:442-53.
9. Younossi ZM. Hepatitis C infection: a systemic disease. *Clin Liver Dis.* 2017;21:449-53.
10. van der Meer AJ, Berenguer M. Reversion of disease manifestations after HCV eradication. *J Hepatol.* 2016;65:S95-S108.
11. Younossi Z, Park H, Henry L, Adeyemi A, Stepanova M. Extrahepatic manifestations of hepatitis C: a meta-analysis of prevalence, quality of life, and economic burden. *Gastroenterology* 2016;50:1599-608.
12. Petta S, Maida M, Macaluso FS et al. Hepatitis C virus infection is associated with increased cardiovascular mortality: a meta-analysis of observational studies mortality. *Gastroenterology* 2016;150:145-55.
13. Amin J, Law MG, Bartlett M, Kaldor JM, Dore GJ. Causes of death after diagnosis of hepatitis B or hepatitis C infection: a large community-based linkage study. *Lancet* 2006;368:938-45.
14. Neal KR, Ramsay S, Thomson BJ, Irving WL. Excess mortality rates in a cohort of patients infected with the hepatitis C virus: a prospective study. *Gut* 2007;56:1098-104.
15. Omland LH, Krarup H, Jepsen P et al. Mortality in patients with chronic and cleared hepatitis C viral infection: A nationwide cohort study. *J Hepatol.* 2010;53:36-42.
16. Lee MH, Yang HI, Lu SN et al. Chronic hepatitis C virus infection increases mortality from hepatic and extrahepatic diseases: a community-based long-term prospective study. *J Infect Dis.* 2012; 206:469-77.
17. Chevaliez S, Pawlotsky JM. Diagnosis and management of chronic viral hepatitis: antigens, antibodies, and viral genomes. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2008;22:1031-48.
18. Terrault NA, Pawlotsky JM, Mchutchison J et al. Clinical utility of viral load measurements in individuals with chronic hepatitis C infection on antiviral therapy. *J Viral Hepat.* 2005;12:465-72.
19. Bulteel N, Sarathy PP, Forrest E et al. Factors associated with spontaneous clearance of chronic hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2016;65:266-72.
20. Pawlotsky JM. The end of hepatitis C burden: really? *Hepatology* 2016;64:1404-07.
21. Nahon P, Bourcier V, Layese R et al. Eradication of hepatitis C virus infection in patients with cirrhosis reduces risk of liver and non-liver complications. *Gastroenterology* 2017;152:142-56.
22. Mueller S, Sandrin L. Liver stiffness: a novel parameter for the diagnosis of liver disease. *Hepat Med.* 2010;2:49-67.
23. Bloom S, Kemp W, Nicoll A et al. Liver stiffness measurement in the primary care setting detects high rates of advanced fibrosis and predicts liver-related events in hepatitis C. *J Hepatol.* 2018;69:575-83.
24. European Association for Study of the Liver. Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol.* 2015;63:237-64.
25. Castera L, Sebastiani G, Le Bail B et al. Prospective comparison of two algorithms combining non-invasive methods for staging liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2010;52:191-8.
26. Fourati S, Pawlotsky JM. Virologic tools for HCV drug resistance testing. *Viruses* 2015;7:6346-59.
27. Pawlotsky JM. Hepatitis C virus resistance to direct-acting antiviral drugs in interferon-free regimens. *Gastroenterology* 2016;151:70-86.
28. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol.* 2017;66:153-94.
29. Anand V, Hyun C, Khan QM et al. Identification and fibrosis staging of hepatitis C patients using the electronic medical record system. *J Clin Gastroenterol.* 2016;50:664-9.

ORCID

Urszula Ołdakowska – 0000-0001-6356-9796

Jolanta Małyszko – 0000-0001-8701-8171

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest

AUTOR KORESPONDUJĄCY

Urszula Ołdakowska-Jedynak

Katedra i Klinika Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych,

Samodzielny Publiczny Centralny Szpital Kliniczny

ul. Banacha 1 a, 02-097 Warszawa

tel.: 22 599 26 58, faks: 22 599 16 58;

e-mail: uoldakowska@wum.edu.pl

Received: 28.08.2019

Accepted: 04.11.2019

PRACA POGLĄDOWA
REVIEW ARTICLE**TREATMENT OF HEPATITIS C IN SELECTED CLINICAL SETTINGS****Urszula Ołdakowska-Jedynak, Jolanta Małyшко**

DEPARTMENT OF NEPHROLOGY, DIALYSIS AND INTERNAL DISEASES, WARSAW MEDICAL UNIVERSITY, WARSAW, POLAND

ABSTRACT

This article aims to review the treatment strategy of Hepatitis C in compelling indications and provide the literature update, mainly discussing the EASL (European Association for the Study of the Liver) recommendations, which described the current optimal management of patients with acute and chronic HCV infections. The review will focus on HCV infection in selected clinical settings including patients with immune complex-mediated manifestations of chronic hepatitis C, patients with chronic kidney disease (CKD) or renal end-stage renal disease (ESRD), and solid organ transplant recipients.

KEY WORDS: HCV therapy, chronic kidney disease, direct-acting antiviral regimens, renal replacement therapy, solid organ transplantation

Wiad Lek 2019, 72, 11 cz. II, 2222-

INTRODUCTION

Treatment options for patients with hepatitis C infection have advanced substantially. The introduction of direct-acting agents (DAA) to the therapy of this infection is an enormous accomplishment of the last decade. Improved virological cure rates correspond with histological and clinical improvements, reduced risk of liver-related complications, and all-cause morbidity and mortality. Additionally, high virological efficacy results in the reversal of most extrahepatic manifestations of HCV infection [1-6].

The numerous interferon-free, ribavirin-free regimens based on various combinations of DAAs are available in Europe with major DAA classes with three different mechanisms of actions that target viral nonstructural proteins: NS3/4A protease, NS5A, and NS5B [1-6]. The approved oral therapies based on various combinations of direct-acting antiviral drugs (DDAs) are listed in table 1. For more comprehensive details concerning product characteristics, pharmacokinetic profile, and potential drug-to-drug interactions caused by DDAs, see the literature [1-2, 6-7]. The article aims to review the treatment strategy of Hepatitis C in compelling indications and provide the literature update, discussing the EASL (European Association for the Study of the Liver) recommendations in particular, which described the current optimal management of patients with acute and chronic HCV infections. The review will focus on HCV infection in selected clinical settings including patients with immune complex-mediated manifestations of chronic hepatitis C, patients with chronic kidney disease (CKD) and end-stage renal disease (ESRD), and solid organ transplant recipients.

The liver metabolizes almost all of DAAs, so they do not need dose adjustment in severe CKD or patients on dialysis. Sofosbuvir is the only agent with significant renal elimination [1-7].

In general indications and type of the treatment regimen depends on the HCV genotype/subtype, the severity of the liver disease, and the history of previous therapy. Table 2 presents the INF-free combination regimens for each genotype/subtype. In this review have not been discussed treatment specificity and therapy alterations in HIV-coinfected patients.

HBV COINFECTION

Patients with HCV-HBV coinfection are characterized by the replicative status of both HBV and HCV, and the presence of hepatitis D virus infection should be confirmed. In case HCV RNA is present, patients should be treated following the same rules as applied to HCV mono-infection. Patients co-infected with HCV and HBV fulfilling the standard criteria for HBV treatment should receive nucleoside/nucleotide analogue medication according to the EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection [1]. There is a potential risk of HBV reactivation during or post HCV eradication, but the risk is unpredictable [1, 5].

Patients commencing DAA-based therapy for HCV should be tested for HBs antigen, anti-HBc antibodies and anti-HBs antibodies. If HBs antigen is positive, concurrent HBV nucleoside/nucleotide analog treatment is indicated. In HBs antigen-negative, anti-HBc antibody-positive patients, serum ALT activity should be monitored monthly. Both HBs antigen and HBV DNA should be estimated if ALT rise during or after anti-HCV treatment, and nucleoside/nucleotide analog therapy should be initiated if HBs antigen and/or HBV DNA are present. Monitoring of ALT activity is recommended in anti-HBs and anti-HBc antibody-positive patients undergoing anti-HCV treatment and tested for HBs antigen and HBV DNA in case of ALT elevation.

Table 1. The HCV direct-acting drugs (DAA) approved in Europe [1].

Product	Content of the drug in one tablet	Dosage
Pangenotypic drugs or drug combinations		
Sofosbuvir	Sofosbuvir 400 mg	One tablet daily
Sofosbuvir/Velpatasvir	Sofosbuvir 400 mg + Velpatasvir 100mg	One tablet daily
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir	Sofosbuvir 400 mg + Velpatasvir 100 mg + Voxilaprevir 100 mg	One tablet daily
Glecaprevir/Pibrentasvir	Glecaprevir 100 mg + Pibrentasvir 40 mg	3 tablets once daily
Genotype-specific drugs or drug combinations		
Sofosbuvir/Ledipasvir	Sofosbuvir 400 mg + Ledipasvir 100 mg	One tablet daily
Paritaprevir/Ombitasvir/Ritonavir	Paritaprevir 75 mg + Ombitasvir 12.5 mg + Ritonavir 50 mg	2 tablets once daily
Dasabuvir	Dasabuvir 250 mg	One tablet twice daily
Grazoprevir/Elbasvir	Grazoprevir 100 mg + Elbasvir 50 mg	One tablet daily

Table 2. Treatment regimens of chronic hepatitis C for treatment naïve and treatment-experienced* patients without cirrhosis or with compensated cirrhosis (Child-Pugh A).

EASL Recommendations for each genotype/subtype in 2018 and onwards [1]

Genotype	SOF/VEL	GLE/PIB	SOF/VEL/VOX	SOF/LDV	GZR/EBR	OBV/PTV/r+DSV
Genotype 1a	YES	YES	NO•	YES ^a	YES ^b	NO
Genotype 1b	YES	YES	NO•	YES	YES	YES
Genotype 2	YES	YES	NO•	NO	NO	NO
Genotype 3	YES ^c	YES	YES ^d	NO	NO	NO
Genotype 4	YES	YES	NO•	YES ^a	YES ^e	NO
Genotype 5	YES	YES	NO•	YES ^a	NO	NO
Genotype 6	YES	YES	NO•	YES ^a	NO	NO

* Treatment experienced patients = previously treated with pegylated IFN- α and ribavirin; pegylated IFN- α , ribavirin and sofosbuvir; or sofosbuvir and ribavirin.

SOF – sofosbuvir,
VEL – velpatasvir,
GLE – glecaprevir,
PIB – pibrentasvir,
VOX – voxilaprevir,
LDV – ledipasvir,
GZR – grazoprevir,
EBR – elbasvir,
OBV – ombitasvir,
PTV – paritaprevir,
r – ritonavir,

DSV – dasabuvir.

• Triple combination therapy efficacious, but not useful due to the efficacy of double combination regimens;

^a Treatment naïve patients without cirrhosis or with compensated cirrhosis (Child-Pugh A);

^b Treatment naïve and treatment-experienced patients without cirrhosis or with compensated cirrhosis (Child-Pugh A) with an HCV RNA level $\leq$ 800,000 IU/ml;

^c Treatment naïve and treatment-experienced patients without cirrhosis;

^d Treatment naïve and treatment-experienced patients with compensated cirrhosis (Child-Pugh A);

^e Treatment naïve patients without cirrhosis or with compensated cirrhosis (Child-Pugh A) with an HCV RNA level $\leq$ 800,000 IU/ml [1]

IMMUNE COMPLEX-MEDIATED MANIFESTATIONS OF CHRONIC HEPATITIS C

Mixed cryoglobulinemia (MC), a systemic immune complex-mediated manifestation of chronic HCV infection, associated with clonal B lymphocyte expansion may cause a systemic vasculitis with multiorgan involvement and vascular deposition of immune complexes [1, 6-12].

The treatment of MC relies on antiviral therapy and/or immunosuppressive drugs [13, 14]. Rituximab, an anti-CD20 monoclonal antibody, has been given for skin and organ involvement [1, 15].

There is an association between chronic hepatitis C and B-cell non-Hodgkin lymphoma. HCV-associated lymphoma should be treated with IFN-free, ribavirin-free regimens according to the EASL recommendation 2018 [1], in combination with specific chemotherapy [1, 12, 14-16]. Clinical case of lymphoma remission by interferon-free HCV eradication without chemotherapy [1, 17].

A spectrum of clinical and histopathological chronic renal lesions has been described in chronically HCV infected patients [1, 6, 18]. The most frequent is type I membranoproliferative glomerulonephritis, usually in

the course of type II MC. Focal segmental glomerulosclerosis, vasculitis, and interstitial nephritis may also occur. Therapeutic regimen for HCV-associated renal disease include antiviral therapy with IFN-free, ribavirin-free DAA based combinations, rituximab, plasma exchange, corticosteroids, and cyclophosphamide. Multidisciplinary management and careful monitoring for adverse events are mandatory [1]

PATIENTS WITH CKD, ESRD, AND PATIENTS ON HEMODIALYSIS OR PERITONEAL DIALYSIS

Patients with chronic HCV infection have an increased risk of CKD as compared to noninfected individuals. The Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) guidelines recommend screening for creatinine clearance and proteinuria in these patients' populations [6, 19]. On the other hand, patients with CKD, ESRD, and those requiring hemodialysis or peritoneal dialysis have a higher prevalence of HCV infection in comparison to the general population [1, 6, 21-27]. HCV infection accelerates the decline in renal function and may worsen outcomes in patients at every stage of CKD, increasing all-cause mortality, and decrease graft survival in patients undergoing renal transplantation [20-22]. Chronic HCV persistence was associated with rapid deterioration of renal function [1], increased burden of cardiovascular disease [23] and liver-related and all-cause mortality [21, 23].

Any patient with CKD should be offered antiviral therapy in order to diminish the risk of liver and kidney disease progression, as well as kidney-related morbidity and mortality, especially after transplantation [1, 6]. There are many different clinical cohorts of patients with CKD requiring anti-HCV therapy. These are: CKD stage 4 (eGFR = 15-29 ml/min/1.73 m²), CKD stage 5 (eGFR <15 ml/min/1.73 m² or on dialysis), renal transplant recipients, patients with: liver cirrhosis and CKD, hepatorenal syndrome, acute kidney injury, acute-on-chronic liver failure, liver transplant recipients, patients with mixed cryoglobulinemia with renal disease [1, 6, 20-23]. In some of them, a renal function could potentially improve with antiviral treatment. However, organ recovery may be delayed after the sustained virologic response (SVR) in patients with cryoglobulinemia [1, 24]. In patients with mild to moderate CKD (eGFR ≥30 ml/min/1.73 m²), no dose adjustments are necessary for any of the approved DAA combinations. These patients should be treated according to the general recommendations provided earlier [1].

In the case of severe CKD (eGFR <30 ml/min/1.73 m²), the safety of sofosbuvir-based regimens has been questioned. As sofosbuvir and its metabolite GS-331007 are eliminated mainly by renal route, its use in patients with CKD stage 4 or 5, or requiring hemodialysis, is out of the license recommendations [1, 25]. Thus, in these patients, sofosbuvir-free regimens should be preferred. If there is no other choice than a sofosbuvir-based regimen, close monitoring by a multidisciplinary team is required, and treatment should be

rapidly interrupted if renal function deteriorates [1]. Cox-North and colleagues described HCV infected individuals with CKD 4 or 5 treated with sofosbuvir-based regimens, when no other options were available, without deterioration of renal function in the majority of patients [26]. However, in the TARGET 2.0 real-world cohort study, progressive deterioration of renal function was reported in patients with severe CKD receiving a sofosbuvir-containing regimen [27]. In patients with ESRD on hemodialysis, the concentrations of GS-331007 were 10-fold higher one hour before dialysis and 20-fold higher one hour after dialysis than in patients with normal kidney function [28]. However, in the study of Desnoyer et al., GS-331007 did not accumulate in patients undergoing hemodialysis [29].

In the RUBY-1 study, individuals infected with HCV genotype 1, without cirrhosis, and with stage 4 or 5 CKD, were treated for 12 weeks with ritonavir-boosted paritaprevir, ombitasvir, and dasabuvir [30]. In the C-SURFER trial, 122 patients infected with HCV genotype 1 with stage 4 or 5 CKD, including 75% on hemodialysis, were treated with grazoprevir and elbasvir for 12 weeks without ribavirin. The SVR12 rate was 94%, with only one virological failure [31]. The safety and efficacy study for the treatment phase of the deferred treatment group has been reported, with an SVR rate of 98% [32]. A real-world study using the same regimen in American patients with various stages of CKD showed SVR was achieved in 97% of patients with stage 3 and 96% of patients with stage 4 or 5 CKD [33].

EXPEDITION-4 was a phase III trial conducted in patients with stage 4 or 5 CKD treated with the fixed-dose combination of glecaprevir and pibrentasvir for 12 weeks. Twenty-three patients were infected with HCV genotype 1a, 29 - with 1b, 17 - with genotype 2, 11 - with genotype 3, 20 - with genotype 4, one with genotype 5 and one with genotype 6. Among them, twenty patients had compensated cirrhosis, and 42% were treatment-experienced. The SVR rate was 98% (102/104) [34]. An integrated analysis of phase II and III studies in which glecaprevir and pibrentasvir were administered for 12 weeks in 2,238 patients infected with HCV genotypes 1 to 6 reported an overall SVR rate 98%, with no difference between patients with CKD stage 1-3 [35].

For patients, who are potential candidates for kidney transplantation, the optimal timing of treatment is an important consideration [1, 2, 6]. Decisions regarding the timing of antiviral treatment in relation to kidney transplantation should consider the type of donor (living or deceased), waiting list times by donor type, HCV genotype, and severity of liver fibrosis and center-specific policies. HCV-related liver damage may be accelerated by immunosuppression. For this reason, antiviral therapy should be considered for all hemodialysis patients who will be a candidate for renal transplantation. Several studies have confirmed the safety and high efficacy of IFN-free anti-HCV regimens in kidney transplantation recipients. Thus, the patients can undergo transplantation and be treated for their HCV after the surgery with a high probability of cure [36-39]. In the case of transplantation kidneys

from HCV-infected deceased donors, the recipients can be treated for HCV infection after kidney transplantation [40].

The first-line of current recommended DAA therapies for patients with advanced CKD or end-stage renal disease are elbasvir and grazoprevir, which treat genotype 1a, 1b or 4 infection, or glecaprevir and pibrentasvir which treat all genotypes of HCV infection [1]. Patients infected with all HCV genotypes with severe renal dysfunction (eGFR <30 ml/min/1.73m²), or with end-stage renal disease on hemodialysis, without an indication for kidney transplantation, should be treated with a fixed-dose combination of glecaprevir and pibrentasvir for 8 or 12 weeks, according to the general recommendations [1]. Patient infected with HCV genotype 1a and treatment-naïve patients infected by genotype 4 with severe renal dysfunction (eGFR <30 ml/min/1.73m²) or with end-stage renal disease on hemodialysis, without an indication for kidney transplantation and with an HCV RNA level ≤800,000IU/ml, can be treated with combination of grazoprevir and elbasvir for 12 weeks [1]. Patients infected with HCV genotype 1b with severe renal impairment (eGFR <30 ml/min/1.73m²), or with end-stage renal disease on hemodialysis, without an indication for kidney transplantation, can be treated with the combination of grazoprevir and elbasvir for 12 weeks, or with combination of ritonavir-boosted paritaprevir, ombitasvir and dasabuvir for 12 weeks [1].

Two crucial studies using a combination DAAs in patients with kidney disease evaluated the efficacy and safety of drugs regimen that included: paritaprevir, ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir agents primarily metabolized by the liver with minimal renal clearance [41, 42]. The analysis of Lawitz et al. included, as one of the first studies, peritoneal dialysis patient population [42]. Despite high overall cure rates (93–98%) and low rates of serious adverse events, because of the complexity of this treatment protocol (for maximum SVR, ribavirin is needed in patients with genotype 1a and 4 which is associated with anemia), and the multiple potential drug-drug interactions, in the era of new generation DAAs, this drugs combination is being removed from the list of first-line DAA therapies by both AASLD (American Association for the Study of Liver Disease) and EASL.

SOLID ORGAN TRANSPLANT RECIPIENTS

EASL Recommendations regarding solid organ transplant recipients, including kidney, heart, lung, pancreas or small bowel recipients, are the following: they should be treated for HCV infection before or after transplantation, provided that their life expectancy exceeds one year [1]. Because of the high overall efficacy rates and low rates of severe side effects, new HCV management has led it to a curable disease. Patients on the waiting list before transplantation can be treated according to the general recommendations, according to the genotype, severity of the liver disease and prior anti-HCV treatment [1]. It is essential to note that any decision to treat these patients group should be made in concordance to the treatment policy of each transplant center.

Data on HCV infection in kidney transplant recipients suggests an increased rate of liver fibrosis progression. HCV infected population may have impaired renal graft and patient survival rates, particularly in patients with cirrhosis. Moreover, specific HCV-related causes such as post-transplant glomerulonephritis and increased risk of new-onset diabetes, malignancy, and liver-related complications will affect graft function and patient morbidity and mortality. Since cirrhosis has been defined as a significant predictor of poor post-transplant survival after kidney transplantation, it is mandatory to identify and assess the stage of liver fibrosis in all HCV-positive kidney transplant candidates [43]. Those individuals with mild to moderate fibrosis who have a living donor should be treated before transplant to achieve SVR in the attempt to limit the risk of progression of liver disease. In the case without living donor, they can either receive their therapy before the transplant or delay the treatment post-transplant to accept a kidney from an HCV-positive donor [2]. Patients with established cirrhosis and portal hypertension who fail or are unsuitable for HCV antiviral treatment, simultaneous liver-kidney transplantation should be considered [1, 44].

In a randomized clinical trial of kidney transplant recipients, the fixed-dose combination of sofosbuvir and ledipasvir yielded SVR rates of 100% (57/57) and 100% in patients infected with genotype 1 or 4 treated for 12 or 24 weeks respectively, without ribavirin. Treatment was well tolerated, without changes in eGFR [39]. Also, real-world studies reported high SVR rates and excellent safety profile in patients treated with various treatment regimens after renal transplantation [36–38, 45–48].

There is limited experience with the HCV treatment of heart and lung transplant recipients, but the sofosbuvir-based regimen appeared to be safe and efficacious in case reports [49, 50]. According to EASL recommendation post-transplantation, solid organ transplant recipients should be treated with the fixed-dose combination of sofosbuvir and ledipasvir (genotype 1, 4, 5 and 6) or with the fixed-dose combination of sofosbuvir and velpatasvir (all genotypes) according to general recommendations, without the need for immunosuppressant drug dose adjustments [1]. After transplantation, solid organ transplant recipients, including kidney, heart, lung, pancreas or small bowel recipients with impairment of kidney function, with an e GFR <30 ml./min/1.73 m², can be treated with a fixed-dose combination of glecaprevir and pibrentasvir for 12 weeks. Immunosuppressive drug concentrations have to be monitored regularly and adjusted as needed during and after treatment completion [1].

MONITORING OF TREATMENT EFFICACY AND SAFETY

In order to monitor treatment efficacy, HCV RNA level estimations should be done at specific time points, including baseline and 12 or 24 weeks after the end of therapy [1]. DAA regimens are generally well-tolerated, and severe adverse events leading to their discontinuation are low. However, the

patients treated with DAA-containing regimens should be assessed for clinical side effects at each visit. Renal function has to be measured in patients receiving sofosbuvir. The combination with voxilaprevir may cause more frequent benign diarrhea [51]. The most frequent adverse events in patients receiving grazoprevir and elbasvir were fatigue, headache, and nausea. 0.8% of patients experienced asymptomatic ALT elevation up to 5 times the upper limit of normal. ALT levels should be assessed at baseline and monitored at 12 and 24 weeks post-treatment, and when clinically indicated [1]. Renal function assessment is recommended in individuals with reduced eGFR receiving sofosbuvir. Monitoring for indirect bilirubin increases should be performed in patients receiving the combination of ritonavir-boosted paritaprevir, ombitasvir, and dasabuvir [1]. Monitoring of potential drug-drug interaction is recommended in patients receiving concurrent medication for comorbidities, particularly with immunosuppressive agents in organ transplant recipients [1, 2, 6].

Recent data indicate that the risk of occurrence HCC is significantly reduced, but not eliminated, in patients with cirrhosis who eradicate HCV compared to untreated patients and non-sustained virological responders [1, 52-53]. There is also an essential question regarding an increased risk of either *de novo* of HCC or HCC recurrence after DAAs regimen therapy [52]. Moreover, we have to take into consideration that other comorbidities such as metabolic syndrome, alcohol consumption, and concurrent hepatitis B virus (HBV) infection are independent risk factors for the development of HCC, and may negatively influence clinical course [53]. Thus, in these patients, surveillance for HCC must be continued.

REFERENCES

1. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018 J Hepatol 2018; <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.26>.
2. Ladino M, Pedraza F, Roth D. Hepatitis C virus infection in chronic kidney disease. J Am Soc 2016;27(8):2238-2246.
3. Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Estimation of fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. Hepatology 2008;48:418-431.
4. Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. J Hepatol 2014;61:S58-S68.
5. Wang C, Ji D, Chen J et al. Hepatitis due to reactivation of hepatitis B virus in endemic areas among patients with hepatitis C treated with direct-acting antiviral agents. Clin Gastroenterol Hepatol 2017;15:132-136.
6. Mendizabal M, Reddy KR. Chronic hepatitis C and chronic kidney disease: Advances, limitations, and uncharted territories. J Viral Hepat 2017;24:442-453.
7. www.hep-druginteractions.org
8. Younossi ZM. Hepatitis C infection: a systemic disease. Clin Liver Dis 2017;21:449-453.
9. Mahale P, Engels EA, Li R et al. The effect of sustained virological response on the risk of extrahepatic manifestations of HCV. Gut 2018;67:553-561.
10. van der Meer AJ, Berenguer M. Reversion of disease manifestations after HCV eradication. J Hepatol 2016;65:S95-S108.
11. Lee MH, Lee MH, Yang HI et al. Chronic hepatitis C virus infection increases mortality from hepatic and extrahepatic diseases: a community-based long-term prospective study. J Infect Dis 2012;206: 469-477.
12. Saadoun D, Pol S, Ferfar Y et al. Efficacy and safety of sofosbuvir plus daclatasvir for treatment of HCV-associated cryoglobulinemia vasculitis. Gastroenterology 2017;153:49-52.
13. Emery JS, Kuczyński M, La D et al. Efficacy and safety of direct-acting antivirals for the treatment of mixed cryoglobulinemia. Am J Gastroenterol 2017;18:722-785.
14. Gragnani L, Piluso A, Urraro T et al. Virological and clinical response to interferon-free regimens in patients with HCV-related mixed cryoglobulinemia: preliminary results of a prospective pilot study. Curr Drug Targets 201;18:772-785
15. Arcaini L, Besson C, Frigeni M et al. Interferon-free antiviral treatment in B-cell lymphoproliferative disorders associated with hepatitis C virus infection. Blood 2016;128:2527-2532
16. Persico M, Aglitt A, Caruso E et al. Efficacy and safety of new direct antiviral agents in hepatitis C virus-infected patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma. Hepatology 2018;67:48-55.
17. Lim LY, La D, Cserti-Gazdewich CM. Lymphoma remission by interferon-free HCV eradication without chemotherapy. ACG Case Rep J 2015;3:69-70
18. Lai TS, Lee MH, Yang HI et al. Hepatitis C viral load, genotype, and increased risk of developing end-stage renal disease. REVEAL-HCV study. Hepatology 2017;66:784-793
19. KDIGO clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis C in chronic kidney disease. Kidney Int. 2008;73:S6-S9.
20. Fabrizi F, Verdesca S, Messa P, Martin P. Hepatitis C virus infection increases the risk of developing chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. Dig Dis Sci. 2015;60:3801-3813.
21. Molnar MZ, Alhourani HM, Wall BM et al. Association of hepatitis C viral infection with incidence and progression of chronic kidney disease in large cohort of US veterans. Hepatology 2015;61:1495-1502.
22. Roth D, Gaynor JJ, Reddy KR, et al. Effect of kidney transplantation on outcomes among patients with hepatitis C. J Am Soc Nephrol. 2011;22:1152-1160.
23. Fabrizi F, Dixit V, Messa P. et al. Impact of hepatitis C on survival in dialysis patients: a link with cardiovascular mortality. J Viral Hepatitis 2012;19:601-607
24. Sise ME, Bloom AK, Wisocky J et al. Treatment of hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia with direct-acting antiviral agents. Hepatology 2016;63:408-417.
25. Lawitz E, Landis CS, Maliakkai BJ et al. Safety and efficacy of treatment with once-daily ledipasvir/sofosbuvir for 12 weeks in genotype 1 HCV-infected patients with severe renal impairment. Hepatology 2017;66:848A
26. Cox-North P, Hawkins KL, Rossiter ST et al. Sofosbuvir-based regimens for the treatment of chronic hepatitis C in severe renal dysfunction. Hepatol Commun 2017;1:248-255.
27. Saxena V, Korashy FM, Sise ME et al. Safety and efficacy of sofosbuvir-containing regimens in hepatitis C-infected patients with impaired renal function. Liver Int 2016;36:807-816.
28. (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_information/human/002798/WC500160597.pdf)
29. Desnoyer A, Pospai D, Le MP et al. Pharmacokinetics, safety and efficacy of a full dose sofosbuvir-based regimen given daily in hemodialysis patients with chronic hepatitis C. J Hepatol 2016;65:40-47.
30. Pockros PJ, Reddy KR, Mantry PS et al. Efficacy of direct-acting antiviral combination for patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and severe renal impairment or end-stage renal disease. Gastroenterology 2016;150:1590-1598.

31. Roth D, Nelson DR, Bruchfeld A et al. Grazoprevir plus elbasvir in the treatment-naïve and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4-5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase 3 study. *Lancet* 2015;386:1537-1545
32. Bruchfeld A, Roth D, Martin P et al. Elbasvir plus grazoprevir in patients with hepatitis C infection and stage 4-5 chronic kidney disease: clinical, virological, and health-related quality-of-life outcomes from a phase 3, multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:585-594).
33. Kramer JR, Puenpatom A, Erickson K et al. Effectiveness of elbasvir/grazoprevir in patients with hepatitis C and chronic kidney disease: results from the Veterans Affairs system. *Hepatology* 2017;66: 66:597
34. Gane E, Lawitz E, Pugatch D et al. Glecaprevir and pibrentasvir in patients with HCV and severe renal impairment. *N Engl J Med.* 2017;377:1448-1455).
35. Pol S, Pockros P, Pugatch D et al. Safety and efficacy of glecaprevir/pibrentasvir in adults with chronic hepatitis C virus infection genotype 1-6 and chronic kidney disease: an integrated analysis. *J Hepatol* 2017;66: S738.
36. Beinhardt S, Al. Zoairy, Ferenci P et al. DAA-based antiviral treatment of patients with chronic hepatitis C in pre- and post-kidney transplantation setting. *Transpl Int* 2016;29:999-1007.
37. Kamar N, Marion O, Rostaing L. et al. Efficacy and safety of sofosbuvir-based antiviral therapy to treat hepatitis C virus infection after kidney transplantation. *Am J Transplant* 2016;16:1474-1479.
38. Saxena V, Khungar V, Verna EC et al. Safety and efficacy of current direct-acting antiviral regimens in kidney and liver transplant recipients with hepatitis C: results from the HCV-TARGET study. *Hepatology* 2017;66:1090-1101
39. Colombo M, Aghemo A, Liu H et al. Treatment with ledipasvir-sofosbuvir for 12 weeks or 24 weeks in kidney transplant recipients with chronic hepatitis C virus genotype 1 or 4 infections: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2017;166:109-117.
40. Goldberg DS., Abt PL, Reese PP. Transplanting HCV-infected kidneys into uninfected recipients. *N Engl J Med.* 2017;377:1105
41. Bernstein DE, Tran A, Martin P et al. Ombitasvir, paritaprevir, ritonavir, and dasabuvir with or without ribavirin in patients with kidney disease. *Kidney Int Rep.* 2019;4:245-256.
42. Lawitz E, Gane E, Cohen E et al. Efficacy and safety of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir in patients with hepatitis C virus genotype 1 or 4 infection and advanced kidney disease. *Kidney Int Rep* 2019;4:257-266.
43. Gane E, Pilmore H. Management of chronic viral hepatitis before and after renal transplantation 2002;74:427-437
44. van Wagner LB, Baker T, Ahya SN et al. Outcomes of patients with hepatitis C undergoing simultaneous liver-kidney transplantation. *J Hepatol* 2009;51:874-880.
45. Eisenberger U, Guberina H, Willuweit K et al. Successful treatment of chronic hepatitis C virus infection with sofosbuvir and ledipasvir in renal transplant recipients. *Transplantation* 2017;101:980-986.
46. Fernandez I, Munoz-Gomez R, Pascasio JM et al. Efficacy and tolerability of interferon-free antiviral therapy in kidney transplant recipients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2017;66:718-723.
47. Lubetzky M, Chun S, Joelson A et al. Safety and efficacy treatment of hepatitis C in kidney transplant recipients with directly acting antiviral agents. *Transplantation* 2017;101:1704-1710.
48. Morales AL, Liriano-Ward L, Tierney A et al. Ledipasvir/sofosbuvir is effective and well-tolerated in post-kidney transplant patients with chronic hepatitis C virus. *Clin Transplant* 2017;31:e12941.
49. D Ambrosio R, Aghemo A, Rossetti V et al. Sofosbuvir-based regimens for the treatment of hepatitis C virus in patients who underwent lung transplant: case series and review of the literature. *Liver Int* 2016;36:1585-1589.
50. Liu Ch, Chen YS, Wang SS et al. Sofosbuvir-based interferon-free direct-acting regimens for heart transplant recipients with chronic hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis* 2018;66:289-292.
51. Jacobsen IM, Lawitz E, Gane EJ et al. Efficacy of 8 weeks of sofosbuvir, velpatasvir, and voxilaprevir in patients with chronic HCV infection: 2 phase and 3 Phase randomized trials. *Gastroenterology* 2017;153:113-122.
52. Tampaki M, Savvanis S, Koskinas J. Impact of direct-acting antiviral agents on the development of hepatocellular carcinoma: evidence and pathophysiological issues. *Ann Gastroenterol* 2018;31(6):670-679
53. Nahon P, Bourcier V, Layese R et al. Chronic hepatitis C virus infection increases mortality from hepatic and extrahepatic diseases: a community-based long-term prospective study. *Gastroenterology* 2017;152:142-156.

ORCID

Urszula Oldakowska – 0000-0001-6356-9796

Jolanta Małyszko – 0000-0001-8701-8171

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest

ADRES DO KORESPONDENCJI:

Urszula Oldakowska-Jedynak

Katedra i Klinika Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych,

Samodzielny Publiczny Centralny Szpital Kliniczny

ul. Banacha 1 a, 02-097 Warszawa

tel.: 22 599 26 58, faks: 22 599 16 58;

e-mail: uoldakowska@wum.edu.pl

Received: 28.08.2019

Accepted: 04.11.2019

PRACA POGLĄDOWA
REVIEW ARTICLE**INHIBITORY ANGIOTENSYNY-NEPRYLISYNY W PCHN:
CZY PRZYNOSZĄ PODWÓJNĄ KORZYŚĆ?****ANGIOTENSIN-NEPRILYSIN INHIBITION IN CKD: DOES IT
CONFER A DOUBLE BENEFIT?****Ewa Wojtaszek**

KLINIKA NEFROLOGII, DIALIZOTERAPII I CHOROÓB WEWNĘTRZNYCH, WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY, WARSZAWA, POLSKA

ABSTRACT

Patients with chronic kidney disease (CKD) are at risk of progression to end-stage renal disease and high cardiovascular mortality. Data from other populations and animal experiments suggests that angiotensin-neprilysin inhibition may be superior to renin-angiotensin-aldosterone system inhibition in reducing the risk of cardiovascular mortality and retarding the progression of CKD. The review summarizes the existing evidence on the potential benefits of angiotensin-neprilysin inhibitor (ARNi) in CKD.

KEY WORDS: chronic kidney disease, heart failure, angiotensin-neprilysin inhibitors, chronic kidney disease progression, albuminuria, cardiovascular complications

Wiad Lek 2019, 72, 11 cz. II, 2228-2231

WSTĘP

Pacjenci z przewlekłą chorobą nerek (PChN) mają zwiększone ryzyko przedwczesnego zgonu z powodu chorób sercowo-naczyniowych oraz rozwoju schyłkowej niewydolności nerek wymagającej leczenia nerkozastępczego [1]. Odpowiada za to wiele wspólnych dla PChN i choroby sercowo-naczyniowej czynników etiologicznych i procesów patofizjologicznych. Jednym z takich charakterystycznych zjawisk jest aktywacja układów neurohormonalnych, stąd ich blokada stanowi kluczową strategię terapeutyczną w tych chorobach [1]. Jednocześnie, poza stresorami neurohormonalnymi, organizm dysponuje silnymi układami o przeciwnym działaniu, takimi jak układ peptydów natriuretycznych i ramię depresorowe układu RAA, które pośredniczą w wielu korzystnych działaniach w układzie sercowo-naczyniowym i w nerkach [2–4]. Zmiana strategii leczenia od częściowego hamowania układu neurohormonalnego do zintegrowanej jego modulacji może przynosić korzyść zarówno u pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi, w tym niewydolnością serca, jak też PChN. To przekonanie, że jednocześnie hamowanie osi neurohormonalnej i aktywacja mechanizmów wazodylatacji poprzez hamowanie degradacji peptydów natriuretycznych może poprawiać kliniczny przebieg choroby i zmniejszać śmiertelność, potwierdziły wyniki badań klinicznych przeprowadzonych w ostatnich latach w populacji chorych z niewydolnością serca (z upośledzoną i zachowaną funkcją skurczową lewej komory) [5, 6]. Biorąc po uwagę podobieństwa w manifestacji choroby sercowo-naczyniowej u pacjentów z niewydolnością serca i zaawansowaną chorobą nerek (dominujące znaczenie

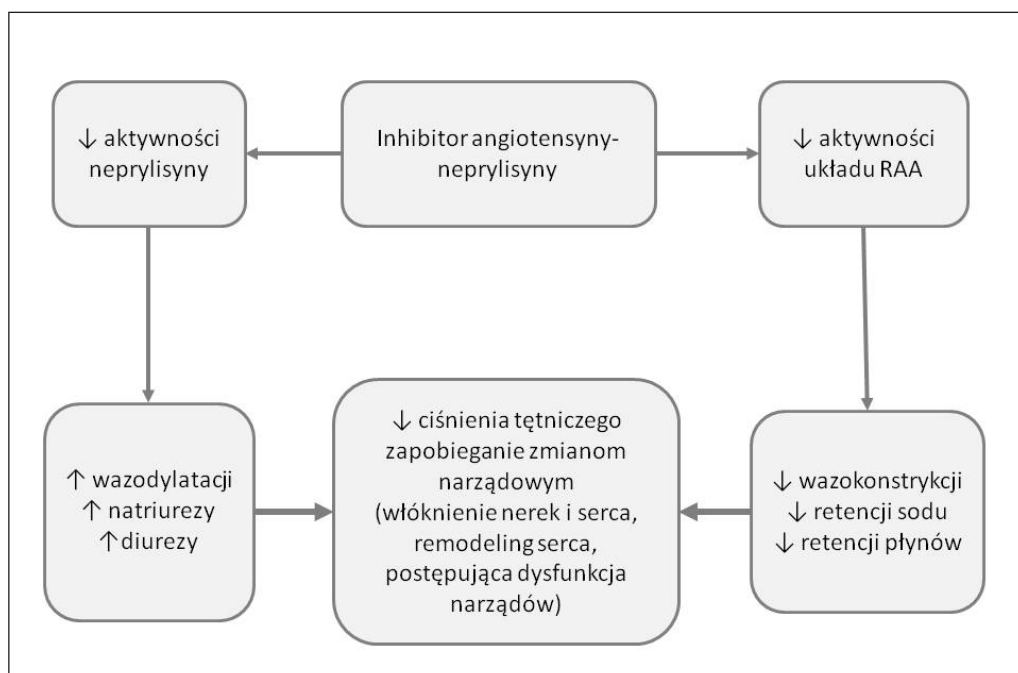
stwardnienia tętnic i przebudowy mięśnia serca z wysoką częstością nagłego zgonu sercowego), można postawić hipotezę, że inhibitory angiotensyny-neprylisyny (ARNi) także u pacjentów z PChN mogą skutecznie zmniejszać ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych i spowalniać progresję choroby nerek [1, 5].

**INHIBITOR ANGIOTENSYNY-NEPRYLISYNY
(ARNI)**

Sacubitril/Valsartan jest pierwszym w klasie preparatem inhibitora angiotensyny-neprylisyny (ARNi). Mechanizm jego działania wynika z synergistycznych efektów tworzących go molekuł – sakubitrilu zwiększającego stężenie peptydów natriuretycznych i walsartanu hamującego efekt angiotensyny II przez blokowanie receptora AT1 i zależne od angiotensyny II uwalnianie aldosteronu (Ryc. 1) [5, 7].

Neprylisyna (NEP – neutralna endopeptydaza) jest błonową metaloproteinazą zlokalizowaną przede wszystkim w rąbku szczołeczkowym cewek proksymalnych w nerkach, ale obecną także w mózgu, komórkach endotelium naczyniowego, mięśni gładkich, kardiomiocytów i neutrofilii. Jest ona głównym enzymem odpowiedzialnym za degradację wielu wazoaktywnych peptydów – peptydów natriuretycznych, angiotensyny, endoteliny 1, adrenomeduliny, opioidów oraz peptydu amyloidu β . Inaktywuje ona także wiele hormonów peptydowych, takich jak: glukagon, enkefaliny, substancja P, neurotensyna, oksytocyna i bradykinina [8].

Zahamowanie neprylisyny wywołuje wazodylatację oraz zwiększa natriurezę i diurezę, co jest efektem zmniejszonego rozpadu peptydów natriuretycznych, głównie



Ryc. 1. Mechanizm działania inhibitorów angiotensyny-neprylizyny.

przedsionkowego (ANP). ANP i urodylatyna (podtyp ANP produkowany w komórkach cewek dystalnych) regulują wydalanie sodu i wody przez nerki poprzez hamowanie ich reabsorpcji zależnej od angiotensyny II i aldosteronu oraz hamowanie hormonu antydiuretycznego. Natriurezie sprzyja też zależny od ANP rozkurcz tętniczki doprowadzającej i skurcz odprowadzającej i zwiększenie filtracji kłębuszkowej. Powodując relaksację komórek mezangium, ANP zwiększa powierzchnię filtracyjną kapilar kłębuszków nerkowych, a to sprzyja zwiększeniu diurezy. Oprócz regulacji wydalania sodu i wody, peptydy natriuretyczne (ANP i BNP), dzięki swoim antyoksydacyjnym, przeciwzapalnym, antyproliferacyjnym i antyfibrotycznym właściwościom zmniejszają proliferację komórek mięśni gładkich, migrację fibroblastów oraz przerost kardiomiocytów, co ogranicza hipertrofię i remodeling mięśnia sercowego oraz włóknienie miokardium i nerek. Wywołują one także efekt hemodynamiczny, między innymi obniżenie ciśnienia tętniczego, co zależy od hamowania uwalniania endoteliny, zwiększonej produkcji śródbłonkowego tlenu azotu oraz hamowania układu współczulnego. Przewlekłe hamowanie neprylizyny nie przekłada się jednak na istotne klinicznie obniżenie ciśnienia tętniczego, ponieważ upośledza też degradację angiotensyny II, a tym samym zwiększa aktywność układu RAA i układu współczulnego. Dlatego korzystne efekty działania w nerkach i układzie krążenia są znacznie lepsze, jeśli inhibitory neprylizyny zostaną połączone z inhibitorami układu renina-angiotensyna-aldosteron [8–10].

Podwójne inhibitory neprylizyny i ACE, znane także jako inhibitory wazopeptydazy, pomimo obiecujących efektów sercowo-nerkowych, związane były z dużą częstością obrzęku naczynioruchowego zależnego od zwiększonej aktywności bradykininy. Doprowadziło to do opracowania inhibitorów angiotensyny i neprylizyny, które łączą

korzystne działania ARB i NEPi, bez nadmiernego ryzyka obrzęku naczynioruchowego [2, 3, 10].

Renoprotekcyjny efekt inhibitorów neprylizyny w połączeniu z ARB (sacubitril/valsartan) wykazano dość jednoznacznie w badaniach eksperymentalnych na zwierzęcych modelach PChN. W porównaniu z samym valsartanem, sakubitril/valsartan powodował istotne zmniejszenie wskaźników stresu oksydacyjnego, stanu zapalnego i włóknienia. Dodatkowo obserwowano zmniejszenie syntezy endoteliny 1, zwiększone uwalnianie ANP i tlenu azotu z redukcją wazokonstrykcji i obniżeniem ciśnienia śród-kłębuszkowego, co korelowało z redukcją białkomoczu i lepszą kontrolą ciśnienia tętniczego. Towarzyszyło temu mniejsze nasilenie zmian histologicznych – szkliwienia kłębuszków, zaniku cewek i włóknienia śródmiąższu nerek, a klinicznie wolniejsza progresja PChN [11, 12].

INHIBITORY ANGIOTENSYNY-NEPRYLIZYNY W PCHN

Pomimo silnej rekomendacji towarzystw kardiologicznych (klasa IB w zaleceniach ESC i ACC-AHA), sakubitril/valsartan nie jest, póki co, powszechnie stosowany w codziennej praktyce klinicznej [6, 13, 14]. Stąd dane dotyczące korzyści i bezpieczeństwa leczenia ARNi pochodzą głównie z badań klinicznych u chorych z niewydolnością serca. Choć przewlekła choroba nerek często współistnieje z niewydolnością serca, to w zasadzie chorzy z istotnym upośledzeniem czynności nerek nie są włączani do badań kardiologicznych. Dlatego wnioski dotyczące efektów ARNi w przewlekłej chorobie nerek na podstawie tych badań należy wyciągać ostrożnie, tym bardziej, że korzystny efekt nerkowy może być wynikiem poprawy wydolności serca.

W badaniu PARAMOUNT (*Prospective comparison of ARNi with ARB on Management of HF with preserved ejection fraction Trial*) wykazano, że u pacjentów z niewydolnością serca z zachowaną funkcją skurczową lewej komory, sakubitryl/walsartan w porównaniu z walsartanem skuteczniej obniża stężenie NT-proBNP będącego markerem napięcia ściany lewej komory [15]. Około 40% w grupie interwencyjnej i kontrolnej miało eGFR <60 ml/min, ale z badania wyłączeni byli chorzy z eGFR <30 ml/min. Pomiedzy ramionami badania nie było istotnej różnicy w wystąpieniu nowej dysfunkcji nerek (2% vs. 5%) czy >50% redukcji eGFR (3% w obu grupach), jednak pogorszenie filtracji kłębuszkowej w grupie sacubitrilu/walsartanu było mniejsze (-1,6 ml/min vs. -5,2 ml/min, $p=0.007$).

PARADIGM-HF (*Prospective comparison of ARNi with ACEi to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in HF*) było największym, jak dotychczas, badaniem przeprowadzonym u pacjentów z niewydolnością serca z upośledzoną czynnością skurczową lewej komory [16]. Sakubitryl/walsartan okazał się, w porównaniu z enalaprem, bardziej skuteczny w redukcji ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (20%), hospitalizacji z powodu niewydolności serca (21%) i śmiertelności całkowitej (16%), co w istocie było podstawą silnej rekomendacji dla tego leku. W badaniu, oprócz kardiologicznych, oceniano też nerkowe punkty końcowe – czas do wystąpienia: $\geq 50\%$ obniżenia eGFR, obniżenia eGFR >30 ml/min do wartości <60 ml/min oraz wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek. PChN zdefiniowaną jako eGFR <60 ml/min (średnio 49 ± 8 ml/min) miało 33%, a mikro- lub makroalbuminurię (UACR $\geq 3,5$ mg/mmol) 24% pacjentów. Wykazano, że w porównaniu z enalaprem, sakubitryl/walsartan był skuteczniejszy w spowalnianiu ubytku filtracji kłębuszkowej (-1,61 ml/min/rok vs. -2,04 ml/min/rok, $p < 0.001$), szczególnie u chorych z cukrzycą. Istotnie rzadziej u chorych leczonych ARNi wystąpił złożony nerkowy punkt końcowy - $\geq 50\%$ ubytku filtracji kłębuszkowej, wystąpienie schyłkowej niewydolności nerek (HR 0,63; 95%CI: 0,42–0,95; $p=0,028$). Ten korzystny efekt spowalniania tempa ubytku filtracji kłębuszkowej i zmniejszenia częstości wystąpienia punktu końcowego był podobny u pacjentów z PChN oraz bez rozpoznanej wcześniej choroby nerek.

U pacjentów otrzymujących sakubitryl/walsartan istotnie częściej obserwowano zwiększenie utraty albumin z moczem, co generalnie oznaczało zmianę kategorii UACR z normo- do mikroalbuminurii. Jednakże u tych pacjentów, u których odnotowano $\geq 25\%$ wzrost UACR, było wolniejsze tempo utraty czynności nerek i mniejsze ryzyko wystąpienia złożonego nerkowego punktu końcowego (HR 0,28; 95%CI: 0,08–1,01), jeśli byli leczeni sakubitrylem/walsartanem, podczas gdy u chorych leczonych enalapremem zwiększenie UACR wiązało się z pogorszeniem czynności nerek i większym ryzykiem wystąpienia złożonego nerkowego punktu końcowego (HR 2,53; 95% CI: 1,09–5,84; $p=0,005$). Jest prawdopodobne, że ten szybki, ale umiarkowany wzrost utraty albumin z moczem u chorych leczonych sakubitrylem/walsartanem jest efektem zmian hemodynamicznych zależnych od wzrostu aktywności peptydów natriuretycz-

nych. Znaczenie tego zjawiska nie jest jasne, ponieważ pacjenci z niewydolnością serca mają typowo niewielką albuminurię, a w modelach zwierzęcych podawanie ARNi powodowało zmniejszenie białkomoczu.

Leczenie sacubitrylem/walsartanem u pacjentów z PChN i mikro- lub makroalbuminurią zmniejszało ryzyko wystąpienia kardiologicznych punktów końcowych, w tym zgonów sercowych i śmiertelności całkowitej (całkowita redukcja ryzyka 3,7 vs. 2,1 mniej pacjentów/100 pacjentolat) [16, 17].

Pierwszym badaniem oceniającym korzyści i bezpieczeństwo leczenia saubitrylem/walsartanem w porównaniu z irbesartanem u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek jest opublikowane niedawno UK-HARP-III (*United Kingdom Heart and Renal Protection-III*). Do badania włączono 414 chorych z relatywnie wysokim ryzykiem progresji PChN: eGFR ≥ 45 i <60 ml/min oraz UACR >20 mg/mmol oraz eGFR ≥ 20 ml/min i <45 ml/min niezależnie od kategorii UACR. Pierwszoplanowym celem była ocena wpływu sakubitrilu/walsartanu na czynność nerek wyrażoną przy użyciu mierzonego GFR (mGFR). Oceniano także wpływ ARNi na wielkość albuminurii, ciśnienie tętnicze oraz markery sercowe (NT-proBNP, troponinę I). Średni eGFR w badanej grupie wynosił 35,5 ml/min (<30 ml/min 38% chorych), 65% miało UACR ≥ 30 mg/mmol (mediana 54 mg/mmol). Badanie niestety nie potwierdziło obserwowanego w populacji pacjentów z niewydolnością serca spowolnienia progresji choroby nerek. Po 12 miesiącach mierzony GFR (mGFR) był w obu ramionach badania podobny (29,8 ml/min vs. 29,9 ml/min, $p=0,86$). W przeciwieństwie do badań z ARNi w populacji chorych z niewydolnością serca nie obserwowano także, nawet przejściowego, zwiększenia albuminurii. Po roku leczenia u pacjentów leczonych sakubitrylem/walsartanem stwierdzono nieistotne 9% zmniejszenie UACR, bez różnicy pomiędzy ramionami badania (16,3 vs. 17,9, $p=0,08$). W porównaniu z irbesartanem, sakubitryl/walsartan skuteczniej obniżał ciśnienie skurczowe (-5,4; 95%CI: -7,4 – -3,4; $p < 0,001$) i rozkurczowe (-2,1; 95% CI: -3,3 – -1,0; $p < 0,001$). Ma to istotne znaczenie, bowiem o ile nie jest pewne czy obniżenie ciśnienia tętniczego korzystnie wpływa na spowalnianie progresji PChN, to są mocne dowody, że zmniejsza ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych. Istotne jest też, że sakubitryl/walsartan skuteczniej od irbesartanu obniżał NT-proBNP (-18%, $p < 0,001$) będącego wskaźnikiem napięcia ściany lewej komory oraz troponiny I (-16%, $p < 0,01$), która jest markerem martwicy kardiomiocytów. Stanowi to przesłankę by sądzić, że ARNi mogą zmniejszać ryzyko śmiertelności i zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z zaawansowaną chorobą nerek, ale tego w HARP-III nie oceniano. Sakubitryl/walsartan był dobrze tolerowany, a częstość działań niepożądanych była w obu ramionach badania podobna [18, 19].

PODSUMOWANIE

Biorąc pod uwagę mechanizm działania, wyniki badań eksperymentalnych oraz badań klinicznych wskazujących, że ARNi może zmniejszać ryzyko zdarzeń sercowo-naczy-

niowych oraz spowalniać progresję choroby nerek, wydaje się on niemal idealnym kandydatem do testowania w tej obciążonej wysokim ryzykiem populacji. Brak wpływu sakubitrylu/walsartanu na ubytek filtracji kłębuszkowej czy zmniejszenie białkomoczu w badaniu HARP-III nie wyklucza jego korzystnego wpływu na progresję choroby nerek, bo może wynikać ze stosunkowo krótkiego czasu obserwacji i niewielkiej grupy badanej. Aby odpowiedzieć na pytanie, czy ARNi mogą przynosić podwójną korzyść u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek konieczne są dalsze badania [19].

PIŚMIENICTWO

1. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet* 2013;382:339-352
2. Mills J, Vardeny O. The role of neprilysin inhibitors in cardiovascular disease. *Curr Heart Fail Rep* 2015;12:389-394
3. Judge P, Haynes R, Landray MJ et al. Neprilysin inhibition in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:738-743
4. Ocaranza MP, Jalil JE. Protective role of the ACE2/Ang-(1 - 9) axis in cardiovascular remodeling. *Int J Hypertens* 2012;2012:1-12
5. Dargad RR, Prajapati MR, Dargad RR et al. Sacubitril/valsartan: a novel angiotensin-neprilysin inhibitor. *Ind Heart J* 2018;70S:S102-110
6. Ambrosy AP, Mentz RJ, Fiuzat M et al. The role of angiotensin receptor - neprilysin inhibitors in cardiovascular disease - existing evidence, knowledge gaps and future directions. *Europ J Heart Fail* 2018;20:963-972
7. Yandrapalli S, Khan MH, Rochlani Y et al. Sacubitril/valsartan in cardiovascular disease: evidence to date and place in therapy. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2018;12(8):217-231
8. Mangiafico S, Costello-Boerrgter LC, Andersen IA et al. Neutral endopeptidase inhibition and the natriuretic peptide system: an evolving strategy in cardiovascular therapeutics. *Eur Heart J* 2013;34:886-893
9. Wong PCY, Guo J, Zhang A. The renal and cardiovascular effects of natriuretic peptides. *Adv Physiol Educ* 2017;41:179-185
10. Malek V, Gaikwad AB. Neprilysin inhibitors: a new hope to halt the diabetic cardiovascular and renal complications? *Biomed Pharmacother* 2017;90:752-759
11. Jing W, Vaziri ND, Nunes A et al. LCZ696 (sacubitril/valsartan) ameliorates oxidative stress, inflammation, fibrosis and improves renal function beyond angiotensin receptor blockade in CKD. *Am J Transl Res* 2017;9(12):5473-5484
12. Ushijima K, Ando H, Arakawa Y et al. Prevention against renal damage in rats with subtotal nephrectomy by sacubitril/valsartan (LCZ 696), a dual acting angiotensin-neprilysin inhibitor *Pharma Res Per* 2017;5(4):e00336
13. Ponikowski P, Voors A.A., Anker S.D. et al.: 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;18:891-957
14. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the management of heart failure: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and Heart Failure Society of America. *Circulation* 2016;136:e137-e136
15. Solomon SD, Zile M, Pieske B et al. The angiotensin receptor neprilysin LCZ 696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380:1387-95
16. McMurray JJV, Packer M, Desai AS et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993-1004
17. Damman K, Gori M., Claggett B. et al.: Renal effects and associated outcomes during angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure. *JACC: Heart Fail* 2018; 6(6): 489 - 498
18. Haynes R., Judge P.K., Staplin N. et al.: Effects of sacubitril/valsartan versus irbesartan in patients with chronic kidney disease. *Circulation* 2018; 138: 1505 - 1514
19. James M., Manns B.: Neprilysin inhibition and effects on kidney function and surrogates of cardiovascular risk in chronic kidney disease. *Circulation* 2018; 138: 1515 - 1518

ORCID

Ewa Wojtaszek – 0000-0001-5970-8466

Konflikt interesów

Autorka deklaruje brak konfliktu interesów

AUTOR KORESPONDUJĄCY

Ewa Wojtaszek

Katedra i Klinika Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych
WUM w Warszawie

ul. Banacha 1a; 02 097 Warszawa

tel. +22 599-26-58; Fax. +22 599-16-58

e-mail: nefrologia@wum.edu.pl

Nadesłano: 28.08.2019

Zaakceptowano: 04.11.2019

PRACA POGLĄDOWA
REVIEW ARTICLE**BAKTERIURIA BEZOBJAWOWA U KOBIET W CIĄŻY****ASYMPTOMATIC BACTERIURIA IN PREGNANCY****Maria Kaszyńska, Monika Wieliczko**

KLINIKA NEFROLOGII, DIALIZOTERAPII I CHOROÓB WEWNĘTRZNYCH, WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY, WARSZAWA, POLSKA

ABSTRACT

Bacteriuria is a presence of bacteria in urine. It may remain asymptomatic or elicit acute, symptomatic urinary tract infection. In pregnancy, due to physiological changes in the woman organism it increases risk of serious infectious and obstetric complications and therefore requires a different approach than in general population.

KEY WORDS: bacteriuria, urinary tract infection, acute pyelonephritis

Wiad Lek 2019, 72, 11 cz. II, 2232-2234

WSTĘP

Bakteriurią określa się obecność bakterii w moczu, który w warunkach prawidłowych jest jałowy. W 1960 r. Kass wprowadził termin „znamienna bakteriuria”, oznaczający liczbę bakterii powyżej 10^2 CFU/ml, którego założeniem było różnicowanie zakażenia układu moczowego (ZUM) z kolonizacją próbki [1]. Obecnie za bakteriomocz znamieny uznaje się liczbę:

- $>10^3$ CFU/ml u kobiet z objawami zapalenia pęcherza moczowego,
- $>10^4$ CFU/ml u kobiet z objawami ostrego odmiedniczkowego zapalenia nerek (OOZN),
- $>10^5$ CFU/ml w powikłanym ZUM u kobiet,
- $>10^2$ CFU/ml u mężczyzn.

Powikłanym ZUM określa się: każde zakażenie u mężczyzny, zakażenie u kobiety z czynnościowym bądź anatomicznym utrudnieniem odpływu moczu lub z upośledzeniem mechanizmów obronnych organizmu (miejscowych i ogólnoustrojowych) oraz zakażenia szpitalne bakteriami z wieloopornością na antybiotyki. Obecność patogenów w moczu może przebiegać bezobjawowo, wówczas mówimy o bakteriomoczu bezobjawowym (zazwyczaj nie wymagającym leczenia) lub z szeregiem objawów różnych w zależności od lokalizacji stanu zapalnego. W zapaleniu pęcherza moczowego są to: dyzuria, ból w okolicy nadłonowej, częstomocz, naglące parcie na mocz. W OOZN obserwujemy przede wszystkim gorączkę, dreszcze, ból w okolicy lędźwiowej, nudności, wymioty, a w badaniu przedmiotowym – dodatni objaw Goldflama (ból przy wstrząsaniu okolicy lędźwiowej). Objawy dyzuryczne obserwuje się jedynie u części pacjentów.

Obecność bakterii w moczu u kobiety ciężarnej stanowi sytuację szczególną. Chociaż zdarza się ona z podobną częstością, jak populacji ogólnej (około 2–10%), wymaga odrębnego postępowania. Szacuje się, że około 30–40%

kobiet z bezobjawową bakteriurią, bez leczenia rozwinięte objawowe zakażenie [2]. Dzieje się tak ze względu na szereg zmian zachodzących w układzie moczowym pacjentki.

ZMIANY W USTROJU KOBIETY CIĘŻARNEJ SPRZYJAJĄCE ZUM

Przede wszystkim pod wpływem działania hormonów (głównie progesteronu i relaksyny) obniża się napięcie mięśni gładkich i spowalnia perystaltykę moczowodów, powodując ich poszerzenie a w efekcie zastój moczu, któremu często towarzyszy refluks pęcherzowo-moczowodowy [3]. Jednocześnie, powiększająca się macica uciska na moczowody, głównie na poziomie miednicy. Sprzyja to rozwojowi zakażenia i translokacji bakterii do wyższych pięter układu moczowego. Już od 10. tygodnia ciąży może być widoczne w USG poszerzenie układu kielichowo-miedniczkowego. Występuje ono u około 90% pacjentek, znacznie częściej po stronie prawej, gdzie moczowód krzyżuje się z naczyniami biodrowymi i jajnikowymi pod ostrym kątem [3]. U części ciężarnych dodatkowym czynnikiem sprzyjającym wzrostowi bakterii może być obecność glukozy w moczu (zwykle fizjologiczna glukozuria, czasem cukrzyca ciężarnych). Ze względu na opisane zmiany, u kobiet w ciąży każde ZUM traktujemy jako zakażenie powikłane.

Należy pamiętać, że część objawów infekcji jest identycznych z objawami typowymi dla ciąży fizjologicznej (np. częstomocz, bóle w podbrzuszu, parcia naglące, nudności), co usypia czujność nie tylko lekarza, ale i pacjentki.

CZYNNIKI RYZYKA WYSTĄPIENIA BAKTERIURII BEZOBJAWOWEJ I ZUM W CIĄŻY

Należy do nich przede wszystkim sama ciąża, wszelkie zmiany strukturalne i przeszkody w układzie moczowym,

Tabela 1. Antybiotykoterapia w bezobjawowej bakteriurii i ZUM u ciężarnych

Antybiotyk	Dawka	Czas terapii	Uwagi
Amoksycylina	3x500 mg lub 2x875 mg	5-7 dni	
Amoksycylina z klawulanianem	3x625 mg lub 2x1000 mg	5-7 dni	Opisywano przypadki martwiczego zapalenia jelit u noworodków matek stosujących kwas klawulanowy w ciąży
Cefaleksyna	4x500 mg	5-7 dni	
Furazydyna	4 x 100 mg I. dnia, potem 3 x 100 mg	7 dni	Z wyjątkiem I trymestru, ostrożnie w III trymestrze, ze względu na ryzyko niedokrwistości hemolitycznej u dziecka; nieskuteczna w OON
Nitrofurantoina	2x100 mg	7-10 dni	Nie osiąga stężenia terapeutycznego w nerkach, nie należy stosować w przypadku podejrzenia OON
Fosfomycyna	3g jednorazowo		
Trymetoprym-sulfametoksazol	2x960 mg	3 dni	Nie stosować w I trymestrze i blisko terminu porodu

poza tym ZUM w wywiadach, niski status socjoekonomiczny, współistniejąca cukrzyca, zaburzenia odporności i leczenie immunosupresyjne, pęcherz neurogeny i anemia sierpowatokrwinkowa.

PATOGENY

Wśród patogenów najczęstszymi, podobnie jak w populacji ogólnej, są pałeczki Gram-ujemne: *Escherichia coli* (70–95% przypadków), rzadziej pałeczki z rodziny *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Pseudomonas*. Wśród bakterii Gram-dodatnich główną rolę odgrywają Streptokoki z grupy B (GBS – *Group B Streptococci*), w tym *Streptococcus agalactiae*. Zakażenie tym patogenem rozpoznaje się już przy liczbie $>10^2$ CFU/ml i traktuje jako wyraz istotnej kolonizacji dróg rodnych. Należy też pamiętać o możliwości zakażenia drobnoustrojami niewykrywalnymi standardowymi metodami, takimi jak *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, wirusy HSV, częstymi u pacjentek aktywnych seksualnie.

POWIKŁANIA

U kobiet w ciąży bakteriomocz bezobjawowy zwiększa ryzyko rozwoju ZUM, w tym przede wszystkim OON i jego powikłań w postaci ropni nerek, sepsy i wstrząsu septycznego oraz zakażenia płynu owodniowego. Szacuje się, że u około 15–20% ciężarnych z OON dochodzi do bakteriemii [4]. Wystąpienie ZUM u ciężarnej wiąże się także ze zwiększonym ryzykiem stanu przedrzucawkowego, porodu przedwczesnego, niskiej masy urodzeniowej noworodka oraz zwiększenia śmiertelności okołoporodowej noworodków [5-7].

BADANIA PRZESIEWOWE

Z powodów wymienionych w niniejszej pracy wszystkie ciężarne powinny mieć wykonane badanie bakteriologiczne moczu w kierunku bakteriurii bezobjawowej albo podczas pierwszej wizyty ginekologicznej, albo między 12. a 1. tygodniem ciąży.

LECZENIE

Stwierdzenie znamiennej bakteriurii u kobiety w ciąży obliguje lekarza do włączenia leczenia, bez względu na obecność objawów. Metaanaliza 14 badań obejmujących łącznie ponad 2 000 ciężarnych z bezobjawową bakteriurią wykazała zdecydowanie mniej powikłań położniczych w grupie stosującej antybiotyk w porównaniu z grupą, gdzie zastosowano placebo lub nie stosowano leczenia [2].

Dobór antybiotyku powinien uwzględnić wrażliwość drobnoustroju oraz bezpieczeństwo matki i płodu. Wśród powszechnie stosowanych antybiotyków za bezpieczne (kategoria B) uznaje się: β -laktamy (penicylinę, amoksycylinę, amoksycylinę z kwasem klawulanowym, cefalosporyny, aztreonam), nitrofurantoinę, furazydynę (poza pierwszym trymestrem), fosfomycynę oraz – jedynie w drugim trymestrze – trymetoprym z sulfametoksazolem (Tab. 1) [8–10]. W przypadku infekcji bakteriami z rodziny *Enterobacteriaceae* wytwarzającymi β -laktamazę o szerszym spektrum (ESBL+) powinno się zastosować meropenem, ertapenem lub doripenem (imipenem z cilastatyną w badaniach na zwierzętach wykazywał negatywny wpływ na płód). Przeciwwskazane jest stosowanie tetracyklin i fluorochinolonów ze względu na ich działanie teratogenne przez cały okres ciąży.

Bezobjawową bakteriurię leczymy jak zapalenie pęcherza moczowego, od 3 do 7 dni, wyjątek stanowi leczenie nitrofurantoiną, które należy stosować 10 dni [10].

Po około 1–2 tygodniach od zakończenia leczenia oraz przynajmniej raz w każdym trymestrze zaleca się wykonanie kontrolnego posiewu moczu w celu wykrycia zakażenia nawrotowego, które występuje w około 1/3 przypadków. Jeśli w kontrolnym posiewie uzyskano wzrost ponownie tego samego patogenu, zaleca się (oczywiście z uwzględnieniem antybiogramu) leczenie w pierwszej kolejności tym samym antybiotykiem, ale przez dłuższy czas, np. 7 dni, zamiast 3-dniowej terapii).

Stwierdzenie obecności w moczu *Streptococcus agalactiae* jest jednoznaczne ze stwierdzeniem nosicielstwa tej bakterii w drogach rodnych i zwalnia z konieczności wykonania (rutynowo zalecanego w Polsce) posiewu

z szyjki macicy i kanału odbytu w kierunku tego patogenu w 35–37 tygodniu ciąży. Streptokoki z grupy B kolonizują układ pokarmowy oraz rozrodczy około 15–40% ciężarnych [11]. Są one przyczyną ciężkich infekcji u matki (zakażenie wewnątrzrodniowe, poporodowe zakażenie endometrium) i u noworodków (zapalenie płuc, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, sepsa) [11–13]. Dlatego u wszystkich ciężarnych przed porodem wykonuje się badania przesiewowe w kierunku GBS. U nosicielek podaje się w trakcie porodu antybiotyki, najczęściej amoksycylinę, penicylinę, cefaleksynę, a w przypadku nadwrażliwości na wymienione leki – klindamycynę [14, 15].

PODSUMOWANIE

Obecność bakterii w ilości znamiennej w moczu kobiety ciężarnej wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju pełnoobjawowego ZUM i wtórnych do niego powikłań infekcyjnych oraz powikłań położniczych, takich jak: poród przedwczesny, niska masa urodzeniowa noworodka czy stan przedrzucawkowy. Z tego powodu, w każdym przypadku konieczne jest wdrożenie leczenia, bez względu na obecność objawów ZUM.

PIŚMIENICTWO

1. Kass EH. Bacteriuria and pyelonephritis of pregnancy. Arch Intern Med. 1960;105(2):194–198.
2. Smaill FM, Vazquez J. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2015; CD000490.
3. Cheung KL, Lafayette RA. Renal physiology of pregnancy. Adv Chronic Kidney Dis. 2013;20(3):209–214.
4. Matuszkiewicz-Rowińska J, Małyszko J, Wieliczko M. Urinary tract infections in pregnancy: old and new unresolved diagnostic and therapeutic problems. Arch Med Sci 2015;11,1:67–77.
5. Yan L, Jin Y, Hang H, Yan B. The association between urinary tract infection during pregnancy and preeclampsia: A meta-analysis. Medicine (Baltimore) 2018;97(36):e12192.
6. Mittendorf R, Williams MA, Kass EH. Prevention of preterm delivery and low birth weight associated with asymptomatic bacteriuria. Clin Infect Dis 1992;14:927.
7. Naeye RL. Causes of the excessive rates of perinatal mortality and prematurity in pregnancies complicated by maternal urinary tract infections. N Engl J Med 1979;300:819.
8. Vercaigne LM, Zhanel GG. Recommended treatment for urinary tract infection in pregnancy. Ann Pharmacother 1994;28:248.
9. Vazquez J., Abalos E. Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2011; CD002256.
10. Widmer M, Lopez I, Gülmezoglu AM, Mignini L, Roganti A. Duration of treatment for asymptomatic bacteriuria during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2015; CD000491.
11. Regan JA, Klebanoff MA, Nugent RP. The epidemiology of group B streptococcal colonization in pregnancy. Vaginal Infections and Prematurity Study Group. Obstet Gynecol. 1991;77(4):604.
12. Nanduri SA, Petit S, Smelser C, et al. Epidemiology of invasive early-onset and late-onset group B Streptococcal disease in the United States, 2006 to 2015: Multistate Laboratory and Population-Based Surveillance. JAMA Pediatr 2019;173:224.
13. Cape A, Tuomala RE, Taylor C, Puopolo KM. Peripartum bacteremia in the era of group B streptococcus prophylaxis. Obstet Gynecol 2013;121:812.
14. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice. ACOG Committee Opinion No. 485: Prevention of early-onset group B streptococcal disease in newborns. Obstet Gynecol 2011;117:1019.

ORCID

Maria Kaszyńska – 0000-0002-2958-3663

Monika Wieliczko – 0000-0002-6172-0218

Konflikt interesów

Autorzy deklaruje brak konfliktu interesów

AUTOR KORESPONDUJĄCY

Monika Wieliczko

Katedra i Klinika Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych
WUM w Warszawie

ul. Banacha 1a; 02 097 Warszawa

tel. +22 599-26-58; Fax. +22 599-16-58

e-mail: nefrologia@wum.edu.pl

Nadesłano: 28.08.2019

Zaakceptowano: 04.11.2019

PRACA POGLĄDOWA
REVIEW ARTICLE**CZĘSTE BŁĘDY W POSTĘPOWANIU W ZAKAŻENIACH UKŁADU MOCZOWEGO****COMMON ERRORS IN MANAGEMENT OF URINARY TRACT INFECTIONS****Inga Chomicka, Monika Wieliczko**

KATEDRA I KLINIKA NEFROLOGII, DIALIZOTERAPII I CHOROÓB WEWNĘTRZNYCH WUM, WARSZAWA, POLSKA

ABSTRACT

Urinary tract infections seems to be simple diseases. However, inappropriate diagnostic and therapeutic procedures may lead to serious complications such as systemic infection, while on the other hand contribute to increasing antimicrobial resistance of uropathogens which is a growing threat to global public health. Due to more frequent occurrence of multidrug resistance bacteria, popularization of guidelines and correct schemes among doctors of all specialities. In the following article the commonest errors made by doctors in their clinical practice that seem to cause a lot of problems are shortly reviewed.

KEY WORDS: Urinary tract infections, asymptomatic bacteriuria, antibiotic resistance

Wiad Lek 2019, 72, 11 cz. II, 2235-2238

WSTĘP

Zakażenie układu moczowego (ZUM) jest powszechnie występującym problemem, z którym spotyka się każdy lekarz, niezależnie od wybranej specjalizacji. Stanowi około 10–20% zakażeń pozaszpitalnych oraz około 40% zakażeń szpitalnych. Szacuje się, że ZUM jest przyczyną blisko 140 konsultacji w gabinecie lekarza rodzinnego i 100 000 hospitalizacji w ciągu roku [1, 2]. Znacznie częściej problem dotyka kobiet niż mężczyzn, co wynika m.in. z różnic anatomicznych. Z wiekiem różnica ta maleje, jednak wciąż utrzymuje się większa zachorowalność wśród kobiet [3, 4].

Mimo rozpowszechnienia choroby oraz wydawanych wytycznych dotyczących postępowania, ZUM wciąż sprawia trudności diagnostyczne i terapeutyczne. W niniejszym artykule będziemy odnosić się do najnowszych wytycznych *European Association of Urology* z 2018r. [5]. Zgodnie z raportem amerykańskiego Centrum Kontroli Chorób i Prewencji (CDC – *Center for Disease Control and Prevention*) z 2014 r., antybiotykoterapia ZUM w ramach leczenia szpitalnego jest niepotrzebna w około 39% [6]. Działanie takie, jak dobrze wiadomo, prowadzi do narastania oporności na antybiotyki wśród uropatogenów [7]. Realnym zagrożeniem stały się bakterie z rodziny *Enterobacteriaceae* wytwarzające β -lakta-mazy o rozszerzonym spektrum działania (*Escherichia coli* czy *Klebsiella pneumoniae*), *E. coli* oporne na fluorochinolony, a nawet *K. pneumoniae* oporne na karbapenemy [8].

Można zadać sobie pytanie, co jest przyczyną niewłaściwego stosowania antybiotyków w leczeniu zakażenia układu moczowego? W Szwajcarii już dawno wykonano

badanie, gdzie jako główną przyczynę wskazano nieprawidłową interpretację badań laboratoryjnych. W dalszej kolejności wymieniane są brak cierpliwości, nadmierna ostrożność wywoływana strachem przed komplikacjami, małe doświadczenie kliniczne oraz nadmierna presja ze strony pacjentów i brak czasu na rozważne podjęcie decyzji [9]. Wydaje się, że dzisiaj problemy są podobne.

NIEPRAWIDŁOWA DIAGNOSTYKA I INTERPRETACJA WYNIKÓW BADAŃ

Rozpoznanie ZUM powinno się opierać głównie na obrazie klinicznym, przy wykorzystaniu badań laboratoryjnych [10]. Zmętnienie moczu oraz jego cuchnący zapach nie są wystarczające do włączenia antybiotykoterapii. Dotyczy to również chorych z założonymi cewnikami do pęcherza moczowego czy z utrudnionym odpływem moczu. Cuchnący zapach może być spowodowany różnymi przyczynami, jak np.: nieprawidłowy stan nawodnienia, podwyższone stężenie mocznika w moczu, zaburzenia metaboliczne czy wręcz spożywanie niektórych pokarmów [11–13]. Podstawowym badaniem w diagnostyce ZUM jest posiew moczu, a badaniem pomocniczym jest badanie ogólne moczu, w którym zwracamy uwagę na obecność leukocytów, azotynów i esterazy leukocytów. Pamiętajmy jednak, że stwierdzenie odchylenia w badaniu ogólnym moczu u osoby z dodatnim posiewem bez objawów nie jest wskazaniem do rozpoczęcia antybiotykoterapii. Leukocyty w moczu mogą również występować w innych sytuacjach, takich jak:

kamica nerkowa, choroby przenoszone drogą płciową czy w obecności cewnika w pęcherzu moczowym. Szacuje się, że bezobjawowy ropomocz lub bakteriuria są przyczyną około 47% niepotrzebnej antybiotykoterapii [13, 14].

NIEUZASADNIONA ANTYBIOTYKOTERAPIA BEZOBJAWOWEGO BAKTERIOMOCZU

Najwięcej problemów w postępowaniu klinicznym zdaje się stwarzać bezobjawowa bakteriuria. Jest to problem powszechny, dotyczący do 5% młodych kobiet, 2–9,5% kobiet w ciąży, 9–27% kobiet z cukrzycą typu 2, 25–50% starszych kobiet w Domach Opieki, 28% pacjentów hemodializowanych, 9–23% pacjentów z krótkookresowym cewnikiem w drogach moczowych oraz 50–100% pacjentów posiadających długoterminowo cewnik w drogach moczowych [15]. Szacuje się, że nawet 20–80% pacjentów z bezobjawową bakteriurią jest nieprawidłowo leczona antybiotykami [16].

Zgodnie z najnowszymi rekomendacjami, zalecane jest leczenie bezobjawowej bakteriurii w dwóch sytuacjach: u kobiet w ciąży oraz u pacjentów, u których planowany jest zabieg urologiczny [1, 5]. W pozostałych przypadkach nie stwierdzono korzyści z antybiotykoterapii. Ponadto w badaniach u kobiet z nieleczoną bezobjawową bakteriurią i przewlekłą chorobą nerek nie obserwowano dalszego uszkodzenia nerek ani szybszego rozwoju nadciśnienia tętniczego [17, 18].

Powyższe postępowanie dotyczy również osób z bezobjawową bakteriurią, u których w posiewie moczu stwierdzono bakterie wielolekooporne. Antybiotykoterapia w tej sytuacji nie przynosi korzyści klinicznych, natomiast sprzyja dalszemu rozwojowi lekooporności. Ponadto wiadomo nawet, że bezobjawowa bakteriuria chroni pacjentów przed objawowym ZUM związanym z infekcjami bakteryjnymi [5].

BEZBOBJAWOWY BAKTERIOMOCZ W SZCZEGÓLNYCH GRUPACH PACJENTÓW

PACJENCI Z CUKRZYCĄ

Powszechnie wiadomo, że cukrzyca jest czynnikiem ryzyka występowania zakażeń układu moczowego. Ponadto pacjenci z cukrzycą są bardziej narażeni na powikłania ZUM [19]. Jednak leczenie bezobjawowej bakteriurii nie zmniejsza częstości ZUM, śmiertelności, progresji powikłań cukrzycy ani liczby hospitalizacji z powodu ZUM i z innych przyczyn [20, 21]. Trzeba także nadmienić, że leczenie pacjentów z cukrzycą niesie ze sobą 5-krotnie większe ryzyko działań niepożądanych antybiotykoterapii niż leczenie pacjentów bez cukrzycy [17].

PACJENCI STARSZY

Grupa pacjentów starszych przysparza chyba najwięcej trudności diagnostyczno-terapeutycznych. Obserwujemy u nich trudności w prawidłowym pobraniu próbki moczu do badania, utrzymaniu właściwej higieny intymnej oraz

problemy z nietrzymaniem moczu. Zebranie wywiadów bywa również utrudnione przez zaburzenia poznawcze i różnie nasiloną demencję. Pacjenci w domach opieki często mają założone na stałe cewniki do pęcherza moczowego, co utrudnia stwierdzenie obecności objawów dyzurycznych. Częstym utrudnieniem jest niewystępowanie tych objawów, a pojawienie się ich ekwiwalentów w postaci częstomoczu, nietrzymania moczu lub bólu w podbrzuszu. Istnieją doniesienia, że nagle występujące zaburzenia neurologiczne lub psychiczne u osób starszych, mogą wynikać z zakażenia układu moczowego. W takich sytuacjach w pierwszej kolejności powinno się wykluczyć wszystkie możliwe przyczyny ostrych stanów neurologicznych. W tym czasie należy obserwować chorego bez włączania antybiotykoterapii, jeśli to możliwe [13, 22–24]. W badaniach przeprowadzonych na rezydentach domów opieki nie stwierdzono korzyści z leczenia bezobjawowej bakteriurii, natomiast stwierdzano zwiększone ryzyko działań niepożądanych antybiotykoterapii oraz wzrost lekooporności uropatogenów [5, 15].

PACJENCI Z ZAŁOŻONYM CEWNIKIEM DO PĘCHERZA MOCZOWEGO

Trudności diagnostyczne w tej grupie sprawia kolonizacja dróg moczowych przez liczne szczepy bakteryjne, do czego może dochodzić nawet w czasie dwóch tygodni od założenia cewnika [25]. Antybiotykoterapię wdrażamy jedynie w sytuacji, gdy bakteriurii i leukocyturii towarzyszą objawy infekcji (gorączka, leukocytoza, ból nadłonowy) [13, 15]. Podobnie powinniśmy postępować w sytuacji bezobjawowej kandydurii. Nie stwierdzono istotnych korzyści z leczenia przeciwgrzybiczego, wyjątki stanowią pacjenci po transplantacjach, na terapii immunosupresyjnej i glikokortykosteroidami [26].

PACJENCI Z DYSFUNKCJĄ DOLNEGO ODCINKA DRÓG MOCZOWYCH

Osoby z dysfunkcją dolnego odcinka dróg moczowych (np.: pacjenci ze stwardnieniem rozsianym, pęcherzem neurogennym czy po urazie rdzenia kręgowego) należą do grupy chorych, u których bardzo często obserwowana jest kolonizacja dróg moczowych [5, 27]. Niestety odróżnienie bezobjawowej bakteriurii od zakażenia układu moczowego bywa bardzo trudne, ponieważ objawy dysfunkcji pęcherza moczowego, takie jak: parcia nagłące, częstomocz, nietrzymanie moczu czy nykturia, są również obserwowane w ZUM. Podczas badania należy zwrócić uwagę na objawy typowe dla zakażenia, jak: gorączka, bóle w podbrzuszu czy okolicy lędźwiowej, ale również na objawy mniej typowe tzn. wzrost spastyczności, progresja choroby jak i pogorszenie objawów dysfunkcji, które mogą pojawić się w każdej infekcji, w tym ZUM – w takim przypadku, po wykluczeniu innych przyczyn niepokojących objawów, można podjąć antybiotykoterapię. W badaniach nie stwierdzono korzyści z leczenia antybiotykami w przypadku bezobjawowej bakteriurii. [5, 15, 27]

PACJENCI PO PRZESZCZEPIENIU NERKI

Pacjenci transplantologiczni, poddawani leczeniu immunosupresyjnemu są w grupie zwiększonego ryzyka zakażeń i ich cięższego przebiegu. Jednak w badaniach nad grupą chorych po przeszczepieniu nerki nie wykazano korzyści z leczenia bezobjawowej bakteriurii. U pacjentów, u których nie stosowano antybiotykoterapii nie obserwowano częstszej utraty przeszczepu lub pogorszenia jego funkcji podczas 24-miesięcznej obserwacji [28, 29].

BŁĘDY W POSTĘPOWANIU W PRZYPADKACH NIEPOWIKŁANEGO ZUM

Pierwszorazowy epizod ZUM u kobiet można rozpoznać bez wykonywania badania ogólnego moczu i posiewu moczu. Jednak w przypadku kolejnych epizodów należy wykonać posiew moczu i prowadzić antybiotykoterapię zgodną z antybiogramem. U kobiet z nawracającymi niepowikłanymi ZUM trzeba zwrócić uwagę na obecność czynników ryzyka nawrotów (aktywność seksualna, środki plemnikobójcze). W diagnostyce różnicowej powinniśmy uwzględnić także choroby przenoszone drogą płciową, które dają podobne objawy kliniczne. Szacuje się, że około 10–50% kobiet ma błędnie rozpoznany ZUM zamiast choroby przenoszonej drogą płciową [30, 31].

Antybiotykoterapia w leczeniu pierwszorazowego epizodu oraz nawrotów jest podobna. Nie rekomenduje się fluorochinolonów w leczeniu empirycznym, mimo to jest to najczęściej niepotrzebnie stosowany lek wśród lekarzy rodzinnych i internistów [1, 32]. Należy również zwrócić uwagę na odpowiedni czas leczenia, aby mimo uzyskania poprawy klinicznej, nie odstawić zbyt wcześnie antybiotykoterapii np. po 1 dobie (z wyjątkiem fosfomicyny).

LECZENIE OBJAWOWE BEZ ELIMINACJI PRZYCZYNY

W poprzednim akapicie wspomniane zostały czynniki ryzyka nawrotów ZUM, na które należy zwracać uwagę głównie młodszym pacjentkom. W starszej grupie kobiet wśród czynników predysponujących do nawrotów ZUM wymienia się nietrzymanie moczu, nawracające ZUM w przeszłości, zanikowe zapalenie pochwy wynikające z niedoboru estrogenów, a u wszystkich chorych zastój w drogach moczowych i zaleganie moczu po mikcji [5, 33]. Poza antybiotykoterapią, ważne jest uświadomienie pacjentom konieczności działania profilaktycznego. Skuteczna może być profilaktyczna immunizacja (to jedyne działanie, uznane za skuteczne przez zalecenia urologiczne) [34]. Kobietom zaleca się dopochwową suplementację hormonów, można rozważyć również stosowanie probiotyków zawierających *Lactobacillus* spp. [5, 34]. W najnowszych wytycznych poddano wątpliwości powszechnie stosowanie preparatów żurawinowych, jednak zakwaszanie moczu pozostaje ważnym elementem profilaktyki [5, 35, 36]. W przypadku zidentyfikowania patologii w układzie moczowym lub nietrzymania moczu, po zakończonej antybiotykoterapii wskazane jest dalsze leczenie w poradni

urologicznej bądź ginekologiczno-urologicznej. Podobne postępowanie dotyczy mężczyzn z powikłanym zakażeniem układu moczowego, gdzie chorzy po wyleczonym ZUM wymagają leczenia urologicznego [5].

PODSUMOWANIE

Leczenie bezobjawowej bakteriurii jest działaniem szkodliwym, promującym rozwój flory opornej na antybiotyki. Wyjątki dotyczą kobiet w ciąży i osób przed planowanymi zabiegami urologicznymi. U każdego chorego z nawrotnym ZUM wskazana jest diagnostyka obrazowa wykluczająca patologię w układzie moczowym.

PIŚMIENNICTWO

- Holecki M, Duława J, Hryniewicz W et al. Rekomendacje diagnostyki, terapii i profilaktyki zakażeń układu moczowego u dorosłych. NPOA2015. www.antybiotyki.edu.pl/pdf/uklmoczowyinternet.pdf
- Bujanowska-Fedak MM, Sapilak BJ, Steciwko A, Epidemiologia schorzeń i struktura zachorowań w praktyce lekarza rodzinnego. *Fam Med Prim Care Rev* 2011;13(2):135-139.
- Stamm WE, Norby SR, Urinary tract infections: disease panorama and challenges *J Infect Dis* 2001;183 Suppl 1:1-4.
- Matthews SJ, Lancaster JW. Urinary tract infections in the elderly population. *Am J Geriatr Pharmacother* 2011;9(5):286-309.
- Bonkat G, Pickard R, Bartoletti R et al. EAU Guidelines on Urological Infections 2018, <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/>
- Fridkin S, Baggs J, Fagan R et al. Vital signs: improving antibiotic use among hospitalized patients. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2014;63(9):194-200.
- Schito GC, Naber KG, Botto H et al. The ARES study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2009;34(5):407-413.
- WHO. Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014. <http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillance-report/en/>
- Eyer MM, Lang M, Aujesky D et al. Overtreatment of asymptomatic bacteriuria: a qualitative study. *J Hosp Infect* 2016;93(3):297-303.
- Hryniewicz W, Pawlik K, Deptuła A et al. Rekomendacje diagnostyki laboratoryjnej zakażeń 1. Zakażenia układu moczowego. NPOA 2017. www.antybiotyki.edu.pl/pdf/rekuklmoczowy200317.pdf
- Foley A, French L. Urine clarity inaccurate to rule out urinary tract infection in women. *J Am Board Fam Med*. 2011;24(4): 474-475.
- Nicolle LE. Urinary tract infections in long-term care facilities. SHEA Long Term Care Committee. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001;22(3):167-175.
- Schulz L, Hoffman RJ, Pothof J, Fox B. Top Ten Myths Regarding the Diagnosis and Treatment of Urinary Tract Infections. *J Emerg Med* 2016;51(1):25-30.
- Bent S, Saint S. The optimal use of diagnostic testing in women with acute uncomplicated cystitis. *Am J Med*. 2002;113(Suppl1A):20S-8.
- Nicolle LE, Bradley S, Colgan R et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Asymptomatic Bacteriuria in Adults. *Clin Infect Dis*. 2005;40(5):643-654.
- Trautner BW. Asymptomatic bacteriuria: when the treatment is worse than the disease. *Nat Rev Urol* 2012;9(2): 85-93.

17. Trencer J. Asymptomatic bacteriuria – a long term study. *Scand Jour Urol Nephrol* 1988; 22(1): 31-34.
18. Bengtsson C, Bengtsson U, Björkelund C et al. Bacteriuria in a population sample of women: 24-year follow-up study. Results from the prospective population – based study of women in Gottenburg, Sweden. *Scand J Urol Nephrol* 1998;32(4):284-289.
19. Stapleton A. Urinary tract infection in patients with diabetes. *Am J Med.* 2002 Jul 8; 113 SupplA:805-845.
20. Harding GLM, Zhanel GG, Nicolle LE et al. Antimicrobial treatment in diabetic woman with asymptomatic bacteriuria. Manitoba Diabetes Urinary Tract Infection Study Group. *N Engl J Med.* 2002;347(20):1576-83.
21. Geerlings SE, Stolk RP, Camps MJL et al. Consequences of asymptomatic bacteriuria in women with diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2001;161(11):1421-7.
22. Beveridge LA, Davey PG, Philips G et al. Optimal Management of urinary tract infections in older people. *Clin Interv Aging* 2011;6:173-180.
23. Nicolle LE. Asymptomatic bacteriuria in institutionalized elderly people: evidence and practice. *CMAJ* 2000;163(3):285-286.
24. Stone ND, Ashraf MS, Calder J et al. Surveillance definitions of infection in long-term care facilities: revisiting the McGeer criteria. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012;33(10):965-77.
25. Stark RP, Maki DG. Bacteriuria in the catheterized patient. What quantitative level of bacteriuria is relevant? *N Eng J Med.* 1984;311(9):560-4.
26. Kauffman CA, Vazquez JA, Sobel JD et al. Prospective multicenter surveillance study of funguria hospitalized patients. The National Institute for Allergy and Infectious Diseases (NIAID) Mycoses Study Group. *Clin Infect Dis* 2000;30(1):14-8.
27. Nicolle LE. Urinary tract infections in patients with spinal injuries. *Curr Infect Dis Rep.* 2014;16(1):390.
28. Oriquen J, Lopez-Medrano F, Polanco N et al. Should Asymptomatic Bacteriuria Be Systematically Treated in Kidney Transplant Recipients? Result From a Randomized Controlled Trial. *Am J Transplant* 2016;16(10):2943-2953.
29. Moradi M, Abbasi M, Moradi A. Effect of antibiotic therapy on asymptomatic bacteriuria in kidney transplant recipients. *Urol J* 2005;2(1):32-5.
30. Huppert JS, Biro F, Lan D et al. Urinary symptoms in adolescent females: STI or UTI? *J Adolesc Health* 2007;40(5):418-424.
31. Tomas ME, Getman D, Donskey CJ et al. Overdiagnosis of Urinary Tract Infection and Underdiagnosis of Sexually Transmitted Infection in Adult Women Presenting to an Emergency Department. *J Clin Microbiol* 2015;53(8):2686-92.
32. Zweigner J., Meyer E., Gastmeier P. Schwab F.: Rate of antibiotic prescriptions in German outpatient care – are the guidelines followed or they still exceeded? *GMS Hyg Infect Control* 2018;13:Doc04.
33. Ginkel PD, Soper DE, Bump RC et al. Vaginal flora in postmenopausal women: the effect of estrogen replacement. *Infect Dis Obstet Gynecol* 1993;1(2):94-7.
34. Beerepoot MA, Geerlings SE, van Haarst EP. Nonantibiotic prophylaxis for recurrent urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Urol* 2013;190(6):1981-9.
35. Kontiokari T, Sundqvist K, Nuutinen M. Randomised trial of cranberry-lingonberry juice and Lactobacillus GG drink for the prevention of urinary tract infections in women. *BMJ* 2001;322(7302):1571.
36. Stothers L. A randomized trial to evaluate effectiveness and cost effectiveness of naturopathic cranberry products as prophylaxis against urinary tract infection in women. *Can J Urol* 2002; 9(3):1558-62.

ORCID

Inga Chomicka – 000-0001-7472-2266

Monika Wieliczko – 0000-0002-6172-0218

Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów

AUTOR KORESPONDUJĄCY

Inga Chomicka

Samodzielny Publiczny Centralny Szpital Kliniczny

ul. Banacha 1A, 02-097 Warszawa

tel: (22) 5992660

e-mail: inga.chomicka@gmail.com

Nadesłano: 28.08.2019

Zakceptowano: 04.11.2019

PRACA POGLĄDOWA
REVIEW ARTICLE**ZESPÓŁ HEMOLITYCZNO-MOCZNICOWY ZALEŻNY OD ZABURZEŃ UKŁADU DOPEŁNIACZA – PODEJŚCIE DIAGNOSTYCZNE****COMPLEMENT-MEDIATED HEMOLYTIC UREMIC SYNDROME: A DIAGNOSTIC APPROACH****Monika Wieliczko, Małgorzata Twardowska-Kawalec**

KATEDRA I KLINIKA NEFROLOGII, DIALIZOTERAPII I CHOROBY WĘWNETRZNYCH, WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY, WARSZAWA, POLSKA

ABSTRACT

Complement-mediated hemolytic uremic syndrome (a-HUS), an uncommon variant of thrombotic microangiopathy, is characterized by hemolytic anemia, thrombocytopenia and renal impairment. This disorder might be inherited or/and acquired and leads to dysregulation of the alternative complement pathway at the endothelial cell surface and formation of microvascular thrombi. The differential diagnosis includes other forms of hemolytic syndrome (eg. Shiga-toxin-producing *E. coli* or *S. dysenteriae*-associated HUS - STEC-HUS), thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) and congenital errors of vitamin B12 metabolism. The diagnostic approach is presented below.

KEY WORDS: complement-mediated hemolytic uremic syndrome, thrombotic microangiopathy, Shiga-toxin-producing *E. coli*, thrombotic thrombocytopenic purpura, alternative complement pathway dysregulation

Wiad Lek 2019, 72, 11 cz. II, 2239-2244

WSTĘP

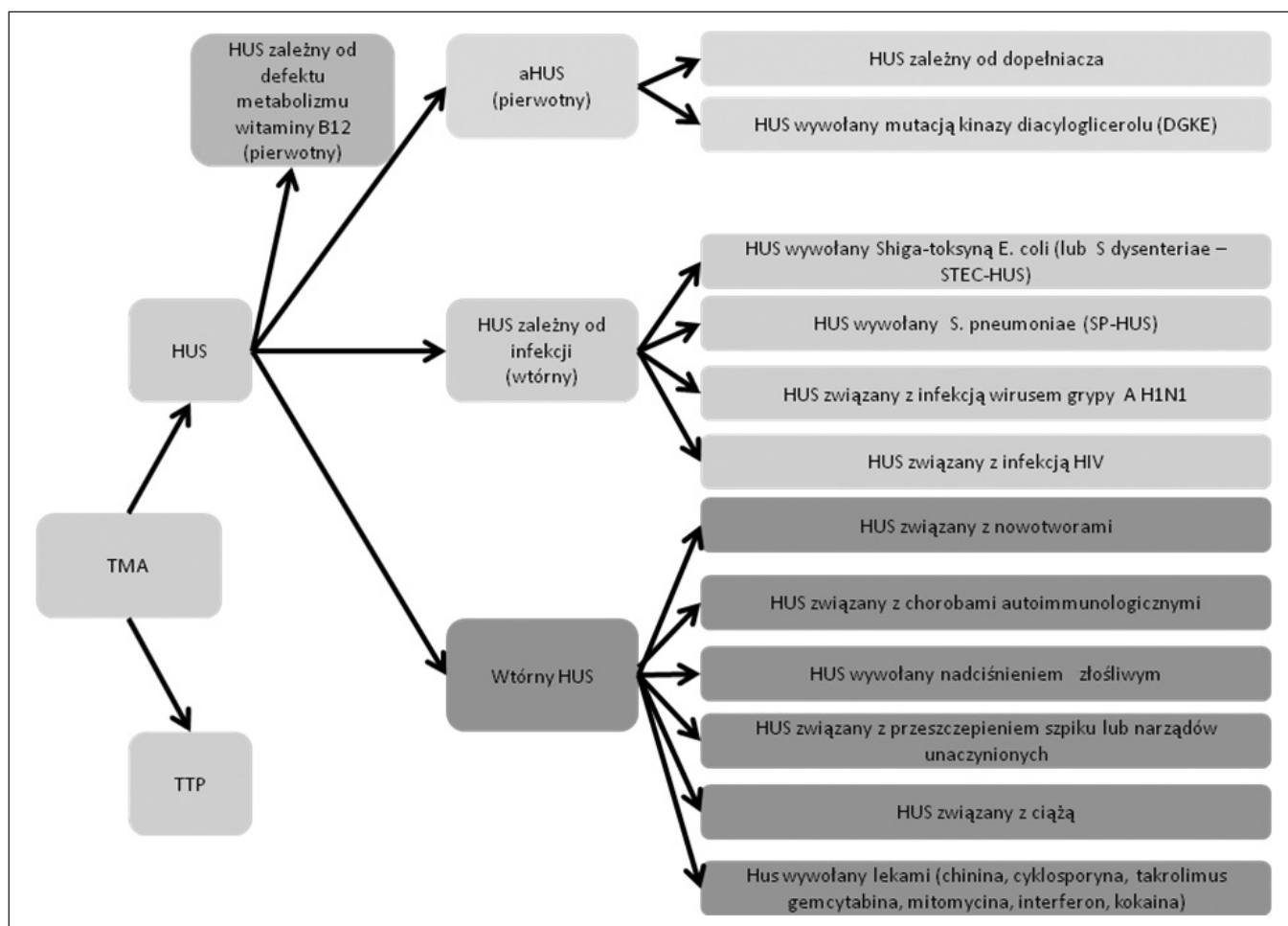
Zespół hemolityczno-mocznicowy zależny od zaburzeń układu dopełniacza, częściej nazywany atypowym zespołem hemolityczno-mocznicowym (a-HUS) jest bardzo rzadką chorobą charakteryzującą się jednoczasowym występowaniem triady objawów: niedokrwistości hemolitycznej, małopłytkowości i ostrego uszkodzenia nerek (AKI). Występuje z częstością nie większą niż 0,5 przypadku na 1 milion populacji na rok. Zespół należy do grupy mikroangiopatii zakrzepowych (TMAs – *thrombotic microangiopathies*), składającej się różnych chorób o różnej patogenezie i zbliżonym fenotypie, do których, poza a-HUS, należą przede wszystkim: zespół hemolityczno-mocznicowy wywołany szczepami bakteryjnymi *E. coli* i *S. dysenteriae* produkującymi Shiga-toksynę (STEC-HUS), zakrzepowa płamica małopłytkowa małopłytkowa (TTP) oraz inne patologie wymienione na rycinie 1 [1–4]. Zbliżone objawy kliniczne wszystkich TMA powodują trudności diagnostyczne, a tylko postawienie właściwej diagnozy daje szansę na celowane leczenie. Choroby te mogą wystąpić w każdym wieku – u dzieci dominuje STEC-HUS i HUS wywołany infekcją *Streptococcus pneumoniae* (ST-HUS), u dorosłych zaś TTP i wtórne postaci HUS (Ryc. 2).

a-HUS ma często podłoże genetyczne i charakteryzuje się wysoką chorobowością i śmiertelnością. Wskaźnik zgonów w tej chorobie wynosi 25%; ponad połowa nieleczonych pacjentów rozwija schyłkową niewydolność nerek w czasie 2 lat od rozpoznania, a u większości z nich choroba nawróci

w nerce przeszczepionej. U nieleczonych pacjentów ryzyko nawrotu, wywołane zwykle jakimś dodatkowym czynnikiem – tzw. *second hit* – jest bardzo duże – w grupie osób do 70. roku życia wynosi aż 64% [3–8]. Chorobę mogą uaktywnić: ciąża, infekcje, choroby autoimmunologiczne, przeszczepienie narządu, leki.

PATOFIZJOLOGIA

U połowy chorych z a-HUS występuje wrodzony lub nabyty defekt powodujący aktywację alternatywnej drogi dopełniacza na powierzchni komórek śródbłonna, co powoduje ich dysfunkcję i formowanie zakrzepów w mikrokrażeniu. Najczęstszą przyczyną tej dysfunkcji są mutacje genetyczne genów kodujących białka regulacyjne: czynnik H (CFH – *complement factor H*), czynnik I (CFI), MCP (*membrane cofactor protein*), składowa C3 dopełniacza (C3), czynnik B (CFB), trombomodulina (TM) lub obecne autoprzeciwciała anty-CFH (u 3–5% pacjentów zaburzeń jest więcej niż jedno). Stała aktywacja dopełniacza wpływa na aktywne formowanie końcowego kompleksu atakującego błonę – MAC C5b-9, niszczącego komórki docelowe. Aktywacja MAC C5b-9 uszkadza śródbłonek, powodując jego obrzęk i obnażenie komórek, mesangiolizę, podwójne okonturowanie błony podstawnej, koncentryczną proliferację miointymy, dając obraz tzw. *onion spinning*. Uszkodzenie śródbłonna aktywuje krzepnięcie z tworzeniem zakrzepów w mikrokrażeniu [4]. Podobny obraz histopatologiczny



Ryc. 1. Klasyfikacja HUS i TTP (International Hemolytic Uremic Group)

TMA – *thrombotic microangiopathy* – mikroangiopatia zakrzepowa

HUS – *hemolytic uremic syndrome* – zespół hemolityczno-mocznicowy

aHUS – *atypical HUS* – atypowy HUS

TTP – *thrombotic thrombocytopenic purpura* – zakrzepowa plamica małopłytkowa

obserwowany jest także w innych mikroangiopatiach z pobudzeniem dopełniacza, jak np.: po przeszczepieniu szpiku, w ciężkim nadciśnieniu czy w przypadku toksyczności leków, co wpływa na brak możliwości rozpoznania etiologii choroby na podstawie zmian morfologicznych. Pomocna w rozpoznaniu jest biopsja nerki, której wykonanie utrudnia lub uniemożliwia małopłytkowość.

OBJAWY KLINICZNE

Choroba nie daje żadnych patognomonicznych objawów i wymaga różnicowania z wieloma innymi patologiami. Może wystąpić w każdym wieku, w 20% przypadków notuje się jej ostry początek. Objawia się charakterystyczną triadą: mikroangiopatyczną niedokrwistością hemolityczną z ujemnym odczynem Coombsa, małopłytkowością i AKI, które zwykle dominuje w obrazie klinicznym. Może być obecny niewielki białkomocz, krwimocz, nadciśnienie tętnicze. Inne objawy (20% przypadków) występują rzadziej i dotyczą układu nerwowego, pokarmowego, oddechowego i krążenia (Ryc. 3). Wystąpienie choroby może poprzedzać okres złego poczucia,

zmęczenie, osłabienie, duszność, zawroty głowy, nudności, wymioty, łatwe siniaczenie, występowanie wybroczyn i krwawień.

Większość pacjentów w ostrym okresie choroby wymaga dializoterapii, a w 5% przypadków jej przebieg może być gwałtowny z ostrą niewydolnością wielonarządową.

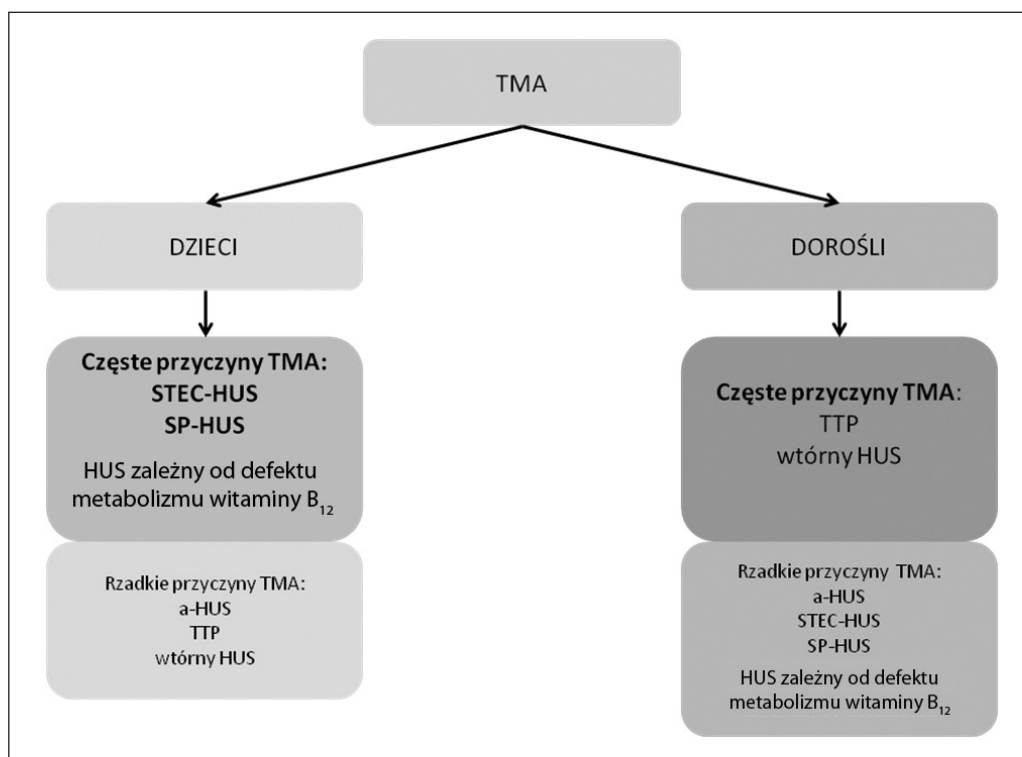
Obecność niedokrwistości hemolitycznej i/lub małopłytkowości u osoby z objawami uszkodzenia narządowego jest wskazaniem do rozpoczęcia diagnostyki różnicowej z uwzględnieniem TMA.

ROZPOZNANIE

W ramach diagnostyki niezbędne są zarówno badania potwierdzające obecność TMA, jak i te różnicujące jej etiologię.

Aby rozpoznać TMA niezbędne jest stwierdzenie następujących zaburzeń:

1. małopłytkowości,
2. hemolizy, oraz
3. przynajmniej jednego z objawów narządowych: niewydolności nerek, objawów neurologicznych i/lub objawów ze strony przewodu pokarmowego (Ryc. 4).



Ryc. 2. Częste i rzadkie przyczyny TMA u dzieci i dorosłych

TMA – *thrombotic microangiopathy* – mikroangiopatia zakrzepowa

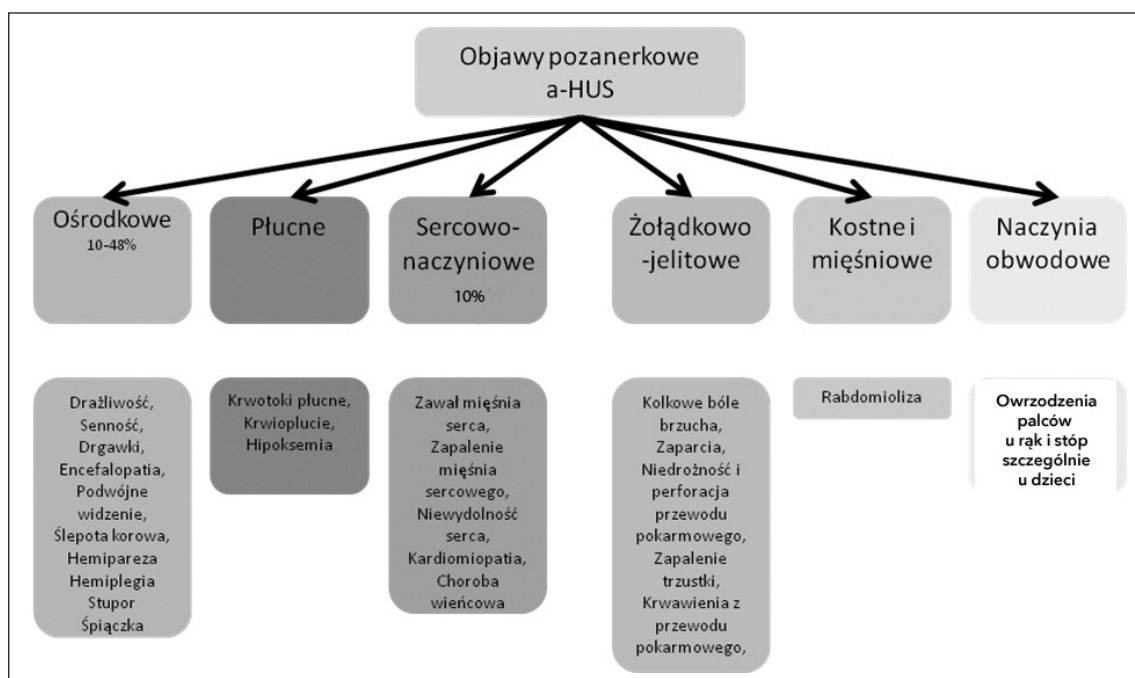
HUS – *hemolytic uremic syndrome* – zespół hemolityczno-mocznicowy

aHUS – *atypical HUS* – atypowy HUS

TTP – *thrombotic thrombocytopenic purpura* – zakrzepowa plamica małopłytkowa

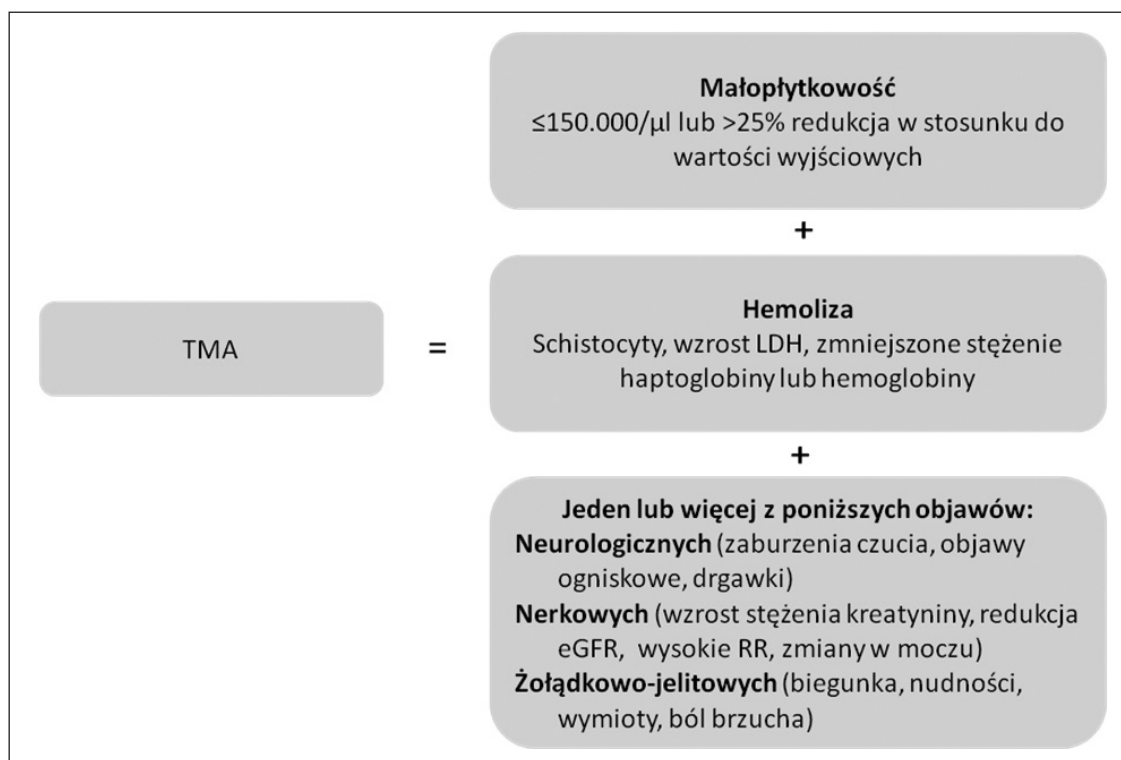
STEC-HUS – *Shiga-toxin producing E. coli associated HUS* – HUS wywołany Shiga-toksyną produkowaną przez enteropatogenne szczepy *E. coli*

SP-HUS – *S pneumoniae associated HUS* – HUS wywołany *S pneumoniae*



Ryc. 3. Pozanerkowa manifestacja aHUS

aHUS – *atypical HUS* – atypowy HUS

**Ryc. 4.** Rozpoznanie TMATMA – *thrombotic microangiopathy* – mikroangiopatia zakrzepowa

Przebieg choroby w bardzo ograniczonym stopniu wskazuje na etiologię. U osoby z cechami TMA niezbędne jest rozróżnienie pomiędzy TTP, STEC-HUS i aHUS, co może okazać się klinicznym wyzwaniem. U większości pacjentów z STEC-HUS (95%), objawy TMA poprzedza biegunka lub krwiste wypróżnienia, może ona pojawić się także w a-HUS (30% przypadków). Z kolei TTP związane jest najczęściej z dominacją objawów neurologicznych [4].

Zalecane minimum diagnostyczne przed wdrożeniem terapii przedstawiono na rycinie 5. Szczególnie ważne jest:

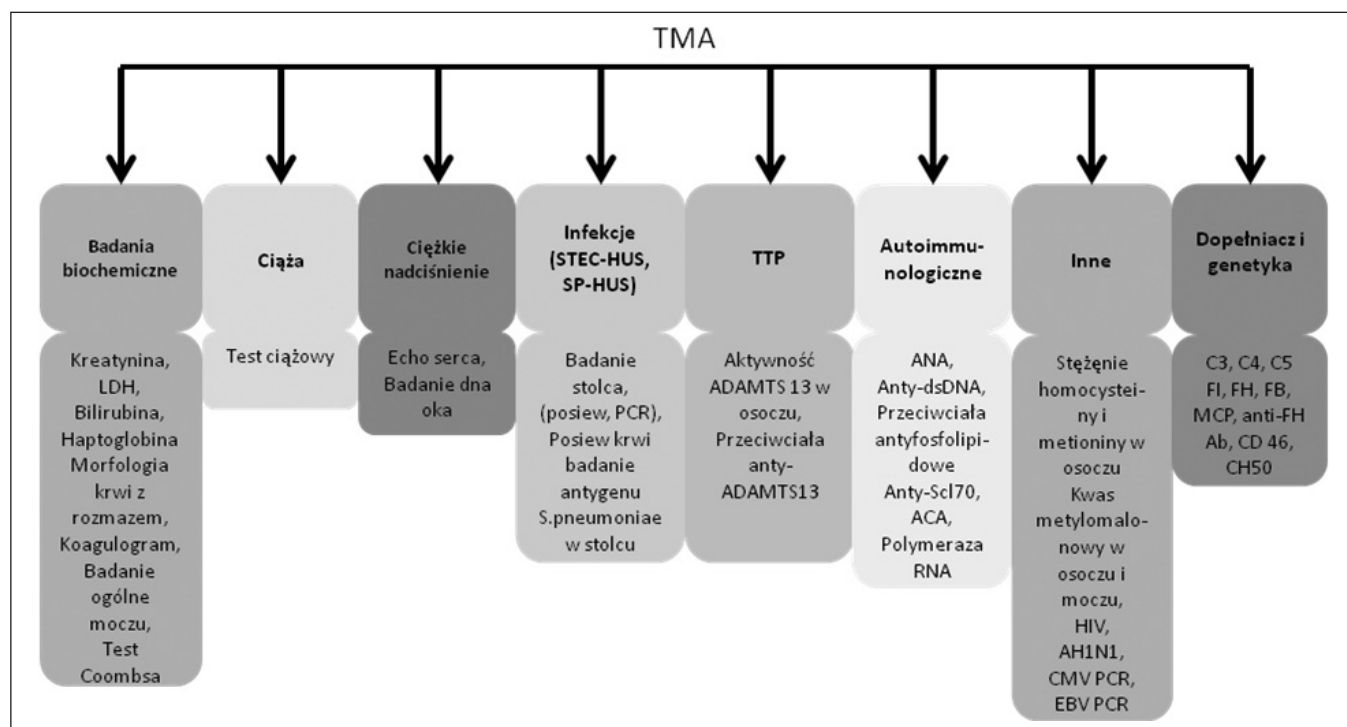
1. Oznaczenie aktywności metaloproteiny ADAMTS13, która jest kluczowym parametrem w diagnostyce różnicowej TTP i aHUS. Wartość ≤5–10% normalnej aktywności wskazuje na TTP, natomiast wartości >10% – na rozpoznanie HUS. Z uwagi na często długi czas oczekiwania na wynik badania, ostatnio sugeruje się wykorzystanie we wstępnej diagnostyce łatwo dostępnych badań. Rozpoznanie TTP sugerują: stężenie kreatyniny <2,26 mg/dl, liczba płytek krwi <30 000/cl oraz obecność przeciwciał przeciwdrobnoustrojowych (stwierdza się je w 50% przypadków) [9, 10]. Podstawowe badania pozwalają też sformułować tzw. PLASMIC-score, uwzględniający występowanie następujących odchyśleń laboratoryjnych: małopłytkowości <30 000/cl, retikulocytozy >2,5%, stężenia bilirubiny wolnej >2 mg/dl, MCV <90 fL, INR <1,5, stężenia kreatyniny <2 mg/dl, nieobecność objawów choroby nowotworowej oraz wywiadu przeszczepienia narządu. Za każdy z w/w parametrów dodaje się 1 pkt, a suma 6–7 pkt

koreluje z aktywnością ADAMTS13 na poziomie <10% i przemawia za rozpoznaniem TTP. Dodatkowe badania w TTP obejmują także przeciwciała skierowane przeciwko ADAMTS13; ich obecność wskazuje na nabyty charakter zaburzenia, a brak – na zaburzenie wrodzone. U dorosłych wynik badania determinuje podjęcie dalszych działań; u dzieci TTP występuje znacznie rzadziej, stąd terapia ukierunkowana na aHUS może zostać podjęta jeszcze w okresie oczekiwania na wynik ADAMTS 13.

2. Przeprowadzenie badań wykluczających infekcje, a zwłaszcza infekcje jelitowe, w tym poszukiwanie Shiga-toksyny produkowanej przez enteropatogenne szczepy *E. coli* i *S. dysenteriae*. Dodatni wynik badań serologicznych lub hodowla bakterii potwierdzą STEC-HUS, także u chorych bez biegunki.
3. Wykluczenie złośliwej fazy nadciśnienia tętniczego, stosowania podejrzanych leków (Ryc. 1), DIC czy reakcji potransplantacyjnej.
4. Wstępne wykluczenie chorób autoimmunologicznych, nowotworowych,

Spełnienie wymienionych warunków pozwala na podjęcie terapii celowanej ukierunkowanej na przywrócenie właściwego poziomu ADAMTS13 lub na przerwanie ciągu patogenetycznego skutkującego niszczeniem komórek śródbłonna przez MAC C5b-9.

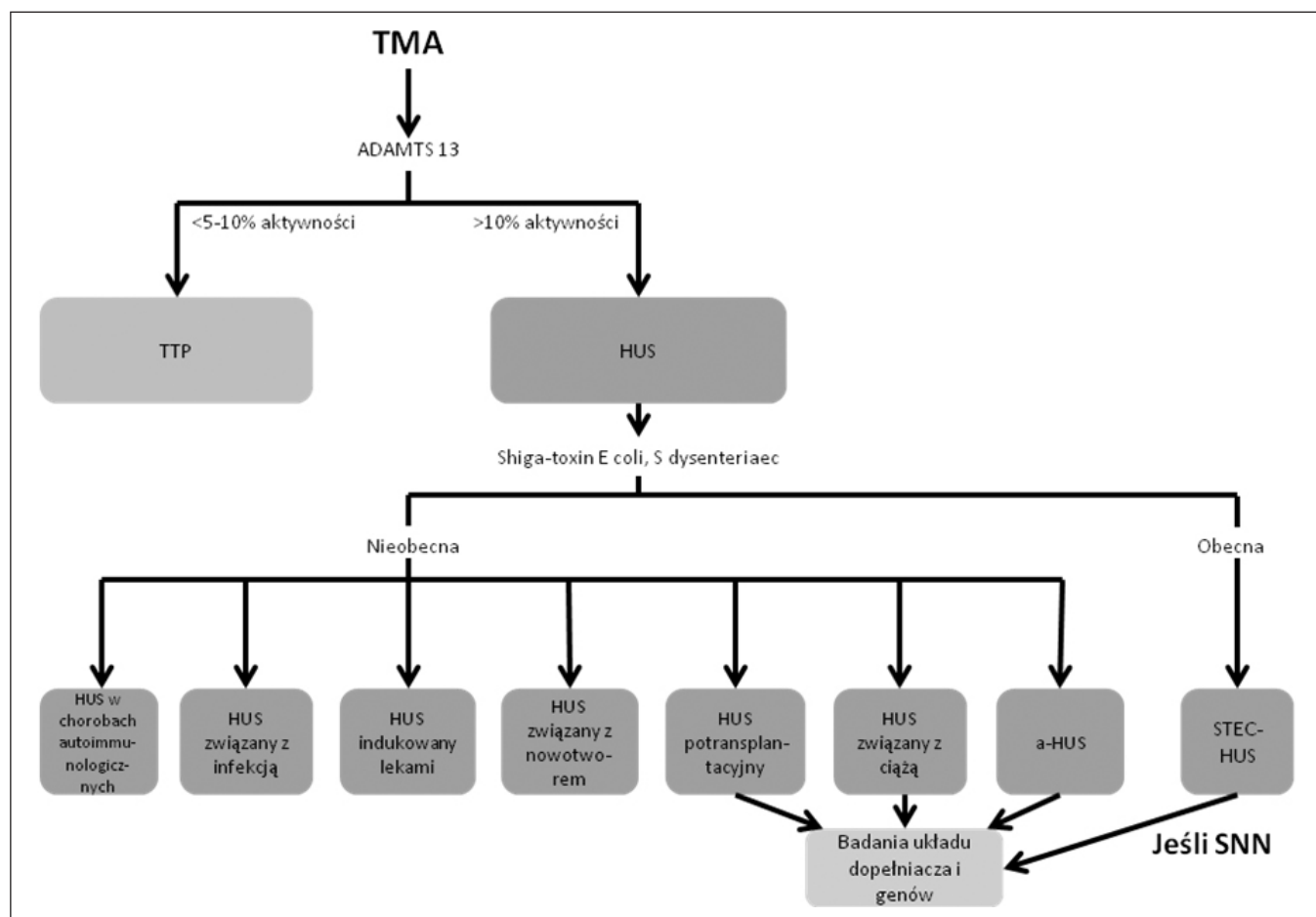
W dalszej diagnostyce u osób z aHUS należy wykonać badania układu dopełniacza: osoczowe stężenie jego składowych C3, C4, białek CFI, CFH, MCP i przeciwciał anty-CFH. Badania te powinny być także wykonane



Ryc. 5. Diagnostyka różnicowa TMA

TMA – Thrombotic microangiopathy – mikroangiopatia zakrzepowa

ANA – antinuclear antibody – przeciwciała przeciwnuklearne



Ryc. 6. Algorytm postępowania diagnostycznego

u osób z potransplantacyjnym, poinfekcyjnym, zależnym od ciąży HUS, a także u osób z STEC-HUS, u których rozwinęła się schyłkowa niewydolność nerek. Przy stwierdzonych nieprawidłowościach wykonuje się badania genetyczne w kierunku mutacji CFH, CFI, MCP, C3, CD46, CFB, TM, FHR1, FHR5, DGKE, co jest kluczowe przy testowaniu do transplantacji od dawców żywych [3, 4]. Na rycinie 6 przedstawiono algorytm postępowania diagnostycznego.

WNIOSKI

Postępowanie z chorym z podejrzeniem aHUS stanowi wyzwanie dla klinicysty zwłaszcza w przypadkach z pograniczną TTP i a-HUS. Przypadki niejednoznaczne wymagają rozbudowanej diagnostyki, która na wczesnych etapach nie pozwala na jednoznaczne rozpoznanie. Dodatkową trudność stanowią choroby, w których występuje podobny obraz kliniczny, co znacznie zwiększa zakres niezbędnych badań.

PIŚMIENNICTWO

1. Fakhouri F, Zuber J, Fremaux-Bacchi V, Loirat C. Hemolytic uremic syndrome. *Lancet* 2017;38:817-824.
2. Al-Nouri ZL, Reese JA, Terrell DR, Vesely SK, George JN. Drug-induced thrombotic microangiopathy: a systemic review of published reports. *Blood* 2015;125:616-618.
3. Raina R, Krishnappa V, Blaha T, Kann T, Hein W, Burke L, Bagga A. Atypical hemolytic-Uremic Syndrome: an update on pathophysiology, diagnosis and treatment. *Ther Apher Dial* 2018; doi:10.1111/1744-9987.12763.

4. Goodship THJ, Cook HT, Fakhouri F et al. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. 2017;91:539-551.
5. Constantinescu AR, Bitzan M, Weiss LS et al. Nonenteropathic hemolytic uremic syndrome: causes and short-term course. *Am J Kidney Dis* 2004;43:976-982.
6. Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009;361:1676-1687.
7. Besbas N, Karpman D, Landau D et al. A classification of hemolytic uremic syndrome ant thrombotic thrombocytopenic purpura and related disorders. *Kidney Int* 2006;70:423-431.
8. Schering J, Andreoli SP, Zimmerhackl LB. Treatment and outcome of Shiga-toxin- associated hemolytic uremic syndrome (HUS). *Pediatr Nephrol* 2008;23:1749-1760.
9. Coppo P, Schwarzwinger M, Buffet M et al. Predictive features of severe acquired ADAMTS13 deficiency in idiopathic thrombotic microangiopathies: the French TMA reference center experience. *PloS One* 2010;5:e10208.
10. Asif A, Vachharajani T, Salman L, Nayer A. A simplified approach to the diagnosis of atypical HUS: clinical considerations and practical implications. *Open Urol Nephrol J* 2014;7:91-94.

ORCID

Monika Wieliczko – 0000-0002-6172-0218

Małgorzata Twardowska-Kawalec – 0000-0002-2958-3663

Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów

AUTOR KORESPONDUJĄCY

Monika Wieliczko

Katedra i Klinika Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych

Warszawski Uniwersytet Medyczny

ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa

tel. +22 599-26-58; fax. +22 599-16-58

e-mail: nefrologia@wum.edu.pl

Nadesłano: 28.08.2019

Zaakceptowano: 04.11.2019

PRACA POGLĄDOWA
REVIEW ARTICLE**PROBLEMY W DIAGNOSTYCE ZWŁÓKNIENIA ZAOTRZEWNOWEGO**
DIAGNOSTIC PROBLEMS IN RETROPERINONEAL FIBROSIS**Monika Wieliczko, Inga Chomicka**

KATEDRA I KLINIKA NEFROLOGII, DIALIZOTERAPII I CHOROÓB WEWNĘTRZNYCH WARSZAWSKIEGO UNIwersYTETU MEDYCZNEGO, WARSZAWA, POLSKA

ABSTRACT

Retroperitoneal fibrosis (RPF) is a uncommon disease characterized by the presence of inflammatory and fibrous retroperitoneal tissue that often encircles the ureters or abdominal organs. The disease may be idiopathic or secondary to infections, malignancies, certain drugs or radiotherapy. Idiopathic form is an immune-mediated entity and a part of the broader spectrum of idiopathic diseases termed chronic periaortitis, characterized by a morphologically similar fibroinflammatory changes in aorta. In the article the most important diagnostic problems of RPF are reviewed.

KEY WORDS: idiopathic and secondary retroperitoneal fibrosis, inflammation, fibrosis, computed tomography, magnetic resonance imaging, F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography

Wiad Lek 2019, 72, 11 cz. II, 2245-2249

WSTĘP

Zwłóknienie zaotrzewnowe (RPF – *retroperitoneal fibrosis*) jest rzadką chorobą zapalną charakteryzującą się tworzeniem twardej tkanki włóknistej w przestrzeni zaotrzewnowej. Występuje z częstością 1,3 przypadku na 100 000 mieszkańców i dotyczy głównie osób pomiędzy 50. a 60. rż, częściej mężczyzn. Obszar, jaki zajmuje tkanka włóknista może być różny, jednak najczęściej pojawia się ona w okolicy aorty brzusznej, poniżej odejścia tętnic nerkowych aż do tętnic biodrowych, wciągając zwykle w proces chorobowy moczowody, co powoduje ich obturację, z rozwojem nefropatii zaporowej (Ryc. 1). Stąd pozanerkowe ostre uszkodzenie nerek (AKI – *acute kidney injury*) może być pierwszym objawem choroby. Tkanka włóknista może także obejmować inne narządy i naczynia. RPF często współistnieje z tętniakiem aorty brzusznej. W około 70% przypadków choroba wydaje się mieć charakter pierwotny, idiopatyczny (IRPF), dawniej choroba Ormonda, a w pozostałych jest wtórna do chorób infekcyjnych, nowotworowych, stosowanych leków czy radioterapii (Tab. 1).

PATOFIZJOLOGIA

RPF w postaci idiopatycznej zaliczana jest do chorób autoimmunologicznych, za czym przemawia obecność przeciwciał przeciwjądrowych (ANA – *antinuclear antibodies*) u większości chorych i częste współistnienie z innymi chorobami autoimmunologicznymi, takimi jak np.: autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, RZS, zeszytywniające zapalenie stawów kręgosłupa, ANCA dodatnie zapalenie naczyń, toczeń trzewny, łuszczyca

[1, 2]. Pierwotnie może powstawać jako zapalenie ściany aorty wywołujące odpowiedź zapalną z tworzeniem tkanki włóknistej okołoaortalnej (*chronic periaortitis*) [2, 3]. U 1/3 pacjentów zmiany dotyczą także aorty piersiowej, co sugeruje uogólnioną chorobę zapalną dużych tętnic. IRPF może być chorobą izolowaną lub częścią choroby wieloogniskowej nazwanej IgG4-zależną. Etiologia jej nie jest jasna i wydaje się być wieloczynnikowa. Stwierdzono związek występowania IRPF z narażeniem na azbest i nikotynę, rola innych czynników środowiskowych pozostaje niejasna [4, 5]. Uważa się, że do występowania choroby usposabiają również czynniki genetyczne, w tym polimorfizmy niektórych genów [6–8].

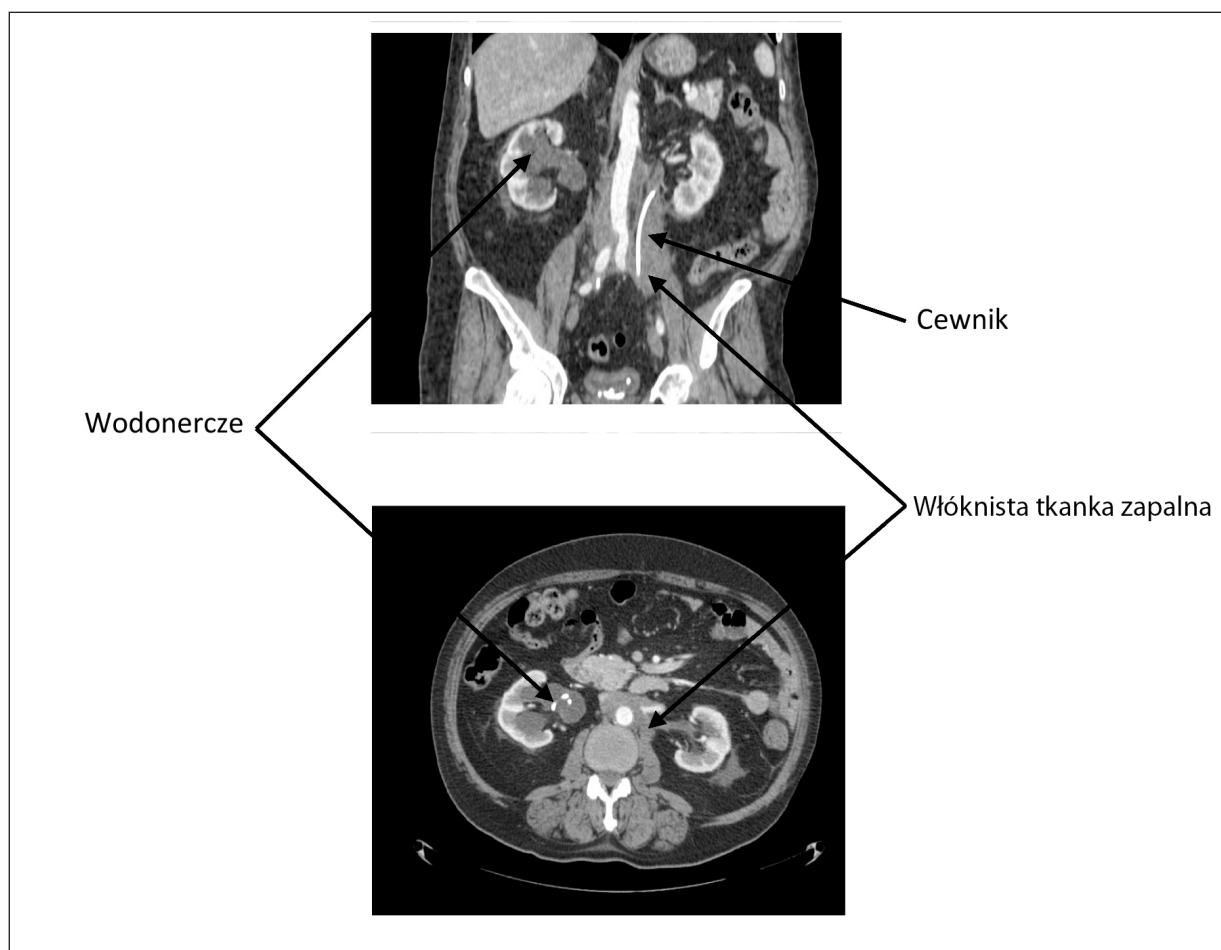
Stwierdzane w IRPF zmiany histopatologiczne obejmują zarówno zmiany włókniste, jak i zapalne. Tkankę włóknistą budują włókna kolagenu typu I, tworząc nieregularne obłe pakiety, które infiltrowane są przez komórki zapalne, często zebrane w obszary zlokalizowane wokół drobnych naczyń. Te komórki to limfocyty, makrofagi i plazmocyty, niezwykle rzadko neutrofile. Proporcje komórek plazmatycznych do komórek zapalnych są ważne w klasyfikacji, choć nie istnieją jej ścisłe kryteria. I tak współczynnik komórek plazmatycznych IgG4 do wszystkich IgG wyższy niż 40% decyduje o klasyfikacji zwłóknienia jako IgG4 zależne, o ile obecne są obszary zwłóknienia z infiltracją eozynofili i zarastaniem naczyń żylnych. IgG4-zależne IRPF rozpoznaje się u ≤50% pacjentów, pozostałe przypadki zwłóknienia pierwotnego klasyfikuje się jako IgG4-niezależne. Przy współwystępowaniu ognisk zwłóknienia o innej lokalizacji, IgG4-zależne IRPF może być częścią choroby IgG4 zależnej [2, 9–11].

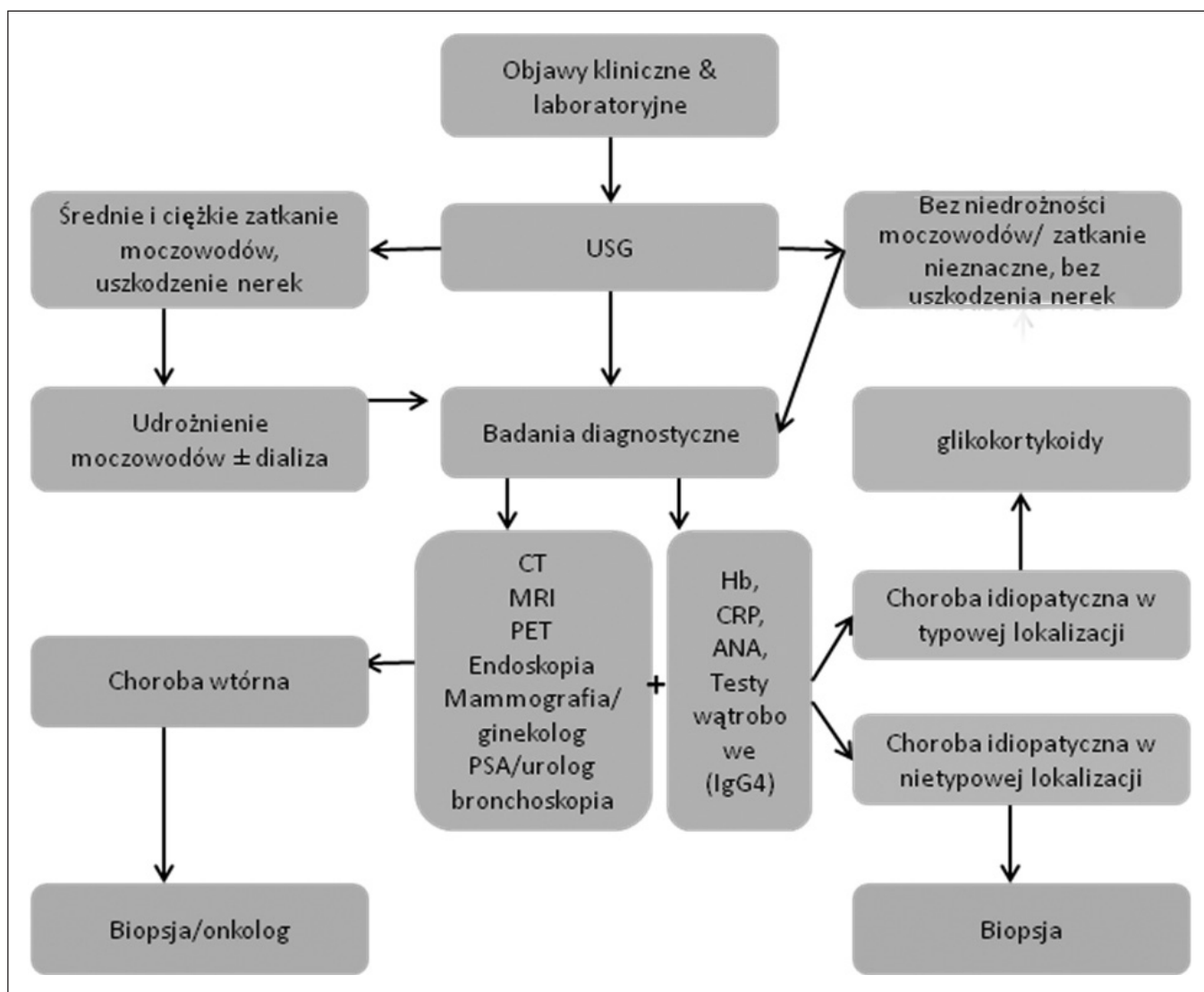
Tabela 1. Główne przyczyny wtórnego RPF

Leki	Beta-blokery, metysergid, pergolid, bromkryptyna, ergotamine, methyldopa, hydralazyna, fenacetyna, etanercept, infliksymab
Nowotwory	Rakowiak, chłoniaki ziarnicze i nieziarnicze, mięsaki, raki: jelita, żołądka, prostaty, sutka
Radioterapia	Nasieniak , rak jelita
Infekcje	Gruźlica, aktynomykoza, histoplazmoza
Zabiegi chirurgiczne	Kolektomia, histerektomia, usunięcie tętniaka aorty, limfadenektomia
Inne	Choroba Erdheim-Cheste, amyloidoza, histiocytoza, uraz, krwawienie zaotrzewnowe, protezy naczyniowe i moczowodowe

Tabela 2. Objawy kliniczne i laboratoryjne u pacjentów z RPF

Objaw	Częstość
Ból (bok, plecy, podbrzusze, moczna)	> 90%
Wodonercze	60-75%
Objawy ogólne (złe samopoczucie, jadłowstę, nudności, utrata masy ciała, stany podgorączkowe)	> 60%
Uszkodzenie nerek (funkcjonalne)	40-65%
Objawy dotyczące jąder (ból, żylaki, wodniaki)	>50% u mężczyzn
Nadciśnienie tętnicze	30-50%
Obrzęki kończyn dolnych	20-25%
Zanik nerki	20%
Podwyższone parametry zapalne	60-70%
Niedokrwistość	60%

**Ryc. 1.** Wodonercze, włóknista tkanka zapalna i cewnik pęcherzowo-moczowodowy u chorego z RPF



Ryc. 2. Proponowany algorytm diagnostyczny przy podejrzeniu RPF (wyjaśnienia skrótów w tekście).

ROZPOZNANIE

Chorymi ze zwłóknieniem zaotrzewnowym zajmują się różni specjaliści: chirurdzy, urolodzy, angiologzy, nefrolodzy, reumatolodzy, zależnie od dominującego objawu. Rozpoznanie na początku choroby może być dość skomplikowane, zwłaszcza u pacjentów w początkowym jej okresie, gdy tkanka włóknista nie jest widoczna w standardowo wykonywanych badaniach obrazowych (USG).

Po stwierdzeniu zwłóknienia należy przeprowadzić bardzo skrupulatną diagnostykę różnicową i wyeliminować z kręgu podejrzeń ewentualne przyczyny wtórnej RPF.

PROBLEM DIAGNOSTYCZNY NR 1: OBJAWY KLINICZNE

Objawy kliniczne, zwłaszcza wczesne, są niespecyficzne, co utrudnia i oddala rozpoznanie. Ich wystąpienie wiąże się z lokalizacją tkanki włóknistej. I tak, najczęściej pojawiającym się objawem początkowym u osób z typową lokalizacją zmian włóknistych wokół aorty brzusznej,

tętnic biodrowych i środkowych części moczowodów (90% pacjentów) jest tępy, niezależny od pozycji ciała ból okolicy lędźwiowo-krzyżowej, brzucha i okolic bocznych ciała, czasem promieniujący do pachwin, co może sugerować kolkę nerkową. Ból jest uporczywy, słabo reaguje na leki przeciwbólowe, a u mężczyzn często promieniuje do jąder i towarzyszyć mu może obrzęk moszny, wodniak jądra lub żylaki [2, 12]. Inne rzadsze objawy jak: krwimocz, dyzuria czy częstomocz pojawiają się u osób z zajęciem moczowodu. U wszystkich pacjentów mogą wystąpić objawy ogólne, takie jak: utrata apetytu, zmniejszenie masy ciała, zmęczenie, złe samopoczucie, gorączka, a także nudności i wymioty.

Jednym z częściej występujących powikłań choroby jest nefropatia zaporowa objawiająca się wodonerczem. Zajęcie moczowodu jest jedno- lub obustronne, często początkowo bezobjawowe, i polega na jego uciśnięciu, zwykle w środkowej części. Obustronne istotne zwężenie światła prowadzi do AKI, a przy całkowitym zamknięciu objawem wiodącym jest bezmocz. W 1/3 przypadków,

w chwili rozpoznania stwierdza się hipoplazję jednej z nerek, co pośrednio wskazuje na długotrwały proces, który początkowo toczył się jednostronnie i doprowadził do niedokrwienia nerki. U tych pacjentów do AKI dojdzie już przy jednostronnym zamknięciu moczowodu. U wielu chorych obserwuje się także uciśnięcie żyły i tętnicy nerkowej – ważnym objawem jest wówczas nadciśnienie tętnicze rozpoznawane de novo lub pogorszenie jego kontroli (Tab. 2) [13]. Rzadziej choroba objawia się zakrzepicą żyłą, najczęściej żył biodrowych/udowych, chromaniem przestankowym czy niedokrwieniem jelit.

Możliwe są również lokalizacje włóknienia poza jamą brzuszną, np. w klatce piersiowej, imitujące guza. Natomiast lokalizacje wieloogniskowe i pozaaortalne często wiążą się, jak wspomniano wyżej, z chorobą ogólnoustrojową, jaką jest choroba IgG4 zależna.

PROBLEM DIAGNOSTYCZNY NR 2: ROZPOZNANIE WŁÓKNIEŃ

Podstawą rozpoznania są badania obrazowe. Tkanka włóknista bywa widoczna w badaniu USG, gdzie znajduje się ją jako hipoechogeniczną, nieregularną i ograniczoną tkankę widoczną z przodu kręgosłupa lędźwiowego i/lub kości krzyżowej. USG częściej jednak pokazuje objawy pośrednie, takie jak: poszerzenie układów kielichowo-miedniczkowych i moczowodów czy obecność tętniaka aorty. Najlepszymi badaniami diagnostycznymi są tomografia komputerowa (CT) i rezonans magnetyczny (MRI). W CT charakterystyczna jest obecność izodensyjnej tkanki zlokalizowanej do przodu od aorty brzusznej i otaczającej tętnicę biodrową, często z uciśnięciem moczowodów w ich części środkowej i/lub uciśnięciem żyły głównej dolnej. W badaniu MRI, dodatkowo, zastosowanie obrazów T1 i T2 zależnych oraz dyfuzji pozwala na odróżnienie tkanki aktywnej metabolicznie.

Tkanka włóknista może imitować guz przestrzeni zaotrzewnowej, lokalizować się w nietypowych miejscach (okołomoczowodowej, okołonerkowej) lub też wykazywać brak wrażliwości na leczenie, wtedy zastosowanie ma biopsja tkankowa. Nie ma żadnych wytycznych dotyczących zasad wykonywania biopsji w takich przypadkach – może być ona wykonywana laparoskopowo, pod kontrolą CT, jak i operacyjnie [12, 14]. Klasyczna lokalizacja tkanki wokół aorty praktycznie uniemożliwia jej bezpieczne wykonanie, stąd nie jest często wykonywana. Niemniej jednak, dzięki biopsji tkankowej, możliwe jest sklasyfikowanie IRPF, jako IgG4-zależne lub niezależne i wykluczenie innych przyczyn włóknienia (jak np. złośliwa histiocytoza, czyli choroba Erdheima-Chester).

PROBLEM DIAGNOSTYCZNY NR 3: DIAGNOSTYKA RÓŻNICOWA

Diagnostyka różnicowa ma ogromne znaczenie przy rozpoznawaniu IRPF i podejmowaniu decyzji terapeutycznych. Praktycznie bez jej wnikliwego przeprowadzenia nie wolno rozpocząć leczenia. Obejmuje ona szczegółowy wywiad dotyczący stosowanych leków, przebytej radioterapii

zajętego tkanką włóknistą obszaru, zabiegów operacyjnych, urazów oraz badania dodatkowe.

Tutaj także niezwykle pomocnymi są CT i MRI klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy małej, m.in. w wykluczeniu gruźlicy płuc, guzów płuca i narządów jamy brzusznej i miednicy, aktywności brzuszo-miednicznej, chłoniaka, mięsaka i przerzutów nowotworowych jako przyczyn wtórnego RPF. Dodatkowo w MRI, obecność niehomogennej tkanki o nietypowym umiejscowieniu, sugeruje chorobę nowotworową. Takim przykładem jest np. tkanka rozszerzająca się ponad tętnicę nerkową, przemieszczająca aortę do przodu czy przesuwająca moczowody [15, 16].

pozytryonowa tomografia emisyjna (PET) jest raczej użytecznym narzędziem w ocenie aktywności procesu włóknienia niż w odróżnianiu zmian nowotworowych od zapalnych, jednak dzięki temu, że obejmuje cały organizm, bywa pomocna w diagnostyce różnicowej, wyznaczając chociażby miejsca nadmiernego gromadzenia znacznika wymagające dodatkowego przebadania [2, 17].

Jak wspomniano wyżej, w przypadkach nietypowego umiejscowienia, preferowana jest biopsja diagnostyczna tkanki włóknistej w celu wykluczenia innych przyczyn włóknienia.

W diagnostyce różnicowej należy także wykluczyć nowotwory układu pokarmowego (badania endoskopowe), moczowo-płciowego (badanie ginekologiczne, mammografia u kobiet, stężenie PSA w surowicy i badanie urologiczne u mężczyzn) i rozstrzygnąć charakter zmian guzowatych potencjalnie obecnych w klatce piersiowej (bronchoskopia, biopsja).

Odrębnym problemem jest diagnostyka różnicowa włóknienia u osób z implantowanymi protezami naczyniowymi czy cewnikami moczowodowymi. Ich obecność może sprzyjać powstawaniu RPF lub wywoływać izolowany odczyn tkankowy – wtedy zwykle jego lokalizacja jest mniej typowa.

PROBLEM DIAGNOSTYCZNY NR 4: AKTYWNOŚĆ CHOROBY

W monitorowaniu aktywności choroby opieramy się na badaniach obrazowych i stężeniu wskaźników zapalnych. Badanie USG pozwala nam na kontrolę drożności dróg moczowych, jednakże podstawą oceny progresji/regresji mas zapalnych jest CT i MRI, które to badania powtarzamy w pierwszym okresie leczenia co kilka miesięcy. W ocenie aktywności choroby pomocnym narzędziem jest także PET. Początkowo możemy go wykorzystać także w ocenie rozległości zmian, a po leczeniu – w ocenie aktywności tkanki rezydualnej. W polskich warunkach funkcjonowania służby zdrowia do refundacji badania PET wymagana jest obecność ścisłych wskazań, takich jak np. zmiana ogniskowa płuca czy kości [2, 17].

KWALIFIKACJA DO OPERACJI TĘTNIKA AORTY BRZUSZNEJ

Oddzielnym problemem pozostaje kwalifikacja do zabiegowego leczenia tętniaka aorty brzusznej (np. implantacja

stentgrafu) i ocena wydolności narządów objętych procesem zapalnym, stąd niezbędnym elementem w diagnostyce są badania krwi. Podstawowy panel obejmuje: kreatyninę, gazometrię żylną, jonogram, które to badania pozwalają podjąć decyzję o leczeniu zachowawczym lub dializie i/ lub leczeniu zabiegowym (cewniki JJ vs. nefrostomia) w przypadku utrudnienia w odpływie moczu. Niestety, nie ma żadnych hematologicznych ani biochemicznych nieprawidłowości typowych dla tej choroby. U wielu pacjentów występuje niedokrwistość, leukocytoza, eozynofilia, a w 60% przypadków obecne są przeciwciała przeciwjądrowe (ANA – *antinuclear antibody*); u chorych z chorobą IgG4 zależną obserwuje się wysokie miano IgG4 w osoczu [10;18].

WNIOSKI

Zwłóknienie zaotrzewnowe jest rzadką chorobą o podstępnym początku, i zróżnicowanym obrazie klinicznym. W każdym przypadku wystąpienia uropatii zaporowej, wysokiej zakrzepicy żył głębokich kończyn dolnych, zespołu żyły głównej dolnej, hydrocele, niewyjaśnionej limfadenopatii brzusznej, guza płuca o nietypowym wyglądzie, niekamiczego i nienowotworowego zwężenia dróg żółciowych wskazana jest diagnostyka w kierunku zwłóknienia zaotrzewnowego. Nie istnieją żadne charakterystyczne objawy dla tej choroby, a każdy przypadek wymaga diagnostyki różnicowej w kierunku przyczyn wtórnych. Poniżej przedstawiono prosty algorytm postępowania diagnostycznego (Ryc. 2).

PIŚMIENICTWO

1. Ceresini G, Urban ML, Corradi D et al. Association between idiopathic retroperitoneal fibrosis and autoimmune thyroiditis: a case-control study. *Autoimmun Rev*. 2015;14(1):16-22.
2. Vaglio A, Maritani F. Idiopathic retroperitoneal fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 2016;27(7):1880-1889.
3. Palmisano A, Urban ML, Corradi D et al. Chronic periaortitis with thoracic aorta and epiaortic artery involvement: a systemic large vessel vasculitis? *Rheum (Oxford)* 2015;54(11):2004-2009.
4. Uibu T, Oksa P, Auvinen A, Honkanen E, Metsärinne K, Saha H, Uitti J, Roto P. Asbestos exposure as a risk factor for retroperitoneal fibrosis. *Lancet* 2004;363:1422-1426.
5. Goldoni M, Bonini S, Urban ML et al. Asbestos and smoking as risk factors for idiopathic retroperitoneal fibrosis: a case-control study. *Ann Intern Med*. 2014;161(3):181-188.
6. Martorana D, Vaglio A, Greco P et al. Chronic periaortitis and HLA-DRB1*03: another clue to an autoimmune origin. *Arthritis Rheum* 2006;55:126-130.
7. Boiardi L, Vaglio A, Nicoli D et al. CC chemokine receptor 5 polymorphism in chronic periaortitis. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:1025-1032.

8. Mangieri D, Corradi D, Martorana D et al. Eotaxin/CCL11 in idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:3875-3884.
9. Castelein T, Coudyzer W, Blockmans D. IgG4-related periaortitis vs idiopathic periaortitis: is there a role for atherosclerotic plaque in the pathogenesis of IgG4-related periaortitis? *Rheumatology (Oxford)* 2015;54(7):1250-1256.
10. Rossi GM, Rocco R, Accorsi Buttini E et al. Idiopathic retroperitoneal fibrosis and its overlap with IgG4-related disease. *Intern Emerg Med*. 2017;12(3):287-299.
11. Lian L, Wang C, Tian J. IgG4-related retroperitoneal fibrosis: a newly characterized disease. *Int J Rheum Dis* 2016;19(11):1049-1055.
12. van Bommel EF. Retroperitoneal fibrosis. *Neth J Med* 2002;60(6):231-242.
13. van Bommel EF, Jansen I, Hendriks TR, Aarnoudse AL. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: prospective evaluation of incidence and clinicoradiologic presentation. *Medicine (Baltimore)* 2009;88(4):193-201.
14. Vaglio A, Salvarani C, Buzio C. Retroperitoneal fibrosis. *Lancet* 2006;367(9506):241-251.
15. Bakir B, Yilmaz F, Turkay R et al. Role of diffusion-weighted MR imaging in the differentiation of benign retroperitoneal fibrosis from malignant neoplasm: preliminary study. *Radiology* 2014;272(2):438-445.
16. Corradi D, Maestri R, Palmisano A et al. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: clinicopathologic features and differential diagnosis. *Kidney Int* 2007;72(6):742-253.
17. Fendler WP, Eiber M, Stief CG, Herrmann K. A PET for All Seasons: 18F-Fluorodeoxyglucose to Characterize Inflammation and Malignancy in Retroperitoneal Fibrosis? *Eur Urol* 2017;71(6):934-935.
18. Mahajan VS, Mattoo H, Deshpande V, Pillai SS, Stone JH. IgG4-related disease. *Annu Rev Pathol* 2014;9:315-347.

ORCID

Monika Wieliczko – 0000-0002-6172-0218

Inga Chomicka – 000-0001-7472-2266

Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

ADRES KORESPONDUJĄCY

Monika Wieliczko

Katedra i Klinika Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa;
tel. +22 599-26-58; fax. +22 599-16-58
e-mail: nefrologia@wum.edu.pl

Nadesłano: 28.08.2019

Zaakceptowano: 04.11.2019

PRACA POGLĄDOWA
REVIEW ARTICLE**ROLA POWOLNEJ NISKOWYDAJNEJ DIALIZY TYPU SLED
W LECZENIU NERKOZASTĘPCZYM****THE ROLE OF SLOW LOW EFFICIENCY DIALYSIS (SLED)
IN RENAL REPLACEMENT THERAPY****Małgorzata Kościelska, Paweł Żebrowski, Jolanta Małyszko**

KATEDRA I KLINIKA NEFROLOGII, DIALIZOTERAPII I CHOROÓB WEWNĘTRZNYCH, WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY, WARSZAWA, POLSKA

ABSTRACT

Slow low efficiency dialysis (SLED) is a hybrid technique of renal replacement therapy. It can be performed with a mobile single-pass batch dialysis system (Genius®) or the multifunctional hemodialysis machines, with reduced dialysate flow and the extended duration of the procedure. The present article reviews the recently published data comparing SLED to continuous renal replacement modalities in critically ill patients with acute kidney injury (AKI). The technical aspects as well as the practical advantages of SLED-Genius® are discussed, and our experience of using SLED for intraoperative renal replacement therapy during liver transplantation is shortly presented.

KEY WORDS: slow low efficiency dialysis, SLED, acute kidney injury, continuous renal replacement therapies continuous renal replacement therapies, Genius® system

Wiad Lek 2019, 72, 11 cz. II, 2250-2253

WSTĘP

Powolna niskowydajna dializa typu SLED (*slow low efficiency dialysis*) jest tzw. hybrydową metodą leczenia nerkozastępczego o cechach pośrednich pomiędzy ciągłymi technikami nerkozastępczymi (CRRT – *continuous renal replacement therapies*) a konwencjonalną przerywaną hemodializą (IHD – *intermittent hemodialysis*). Podczas dializy typu SLED oczyszczanie organizmu pacjenta z toksyn mocznicowych odbywa się – podobnie jak w IHD – dzięki ich dyfuzji pomiędzy krwią a płynem dializacyjnym. Różnica polega na znacznym zmniejszeniu szybkości przepływu płynu dializacyjnego przy jednoczesnym wydłużeniu czasu zabiegu. Spowalnia to tempo zmian zachodzących w osoczu (usuwanie toksyn mocznicowych, redukcji osmolalności, wzrostu pH i stężenia dwuwęglanów, oraz elektrolitów) i ultrafiltracji w jednostce czasu, co daje korzystny efekt w postaci większej stabilności hemodynamicznej pacjenta niż podczas IHD. Różnice pomiędzy standardową IHD a SLED przedstawiono w tabeli 1. SLED może być wykonywany przy użyciu wielofunkcyjnych aparatów do hemodializ (Prismaflex, Multifiltrate) lub Genius® *single-pass batch system*.

System Genius® opiera się na wykorzystaniu mobilnego aparatu z termicznie izolowanym zbiornikiem na płyn dializacyjny o pojemności 90 litrów (Ryc. 1). Zbiornik ten napełniany jest w lokalnej stacji dializ płynem o zadanym składzie, wyprodukowanym przez układ preparatora z uzdatnionej wody. Płyn jest wyjściowo ogrzany do temperatury 37–40°C. Maksymalnie uproszczony aparat ma jedną pompę perystaltyczną zapewniającą jednoczesny przepływ płynu dializacyjnego i krwi (zależnie od zastosowanych drenów

w stosunku 1:1 lub 1:2). W czasie zabiegu płyn jest pobierany z góry zbiornika, a po przejściu przez dializator powraca do tego samego zbiornika poprzez ujście w jego dnie. Różnice gęstości i temperatury zapobiegają mieszanii się warstw płynu czystego i zużytego. Ultrafiltrat gromadzony jest w osobnym pojemniku. W miejscu wykonywania zabiegu aparat wymaga podłączenia jedynie do źródła elektryczności.

**ZASTOSOWANIE TERAPII NERKOZASTĘPCZYCH
U KRYTYCZNIE CHORYCH Z AKI**

Obowiązujące zalecenia KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) z 2012 roku rekomendują u pacjentów z AKI i niestabilnością hemodynamiczną stosowanie technik ciągłych bądź hybrydowych zamiast IHD [1]. Zarówno przesłanki teoretyczne, jak i obserwacje kliniczne wskazują na mniejsze ryzyko spadków ciśnienia i hipoperfuzji ważnych dla życia narządów podczas CRRT czy SLED, ze względu na wolniejsze tempo usuwania płynów i zmiany stężeń substancji we krwi. Niestety, do tej pory nie udało się potwierdzić przewagi CRRT czy SLED nad IHD w badaniach randomizowanych ani pod względem śmiertelności, ani wpływu na odległą czynność nerek [2–7].

TECHNIKI CIĄGŁE

Wyróżniamy wśród nich: ciągłą żyłno-żylną hemofiltrację (*continuous venovenous hemofiltration - CVVHF*), ciągłą żyłno-żylną hemodiafiltrację (*continuous venovenous hemodiafiltration -*

CVVHDF) i ciągłą żylną-żylną hemodializę (*continuous veno-venous hemodialysis* - CVVHD). W hemofiltracji nie korzystamy z płynu dializacyjnego, usuwanie toksyn mocznicowych odbywa się tu poprzez konwekcję, tj. wywołane gradientem ciśnienia hydrostatycznego przechodzenie wody wraz z zawartymi w niej substancjami przez błonę hemofiltru. Aby usunąć w ten sposób znaczącą ilość toksyn, objętość ultrafiltratu musi być duża. W zabiegach ciągłych wynosi ona 20–25 ml/kg mc/godz., co u ważącego 70 kg pacjenta odpowiada 33–42 litrom/dobę. Istnieje więc konieczność jednoczesnego uzupełniania znacznych objętości usuniętej wody i elektrolitów, co uzyskuje się poprzez ciągłą podaż płynu substytucyjnego. W zależności od tego, czy jest on uzupełniany przed, czy po przejściu krwi przez hemofiltr, mówimy o pre- i postdylucji. W hemodiafiltracji transport konwekcyjny wzbogacamy transportem dyfuzyjnym, dzięki powolnemu przepływowi płynu dializacyjnego.

PORÓWNANIE TECHNIK CIĄGŁYCH I SLED

Przewaga technik opartych na dyfuzji to lepsze usuwanie małych cząstek, z kolei techniki konwekcyjne są znacznie bardziej efektywne niż SLED i CVVHD w usuwaniu średnich i dużych cząstek (np. cytokin). W tabeli 1 przedstawiono porównanie SLED z CRRT i IHD.

Najbardziej skuteczna jest tu konwencjonalna IHD, stąd jest ona zabiegiem z wyboru w tych sytuacjach klinicznych, gdy konieczne jest szybkie usunięcie małych cząsteczek, np. potasu w hiperkalemii, kwasu moczowego w zespole lizy guza czy rozpuszczalnych w wodzie toksyn egzogennych. Jednakże u wielu chorych w stanie krytycznym zbyt szybkie zmiany objętości i składu osocza mogą powodować lub nasilać niestabilność hemodynamiczną. W tych sytuacjach pozostają do wyboru CRRT i SLED. Ta ostatnia, ze względu na większą efektywność w zakresie usuwania małych substancji w jednostce czasu, jest zabiegiem krótszym (średnio 12 h), co pozwala na pozostawienie wolnego czasu w ciągu doby na zabiegi pielęgnacyjne, diagnostyczne i terapeutyczne (Tab. 1). W przypadku CRRT, niskie klirensy małych cząsteczek wymagają prowadzenia tych zabiegów przez całą dobę, co w praktyce klinicznej w warunkach oddziału intensywnej terapii (OIT) jest trudne ze względu na konieczność wykonywania różnego typu procedur medycznych. Może to skutkować gorszym stopniem wydializowania chorych. W randomizowanym prospektywnym badaniu RESCUE porównującym leczenie AKI u chorych w OIT przy użyciu SLED i CVVH, średni czas zabiegów CVVHF wyniósł w rzeczywistości 19,9 h, zamiast zaplanowanych 24 h [8]. Podobne obserwacje mieli Kitchlu i wsp.: z zaplanowanych 24 godzin CVVHF lub CVVHDF wykonywano średnio 20 h zabiegu [9]. Problem zauważają także autorzy KDIGO, zalecając, aby w celu osiągnięcia założonej dla 24-godzinnego zabiegu objętości ultrafiltracji, planować zabiegi z objętością 25–30 ml/kg m.c./h, zamiast 20–25 ml/kg m.c./h [1].

Istotnymi zaletami SLED prowadzonego w systemie Genius® w porównaniu z zabiegami ciągłymi są: mniejszy koszt zabiegu, łatwiejsza obsługa techniczna i mniejsze zaangażowanie personelu, a także mniejsze zapotrzebowanie na antykoagulację. Ma to szczególne znaczenie u chorych z podwyższonym ryzykiem krwawienia, o ile ośrodek

nie dysponuje regionalną antykoagulacją cytrynianową. W przypadku chorych z przeciwwskazaniami do leczenia przeciwkrzepliowego i braku możliwości zastosowania cytrynianów możemy prowadzić zabiegi SLED bez antykoagulacji, stosując płukanie układu 0,9% NaCl co 30–60 minut, co nie jest zwykle wystarczające w przypadku zabiegów ciągłych. We wspomnianym wyżej badaniu Kitchlu i wsp. aż 86% zabiegów SLED było prowadzonych bez antykoagulacji [9]. W amerykańskiej pracy Kumar i wsp. średnia dobowe dawka heparyny wynosiła 4000 IU dla SLED a 21 000 IU dla CVVH [10].

Dotychczas przeprowadzone badania nie wykazały różnic pomiędzy CRRT a SLED w zakresie wpływu na takie wskaźniki hemodynamiczne, jak: średnie ciśnienie tętnicze, częstość i rzut serca, opór systemowy i dawki katecholamin. Podobna była także redukcja stężeń mocznika oraz bilans płynowy uzyskiwany podczas tych zabiegów, przy czym przy użyciu SLED szybciej korygowano kwasice i stosowano istotnie mniejsze dawki heparyny [8, 11–13]. Największym do tej pory prospektywnym badaniem randomizowanym porównującym SLED i CRRT jest badanie RESCUE, w którym wzięło udział 232 pacjentów w OIT w Heidelbergu [8]. Zabiegi SLED prowadzono przez 12 godz. przy użyciu systemu Genius, z przepływem krwi i płynu dializacyjnego 100–120 ml/min., a zabiegi CVVHF metodą predylucji, z ultrafiltracją 35 ml/kg m.c./godz. Pomiędzy grupami nie stwierdzono różnic w zakresie stabilności hemodynamicznej, uzyskanego bilansu płynowego ani śmiertelności. Natomiast pacjenci leczeni SLED wymagali krótszego leczenia w OIT i mieli nieco krótszy czas powrotu czynności nerek. Ponadto technika SLED była znacznie mniej angażująca dla personelu, co wykazano oceniając czas poświęcany przez personel na obsługę zabiegu. Przy analizie powyższych wyników trzeba pamiętać, że rzeczywisty przebieg badania był jednak inny niż zaplanowano, ponieważ zabiegi CRRT były wielokrotnie przerywane przed czasem, a zabiegi SLED kontynuowane dłużej. Spowodowało to, że średni rzeczywisty czas SLED wyniósł aż 14,9 h a CVVH tylko 19,9 h.

W 2015 opublikowano metaanalizę badań porównujących techniki hybrydowe i CRRT w leczeniu AKI [13]. Objęła ona 7 prospektywnych badań randomizowanych i 10 badań obserwacyjnych, w których łącznie wzięło udział odpowiednio 533 i 675 pacjentów. Również nie wykazała ona różnic między badanymi technikami w zakresie śmiertelności, czasu powrotu czynności nerek, czasu pobytu w OIT, skuteczności usuwania płynów i skuteczności w usuwaniu toksyn mocznicowych.

WYBÓR TECHNIKI DIALIZACYJNEJ

Wybór techniki dializacyjnej w AKI powinien zależeć od możliwości danego ośrodka i stanu klinicznego pacjenta. W centralnym szpitalu klinicznym WUM, w którym dysponujemy różnymi typami sztucznych nerek, jak również systemem Genius® i wykonujemy dializy u ponad 100 pacjentów z tym zespołem rocznie, doświadczenie wielu lat pozwoliło na wypracowanie konkretnej strategii postępowania.

Tabela 1. Porównanie technik IHD, CRRT i SLED, wg [1]. Przepływy podane dla pacjenta o wadze 70 kg.

	IHD	CRRT			SLED
		CVVHD	CVVHF	CVVHDF	
Transport substancji	Dyfuzja	Dyfuzja	Konwekcja	Konwekcja+ dyfuzja	Dyfuzja
Przepływ płynu dializacyjnego	300-500 ml/min	25-33 ml/min	-	17-25 ml/min	100-300 ml/min
Przepływ krwi	200-300 ml/min	150-250 ml/min	150-250 ml/min	150-250 ml/min	100-300 ml/min
Ultrafiltracja	Zmienna	Zmienna	25-33 ml/min	17-25 ml/min	Zmienna
Przepływ płynu substytucyjnego	–	–	25-33 ml/min	17-25 ml/min	–
Czas zabiegu	3-4 godz.	24 godz./dobę	24 godz./dobę	24 godz./dobę	6-18 godz.
Wymagania sprzętowe	Aparaty do hemodializ + uzdatniacz wody	Aparaty wielozadaniowe + komercyjny płyn dializacyjny LUB system Genius® + uzdatniacz wody	Aparaty wielozadaniowe + komercyjny płyn substytucyjny	Aparaty wielozadaniowe + komercyjne płyny: dializacyjny i substytucyjny	System Genius® + uzdatniacz wody LUB aparaty wielozadaniowe
Klirens mocznika	Zmienny	25-33 ml/min	25-33 ml/min	25-33 ml/min	80-90 ml/min

IHD – *intermittent hemodialysis*: konwencjonalna przerywana hemodializa

CRRT – *continuous renal replacement therapy*: ciągła technika nerkozastępcza

CVVHD – *continuous veno-venous hemodialysis*: ciągła żyłno-żylna hemodializa

CVVHF – *continuous veno-venous hemofiltration*: ciągła żyłno-żylna hemofiltracja

CVVHDF – *continuous veno-venous hemodiafiltration*: ciągła żyłno-żylna hemodiafiltracja

SLED – *slow low-efficiency dialysis*: powolna niskowydajna dializa



Ryc.1. Aparat typu *single-pass batch dialysis system* w trakcie zabiegu. Widoczny zbiornik z płynem dializacyjnym oraz pojedyncza pompa perystaltyczna zapewniającą przepływ płynu dializacyjnego i krwi.

U chorych z AKI stabilnych hemodynamicznie, niewymagających opieki w OIT, pacjentów z zagrażającą życiu hiperpotasemią, z zatruciami, standardowa IHD pozostaje techniką podstawową, i – zależnie od stanu metabolicznego chorego – stosuje się ją codziennie lub nawet co drugi dzień.

Z kolei u pacjentów z zespołem dysfunkcji wielonarządowej, w ciężkim stanie, wymagających agresywnego leczenia wieloma lekami, żywienia pozajelitowego oraz stosowania urządzeń podtrzymujących podstawowe funkcje życiowe, IHD może okazać się niewystarczająca. Ponadto, powodując gwałtowne przesunięcia różnych związków i wody pomiędzy przestrzeniami ustroju, sprzyja ona niestabilności hemodynamicznej oraz groźnym zaburzeniom rytmu i często kończy się przerwaniem zabiegu. Toteż u chorych z niewydolnością wielonarządową, u pacjentów z dużym ryzykiem niestabilności hemodynamicznej (np. po zabiegach kardiochirurgicznych, we wczesnym okresie zawału serca) wykonujemy przeważnie SLED, ze względu na mniejszy koszt, prostotę zabiegu i margines wolnego czasu w ciągu doby umożliwiający wykonanie niezbędnych procedur pielęgnacyjnych i diagnostycznych. Droższe i bardziej skomplikowane CVVHF i CVVHDF rezerwujemy dla pacjentów z ciężką sepsą i wstrząsem septycznym, ze względu na ich wydajność w zakresie usuwania średnich cząstek. System Genius® wykorzystujemy również w tych przypadkach, gdy transport chorego do ośrodka dializ nie jest możliwy.

Dodatkowym zastosowaniem SLED w systemie Genius® są w naszym ośrodku dializy śródoperacyjne, prowadzo-

ne podczas zabiegów chirurgicznych z dużym ryzykiem wystąpienia hiperkaliemii i kwasicy metabolicznej, takich jak: zabiegi na sercu, dużych naczyniach i w obrębie jamy brzusznej [14]. Od 2010 roku prowadzony jest w centralnym szpitalu klinicznym WUM program dializ śródoperacyjnych podczas przeszczepienia wątroby [15]. Pacjenci z niewydolnością nerek w okresie przedoperacyjnym są kwalifikowani do SLED śródoperacyjnego w celu uniknięcia niebezpiecznych dla życia wzrostów stężeń potasu i mleczanów, szczególnie w okresie po usunięciu wątroby własnej i w chwili reperfuzji przeszczepu. Do programu kwalifikowani są chorzy w najcięższym stanie, z niewydolnością wielonarządową, w tym nerek, jednak zdarza się, że również pacjenci z prawidłową czynnością nerek przed operacją przeszczepienia wymagają wspomagania SLED podczas jego trwania z powodu powikłań skutkujących zaburzeniami metabolicznymi i anurią. Do chwili obecnej przeprowadzono w ośrodku łącznie 137 zabiegów SLED podczas przeszczepienia wątroby, nie odnotowując istotnych powikłań poza zakrzepnięciem drenów podczas kilku procent zabiegów. W czasie zabiegów nie stosowano antykoagulacji.

PODSUMOWANIE

SLED w systemie Genius® stwarza możliwość względnie taniego zastąpienia technik ciągłych i może istotnie ograniczyć ich zastosowanie. Mobilność i prostota systemu Genius® umożliwia dostosowanie zabiegów SLED do rozmaitych sytuacji klinicznych. U krytycznie chorych pacjentów z AKI stanowią zamiennik CRRT, od których są tańsze i łatwiejsze w obsłudze. U chorych ze znaczną hiperkaliemią lub kwasica pozwalają na szybsze wyrównanie zaburzeń zagrażających życiu, z łatwością mogą być stosowane także śródoperacyjnie. Biorąc pod uwagę badania publikowane w ostatnich latach, wydaje się prawdopodobne, że pozycja SLED w leczeniu AKI u krytycznie chorych może ulec wzmocnieniu w kolejnej edycji zaleceń KDIGO.

PIŚMIENICTWO

1. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int* 2012;2(Suppl):1-138.
2. Augustine JJ, Sandy D, Seifert TH, Paganini EP. A randomized controlled trial comparing intermittent with continuous dialysis in patients with ARF. *Am J Kidney Dis*. 2004;44:1000-7.
3. Lins RL, Elseviers MM, Van der Niepen P. et al. Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute kidney injury patients admitted to the intensive care unit: results of a randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:512-8.
4. Vinsonneau C, Camus C, Combes A et al. Continuous venovenous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: a multicentre randomised trial. *Lancet*. 2006;368:379-85.
5. Friedrich JO, Wald R, Bagshaw SM, Burns KEA, Adhikari NK. Hemofiltration compared to hemodialysis for acute kidney injury: systematic review and meta-analysis. *Critical Care*. 2012;16:R146.

6. Schefold JC, von Haehling S, Pischowski R et al. The effect of continuous versus intermittent renal replacement therapy on the outcome of critically ill patients with acute renal failure (CONVINT): a prospective randomized controlled trial. *Crit Care*. 2014;18:R11.
7. Rabindranath K, Adams J, Macleod AM, et al. Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in adults. *Cochrane Database Syst Rev*2007; CD003773.
8. Schwenger V, Weigand MA, Hoffmann O et al. Sustained low efficiency dialysis using a single-pass batch system in acute kidney injury—a randomized interventional trial: the Renal Replacement Therapy Study in Intensive Care Unit Patients. *Crit Care*. 2012;16:R140.
9. Kitchlu A, Adhikari N, Burns KEA et al. Outcomes of sustained low efficiency dialysis versus continuous renal replacement therapy in critically ill adults with acute kidney injury: a cohort study. *BMC Nephrol*. 2015;16:127.
10. Kumar VA, Craig M, Depner T et al. Extended daily dialysis: a new approach to renal replacement for acute renal failure in the intensive care unit. *Am J Kidney Dis*. 2000;36(2):294-300.
11. Marshall MR, Creamer JM, Foster M et al. Mortality rate comparison after switching from continuous to prolonged intermittent renal replacement for acute kidney injury in three intensive care units from different countries. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(7):2169-75.
12. Kielstein JT, Kretschmer U, Ernst T et al. Efficacy and cardiovascular tolerability of extended dialysis in critically ill patients: a randomized controlled study. *Am J Kidney Dis*. 2004;43:342-9.
13. Zhang L, Yang J, Eastwood GM, Zhu G, Tanaka A, Bellomo R. Extended daily dialysis versus continuous renal replacement therapy for acute kidney injury: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2015;66:322-30.
14. Matuszkiewicz-Rowińska J, Ostrowski G, Mieczkowski M et al: Intraoperative slow low-efficiency dialysis during emergency surgery in critically ill patients. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22:318A
15. Matuszkiewicz-Rowińska J, Wieliczko M, Małyszko J. Renal replacement therapy before, during, and after orthotopic liver transplantation. *Ann Transplant* 2013;18:248-55.

ORCID

Małgorzata Kościelska –

Paweł Żebrowski – 0000-0003-2826-0253

Jolanta Małyszko – 0000000187018171

Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

AUTOR KORESPONDUJĄCY

Małgorzata Kościelska

Katedra i Klinika Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych WUM w Warszawie

ul. Banacha 1a; 02-097 Warszawa

tel. +22 599-26-58; fax. +22 599-16-58

e-mail: nefrologia@wum.edu.pl

Nadesłano: 28.08.2019

Zaakceptowano: 04.11.2019

Skrócona informacja o leku: Solcidiol

Solcidiol, 0,266 mg, kapsułki miękkie: Każda kapsułka zawiera 0,266 mg kalcyfediolu (*Calcifediolum*), co odpowiada 15 960 IU witaminy D.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: każda kapsułka zawiera 4,98 mg etanolu, 31,302 mg sorbitolu (E 420) i 0,958 mg żółcieni pomarańczowej (E 110).

Grupa farmakoterapeutyczna: witamina D i analogi

Kod ATC: A11CC06

Wskazania do stosowania: Dorośli. Leczenie niedoboru witaminy D, w przypadkach gdzie konieczne jest podanie dużych dawek początkowych lub gdy preferowane jest podawanie rozłożone w czasie, jak w poniższych sytuacjach: jako leczenie wspomagające osteoporozę, u pacjentów z zespołem złego wchłaniania, osteodystrofia nerkowa, choroby kości spowodowane leczeniem kortykosteroidami. **Dawkowanie i sposób podawania** Zawartość witaminy D w diecie i ekspozycja na światło słoneczne są zróżnicowane wśród pacjentów, co należy brać pod uwagę obliczając odpowiednią dawkę analogu witaminy D takiego jak kalcyfediol. Dawkę, częstość i czas trwania leczenia należy określić na podstawie stężenia 25 hydroksycholekalcyferolu w osoczu, rodzaju schorzenia i stanu pacjenta, oraz innych współistniejących stanów, takich jak tyfoid, zespół złego wchłaniania, leczenie kortykosteroidami. Stosowana dawka powinna prowadzić do osiągnięcia stężenia wapnia w surowicy od 9 do 10 mg/dl. Za najpowszechniej akceptowany sposób diagnozowania niedoboru witaminy D uważa się oznaczenie stężenia 25 hydroksycholekalcyferolu w osoczu. Przyjęto, że niedobór witaminy D występuje, jeśli stężenie 25 hydroksycholekalcyferolu w surowicy wynosi <20 ng/ml. Natomiast obniżone stężenie witaminy D występuje w przypadku stężenia 25 hydroksycholekalcyferolu w surowicy od 20 do 24 ng/ml. U zdrowych osób średnie stężenie 25 hydroksycholekalcyferolu w surowicy wynosi od 25 do 40 ng/ml. **Sposób podawania:** Podanie doustne. Kapsułkę można przyjmować z wodą, mlekiem lub sokiem. **Dawkowanie:** Zalecana dawka to jedna kapsułka (0,266 mg kalcyfediolu) raz na miesiąc. **Obniżone stężenie witaminy D:** zaleca się przyjmowanie jednej kapsułki (0,266 mg kalcyfediolu) na miesiąc przez 2 miesiące. **Niedobór witaminy D:** zaleca się rozpoczęcie stosowania od jednej kapsułki (0,266 mg kalcyfediolu) na miesiąc przez 4 miesiące. *Jako leczenie wspomagające osteoporozę u pacjentów z niedoborem witaminy D*, zaleca się przyjmowanie jednej kapsułki (0,266 mg kalcyfediolu) na miesiąc przez 3-4 miesiące. W populacjach, w których występuje duże ryzyko niedoboru witaminy D, konieczne może być zastosowanie większych dawek lub stosowanie przez dłuższy czas, po analitycznej weryfikacji stopnia niedoboru i przy regularnym monitorowaniu stężenia 25 hydroksycholekalcyferolu w surowicy: **Osteodystrofia nerkowa:** jedna kapsułka (0,266 mg kalcyfediolu) na tydzień lub na dwa tygodnie. **Choroba kości spowodowana kortykosteroidami:** jedna kapsułka (0,266 mg kalcyfediolu) na miesiąc. **Pacjenci z większymi niedoborami witaminy D lub z zespołem złego wchłaniania:** ponowne podanie dawki początkowej tydzień po rozpoczęciu leczenia, a następnie jedna kapsułka raz na miesiąc przez cztery miesiące, z monitorowaniem stężenia 25 hydroksycholekalcyferolu w osoczu. W zależności od stężenia, konieczne może być zwiększenie dawki lub częstości podawania. Po ustabilizowaniu wartości stężenia w pożądanym zakresie, należy przerwać leczenie lub wprowadzić większe przerwy pomiędzy dawkami. Zasadniczo, dawkę należy zmniejszyć po ustąpieniu objawów, ponieważ zapotrzebowanie na analogi witaminy D zwykle maleje po poprawie stanu kości. Należy sprawdzić stężenie 25 hydroksycholekalcyferolu w surowicy po 3 miesiącach suplementacji, aby potwierdzić, czy mieści się ono w pożądanym lub preferowanym zakresie (30 - 60 ng/ml). Po ustabilizowaniu wartości stężenia w tym zakresie, należy przerwać leczenie lub zmniejszyć częstość stosowania. **Dzieci i młodzież:** U dzieci zaleca się stosowanie innych postaci zawierających mniejszą dawkę. **Przeciwwskazania** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. **Hiperkalcemia** (stężenie wapnia w surowicy >10,5 mg/dl), **hiperkaliuria** (zwiększone wydalanie wapnia z moczem). **Kamica** **wapniowa**. **Hiperwitaminoza D**. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania** **Stężenie 25 hydroksycholekalcyferolu w surowicy odzwierciedla zapotrzebowanie na witaminę D u pacjenta.** Aby osiągnąć odpowiednią odpowiedź kliniczną na doustne podawanie kalcyfediolu, wymagana jest również właściwa zawartość wapnia w diecie. W celu kontroli działania terapeutycznego, oprócz stężenia 25 hydroksycholekalcyferolu należy monitorować poniższe parametry: stężenie wapnia, fosforu i aktywność fosfatazy zasadowej w surowicy oraz zawartość wapnia i fosforu w dobowej zbiórce moczu. Zmniejszenie aktywności fosfatazy alkalicznej w surowicy zwykle poprzedza wystąpienie hiperkalcemii. Po ustabilizowaniu się parametrów oraz podczas leczenia podtrzymującego należy regularnie monitorować powyższe parametry, zwłaszcza stężenie 25 hydroksykalcyferolu i wapnia w surowicy. **Niewydolność wątroby lub dróg żółciowych:** w przypadku niewydolności wątroby wchłanianie kalcyfediolu może okazać się niemożliwe, ze względu na brak wytwarzania soli kwasów żółciowych. **Zaburzenie czynności nerek:** stosować z zachowaniem ostrożności. Stosowanie tego produktu leczniczego u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek powinno się odbywać w połączeniu z okresowym monitorowaniem stężenia wapnia i fosforu w surowicy oraz zapobieganiem hiperkalcemii. Przemiana do kalcytriolu zachodzi w nerkach, w związku z tym w przypadku ciężkiego zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min) może wystąpić bardzo istotne zmniejszenie działania farmakologicznego. **Niewydolność serca:** konieczne jest zachowanie szczególnej ostrożności. Należy stale monitorować stężenie wapnia w surowicy, zwłaszcza u pacjentów przyjmujących glikozydy naparstnicy, ponieważ może wystąpić hiperkalcemia i zaburzenia rytmu serca. Na początku leczenia zaleca się oznaczenie stężenia dwa razy w tygodniu. **Niedoczynność przyszczyka:** 1 alfa-hydroksylaza jest aktywna przez hormon przyszczykowy. W związku z tym, niedoczynność przyszczyka może spowodować słabsze działanie kalcyfediolu. **Kamienie nerkowe:** należy monitorować stężenie wapnia w surowicy, ponieważ witamina D zwiększa wchłanianie wapnia i może pogorszyć sytuację. U tych pacjentów suplementy witaminy D należy stosować wyłącznie, jeśli korzyści przewyższają ryzyko. **U pacjentów długotrwałe unerwioniomochy** konieczne może być zmniejszenie dawki w celu uniknięcia hiperkalcemii. **Niektóre choroby zmniejszają zdolność jelit do wchłaniania witaminy D**, jak w przypadku zespołu złego wchłaniania lub choroby Crohna. **Pacjenci z sarkoidozą, gruźlicą lub inną chorobą ziarniniakową:** stosować z zachowaniem ostrożności, ponieważ schorzenia te mogą prowadzić do zwiększonej wrażliwości na działanie witaminy D jak również do zwiększonego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych podczas przyjmowania dawek mniejszych niż zalecane. U tych pacjentów konieczne jest monitorowanie stężenia wapnia w surowicy i moczu. **Pacjentów i ich rodziny i (lub) opiekunów należy poinformować o znaczeniu przyjmowania przepisanej dawki i** stosowania się do zaleceń dotyczących diety oraz jednoczesnego przyjmowania suplementów wapnia, aby zapobiec przedawkowaniu. **Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych:** pacjentów należy poinformować, że produkt leczniczy zawiera składniki, które mogą wpływać na wyniki badań laboratoryjnych: Oznaczenie stężenia cholesterolu: kalcyfediol może wpływać na metodę Zlatkisa Zaka prowadząc do fałszywego wyniku podwyższonego stężenia cholesterolu w surowicy. **Pacjenci w podeszłym wieku:** U osób w podeszłym wieku zwykle występuje większe zapotrzebowanie na witaminę D ze względu na mniejszą zdolność skóry do wytwarzania cholekalcyferolu z jej prekursora, czyli 7-dehydrocholesterolu, mniejsza ekspozycja na światło słoneczne, zmiany czynności nerek lub zaburzenia trawienia, które zmniejszają wchłanianie witaminy D. **Ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych:** Produkt leczniczy zawiera 1% etanolu (alkoholu), co odpowiada 4,98 mg na kapsułkę. Produkt leczniczy zawiera sorbitol. Pacjenci z dziedziczną nietolerancją fruktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego. Produkt leczniczy może powodować reakcje alergiczne, ponieważ zawiera żółcieni pomarańczową (E 110). Może powodować astmę, zwłaszcza u pacjentów uczulonych na kwas acetylosalicylowy. **Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji** **Fenytoina, fenobarbital, prymidon i inne induktory enzymów:** induktory enzymów mogą zmniejszać stężenie kalcyfediolu w osoczu i hamować jego działanie, wzmagając jego metabolizm w wątrobie. Z tego względu podczas stosowania kalcyfediolu z lekami przeciwpadaczkowymi, które są induktorami CYP3A4, zwykle zaleca się monitorowanie stężenia 25-OH-D w osoczu, aby rozważyć możliwość uzupełnienia. **Glikozydy nasercowe:** kalcyfediol może powodować hiperkalcemię, która z kolei może nasilać działanie inotropowe digoksyny oraz jej toksyczność, prowadząc do zaburzeń rytmu serca. **Produkty lecznicze, które zmniejszają wchłanianie kalcyfediolu, takie jak kolestiramina, kolestypol lub orlistat** mogą powodować zmniejszenie jego działania. Zaleca się podawanie tych produktów leczniczych i suplementów witaminy D w odstępach co najmniej 2 godzin. **Parafina i oleje mineralne:** ze względu na rozpuszczalność kalcyfediolu w tłuszczach, produkt może rozpuścić się w parafinie, co może spowodować zmniejszenie wchłaniania jelitowego. Zaleca się stosowanie środków czyszczących innego rodzaju, lub co najmniej dawkowanie w odstępach czasu. **Diuretyki tiazydowe:** jednoczesne stosowanie diuretyków tiazydowych (hydrochlorotiazyd) z suplementami witaminy D u pacjentów z niedoczynnością przyszczyka może prowadzić do hiperkalcemii, która może być przejściowa lub może wymagać przerwania leczenia analogiem witaminy D. **Niektóre antybiotyki,** takie jak penicylina, neomycyna i chloramfenikol mogą nasilać wchłanianie wapnia. **Środki wiążące fosforany, takie jak sole magnezu:** ponieważ witamina D wpływa na transport fosforanów w jelitach, nerkach i kościach, może wystąpić hipermagnezemia. Dawkę środków wiążących fosforany należy dostosować w oparciu o stężenie fosforanów w surowicy. **Werapamil:** niektóre badania wykazują możliwość hamowania działania przeciwdławicowego, ze względu na antagonistyczny charakter działań. **Witamina D:** należy unikać jednoczesnego podawania analogów witaminy D, ponieważ może to prowadzić do efektu addytywnego i hiperkalcemii. **Suplementy wapnia:** należy unikać niekontrolowanego stosowania dodatkowych preparatów zawierających wapń. **Kortykosteroidy:** neutralizują działanie analogów witaminy D, takich jak kalcyfediol. **Interakcje z jedzeniem i piciem:** Należy uwzględnić suplementy żywności z witaminą D, ponieważ może wystąpić efekt addytywny. **Wpływ na płodność, ciążę i laktację** **Ciąża:** Nie przeprowadzono kontrolowanych badań stosowania kalcyfediolu u kobiet w ciąży. Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję. Produkt leczniczego Solcidiol nie należy stosować w okresie ciąży. **Karmienie piersią:** Kalcyfediol przenika do mleka kobiecego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Przyjmowanie przez matkę dużych dawek kalcyfediolu może prowadzić do dużego stężania kalcytriolu w mleku i spowodować hiperkalcemię u dzieci. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany podczas karmienia piersią. **Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn** Produkt leczniczego Solcidiol nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. **Działania niepożądane** Działania niepożądane kalcyfediolu zwykle występują niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), jednak niekiedy są dość istotne. Najbardziej znaczące działania niepożądane wiążą się z przyjmowaniem nadmiernych ilości witaminy D tj. zwykle są związane z przedawkowaniem lub długotrwałym leczeniem, zwłaszcza łącznie z dużymi dawkami wapnia. Dawki analogu witaminy D, które prowadzą do hiperwitaminozy, różnią się znacznie w zależności od pacjenta. Najczęściej występujące działania niepożądane są spowodowane hiperkalcemią, która może pojawić się na początku lub na dalszym etapie leczenia: **Zaburzenia endokrynologiczne:** Zapalenie trzustki, jeden z późnych objawów hiperkalcemii. **Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:** Wzrost stężenia azotu mocznika we krwi, albuminuria, hipercholesterolemia, hiperkalcemia. **Zaburzenia układu nerwowego:** W przypadku umiarkowanej hiperkalcemii mogą wystąpić następujące objawy: osłabienie, zmęczenie, senność, ból głowy, drażliwość. **Zaburzenia oka:** Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000) w przypadku stosowania bardzo dużych dawek może wystąpić światłowstręt i zapalenie spojówek ze zapaleniem rogówki. **Zaburzenia serca:** W przypadku hiperkalcemii mogą wystąpić zaburzenia rytmu serca. **Zaburzenia żołądka i jelit:** Nudności, wymioty, suchość w jamie ustnej, zaparcie, zaburzenia smaku z posmakiem metalicznym, skurcze jamy brzusznej. W przypadku progresji hiperkalcemii może wystąpić jadłowstręt. **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:** Zwiększone stężenie wapnia może prowadzić do zwiększenia aktywności transaminaz (AspAT i AlAT). **Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łączne:** Na początkowym etapie hiperkalcemii może pojawić się ból kości i mięśni, zwapnienie tkanek miękkich. **Zaburzenia nerek i dróg moczowych:** Objawami hiperkalcemii są: nefrokalcynozą i pogorszenie czynności nerek (z wielomoczem, nadmiernym pragnieniem, nykturią i białkomoczem). **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:** Późnymi objawami hiperkalcemii są: nieżyt nosa, świąd, hipertermia, spadek libido. **Przedawkowanie** **Objawy:** Stosowanie witaminy D w dużych dawkach lub przez dłuższy czas może spowodować hiperkalcemię, hiperkaliurię, hiperfosfatemię i niewydolność nerek. Jako wczesne objawy przedawkowania może pojawić się osłabienie, zmęczenie, senność, ból głowy, jadłowstręt, suchość w jamie ustnej, metaliczny posmak, nudności, wymioty, skurcze jamy brzusznej, wielomocz, nadmierne pragnienie, nykturia, zaparcie lub biegunka, zawroty głowy, szumy uszne, ataksja, wysypka, hipotonia (zwłaszcza u dzieci), ból mięśni lub kości i drażliwość. Do objawów hiperkalcemii występujących na późniejszym etapie należą: nieżyt nosa, swędzenie, spadek libido, nefrokalcynozą, niewydolność nerek, osteoporoza u dorosłych, opóźnienie wzrostu u dzieci, spadek masy ciała, niedokrwistość, zapalenie spojówek ze zapaleniem, światłowstręt, zapalenie trzustki, podwyższone stężenie azotu mocznika we krwi, albuminuria, hipercholesterolemia, zwiększona aktywność transaminaz (SGOT i SGPT), hipertermia, uogólnione zwapnienie naczyń krwionośnych, drgawki, zwapnienie tkanek miękkich. U pacjentów rzadko może wystąpić nadciśnienie lub objawy psychotyczne; aktywność fosfatazy alkalicznej w surowicy może się zmniejszyć; zaburzenia gospodarki elektrolitowej wraz z umiarkowaną kwasica mogą prowadzić do zaburzeń rytmu serca. W najcięższych przypadkach, gdzie stężenie wapnia w surowicy przekroczy 12 mg/dl, może wystąpić omdlenie, kwasica metaboliczna lub śpiączka. Chociaż objawy przedawkowania są zwykle odwracalne, przedawkowanie może prowadzić do niewydolności nerek lub serca. Przyjmuje się, że stężenie 25 hydroksycholekalcyferolu powyżej 150 ng/ml może wiązać się ze zwiększoną częstością występowania działań niepożądanych. Typowe dla tego typu przedawkowania jest podwyższone stężenie wapnia, fosforanów, albuminy i azotu mocznika we krwi, jak również cholesterolu i transaminaz. **Leczenie:** Leczenie przedawkowania kalcyfediolu: 1. Odstawienie leczenia (kalcyfediolum) i wszelkimi suplementami wapnia. 2. Przestrzeganie diety z niską zawartością wapnia. W celu zwiększenia wydalania wapnia zaleca się podawanie dużych ilości płynów doustnie i drogą pozajelitową. Jeśli zajdzie taka konieczność, należy podać steroidy i wymusić diurezę stosując diuretyki pętlowe, takie jak furosemid. 3. Jeśli produktu zażyty został w ciągu ostatnich 2 godzin, zaleca się opróżnienie żołądka i wywołanie wymiotów. Jeśli witamina D przeszła przez żołądek, można podać środek przeczyszczający (parafinę lub olej mineralny). Jeśli witamina D już się wchłonęła, można przeprowadzić hemodializę lub dializę otrzewnową z użyciem roztworu niezawierającego wapnia. Hiperkalcemia spowodowana długotrwałym stosowaniem kalcyfediolu utrzymuje się przez około 4 tygodnie od zakończenia leczenia. Objawy podmiotowe i przedmiotowe hiperkalcemii są zwykle odwracalne. Jednakże, wapnienie przetrwotowe może spowodować ciężką niewydolność nerek lub serca oraz śmierć. **Podmiot odpowiedzialny:** Biofarm Sp. z o.o., ul. Walbrzyńska 13, 60-198 Poznań. **Solcidiol**, 0,266 mg, kapsułki miękkie - pozwolenie nr 23954 (wydane przez URPL, WM i PB). **Rp** – produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza. Odpłatność 100%.

Dostępne opakowania: 5 kapsulek miękkich.