

POSTGRADUÁLNÍ NEFROLOGIE

VÝBĚR ZE SVĚTOVÉ LITERATURY S KLINICKÝMI KOMENTÁŘI

Ročník 3 Číslo 2

Duben 2005

Řídí redakční rada:

Předseda:

MUDr. Štefan Vítka, CSc.,
Transplantcentrum IKEM, Praha

Členové:

**Prof. MUDr. Sylvie Dusilová
Sulková, DrSc.,**
Koordináční středisko transplantací
a 1. a 3. LF UK, Praha

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.,
Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN,
Praha

Doc. MUDr. Miroslav Merta, CSc.,
Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN,
Praha

MUDr. Ondřej Viklický, CSc.,
Klinika nefrologie TC IKEM, Praha

Informační bulletin
Postgraduální nefrologie

Vydává jako čtvrtletník
Medical Tribune CZ, s. r. o.

Redakce:
Mgr. J. Hořejší
Mgr. D. Lipovská

Vydání umožňuje vzdělávací grant
společnosti Roche, s. r. o.

Zástupce:
MUDr. E. Houbová

Názory publikované v tomto periodiku
se nemusí nutně shodovat s názory
nakladatele nebo sponsora.

Copyright © 2005
MEDICAL TRIBUNE GROUP

Žádná část tohoto časopisu nesmí
být kopírována ani rozmnožována
za účelem dalšího rozšiřování v ja-
kémkoli formě či jakýmkoli způsobem
bez písemného souhlasu vlastníka
autorských práv.

Registrováno pod č. MK ČR E 14238
ISSN: 1214-178X

OBSAH

- *Včasná léčba anémie zřejmě zpomaluje progresi chronických renálních onemocnění.....18*
- *Nové horizonty v terapii hyperparathyreózy: kalcimimetika19*
- *Prevalence chronického onemocnění ledvin v USA je vysoká, ale roste výrazně pomaleji než prevalence terminálního selhání ledvin.....21*
- *Hemolyticko-uremický syndrom.....22*
- *Dlouhodobé výsledky indukční a udržovací terapie mykofenolát mofetilem u nemocných s difúzní proliferativní lupusovou nefritidou.....24*
- *Proč jsou pacienti s chronickým onemocněním ledvin předáváni do péče nefrologů pozdě? Dá se s tím něco dělat?27*
- *Kde končí renoprotekce a začíná léčba chronických progresivních nefropatií?.....29*
- *Omezený význam vzorců na výpočet glomerulární filtrace u nemocných po transplantaci ledviny30*
- *Kardioresenální rizikové faktory v běžné populaci31*



www.nefrol.cz



Vydávají:
Česká nefrologická společnost a Česká transplantáční společnost



Vychází díky vzdělávacímu grantu společnosti ROCHE s. r. o.

Včasná léčba anémie zřejmě zpomaluje progresi chronických renálních onemocnění

Gouva Ch, Nikolopoulos P, Ioannidis PA, Siamopoulos KC. Treating anemia early in renal failure patients slows the decline of renal function: A randomized controlled trial. *Kidney Int* 2004;66:753–760.

Léčba anémie dialyzovaných pacientů rekombinantním lidským erytropoetinem je rutinní součástí komplexní péče o dialyzované pacienty. Časně úpravě anémie je věnováno podstatně méně pozornosti: jen přibližně 10–20 % pacientů je léčeno již v predialyzačním období, přitom byly dokumentovány příznivé zkušenosti s úpravou například funkce levé komory, kognitivních funkcí, fyzické výkonnosti atd.

Cílem prospektivní randomizované studie bylo určit, zda včasná léčba sekundární anémie pacientů s chronickým onemocněním ledvin zpomalí progresi zániku funkce ledvin. Primárním cílem bylo určit, u kolika pacientů dojde za dobu sledování k výraznému snížení renální funkce (dvojnásobná koncentrace kreatininu v séru či zahájení dialyzačního léčení, či úmrtí).

Do studie byli zařazeni pacienti s hodnotou hemoglobinu 90–116 g/l a s renální nedostatečností (koncentrace kreatininu v séru 2–6 mg%, tj. 177–530 μ mol/l, dosud nedialyzovaní). U pacientů, jejichž koncentrace hemoglobinu byla nižší než 90 g/l, bylo podávání erytropoetinu zahájeno neprodleně, tj. nebyli zařazeni do studie. Vyřazovací kritéria byla poměrně přísná a zahrnovala mimo jiné deficit železa, proteinurii vyšší než 2 g/d, sérovou koncentraci albuminu nižší než 35 g/l a diabetes mellitus jako základní příčinu renálního poškození. Rovněž léčba inhibitory ACE a blokátory receptoru AT_1 pro angiotensin II nebyla povolena, pacienti byli převedeni na jiná antihypertenziva (týkalo se tří osob).

Pacienti randomizovaní do skupiny „časné“ léčby byli léčeni erytropoetinem od okamžiku zahájení studie („early treatment“; $n = 45$). Pacienti druhé skupiny, označované jako „odložené“ léčby, byli léčeni až od okamžiku, kdy jejich koncentrace hemoglobinu byla nižší než 90 g/l (pozdější zahájení léčby erytropoetinem; $n = 43$). Erytropoetin byl aplikován podkožně, jedenkrát týdně s.c. v dávce 50 U/kg, s úpravou dle koncentrací hemoglobinu (zvýšení či snížení dávek o 25 U/kg), horní hranice korekce anémie byla stanovena na 130 g/l.

Plánované trvání studie bylo 2,5 let, počet pacientů 100. Vzhledem k tomu, že v průběhu léčby byla u daného erytropoetinu (α) změněna povolená aplikace na intravenózní, byla studie ukončena o něco dříve. Ve studii „časného“ zahájení léčby byl medián sledování 17 měsíců (rozmezí prvního a třetího kvartilu 11–19 měsíců) a ve studii „odloženého“ zahájení byl medián doby sledování od vstupu do studie po první aplikaci erytropoetinu

12 měsíců (7–18). To znamená, že za jinak srovnatelných podmínek byli pacienti druhé skupiny léčeni erytropoetinem přibližně o jeden rok později.

Výsledky jsou publikovány ve čtyřech oddílech: charakteristika souborů, hodnoty krevního obrazu a renální funkce za 12 měsíců po zařazení do studie, stav renálních funkcí (dosažení primárního cíle) a výskyt nežádoucích účinků.

Studie se účastnilo 88 pacientů ze 14 dialyzačních center. Medián sledování byl 22 měsíců a celkem byla doba sledování 147 „paciento-roků“. Počet úmrtí byl v obou skupinách stejný, resp. 3 a 4 pacienti. Nikomu ze skupiny „později“ zahájené léčby neklesla v průběhu sledování koncentrace hemoglobinu pod 90 g/l; jinými slovy, jakmile se koncentrace hemoglobinu snížila k této mezi, byla léčba erytropoetinem bezprostředně zahájena. Průměrný věk byl srovnatelný (66 vs. 64 let), stejně jako tělesná hmotnost (72 vs. 70 kg), vstupní koncentrace hemoglobinu (101 vs. 101 g/l), kreatininu v séru (227 vs. 197 μ mol/l) a proteinurie (0,66 g vs. 0,57 g).

Po roce sledování byl zřetelný rozdíl v parametrech červeného krevního obrazu, byl však výrazný rozdíl i ve stupni poklesu renální funkce. Zatímco při včasném zahájení léčby erytropoetinem (tj. od prvního dne zahájení studie, při vstupní koncentraci hemoglobinu 90–116 g/l) byla renální funkce prakticky stabilní, bez progresy, resp. s pozvolnou progresí, u pacientů léčených „s odstupem“ (tj. až poté, co hodnota hemoglobinu klesla na 90 g/l, tj. v průměru o rok později než skupina s včasnou léčbou) se renální funkce výrazně zhoršily. Zatímco tedy na začátku sledování byly parametry renálních funkcí srovnatelné (viz výše uvedené koncentrace kreatininu v séru), po roce byly zcela rozdílné: sérová koncentrace kreatininu ve skupině s časnou léčbou byla v průměru 337 μ mol/l, ve druhé skupině 447 μ mol/l, rozdíl je statisticky významný ($p < 0,001$). Clearance kreatininu (vypočítaná Cockcroft-Gaultovou rovnicí) byla po roce sledování 21,9 ml/min (0,365 ml/s) vs. 16,1 ml/min (0,268 ml/s).



U 13 pacientů ze skupiny „časné“ léčby anémie a u 23 pacientů ze skupiny „odložené“ léčby anémie erytropoetinem došlo ke zhoršení sérové koncentrace kreatininu na dvojnásobek a/nebo zahájení dialyzačního léčení. Průměrná koncentrace kreatininu při zahájení dialyzačního léčení byla srovnatelná v obou skupinách, neboli podmínky hodnocení rozdílu mezi skupinami nebyly v době zahájení dialýzy ovlivněny různým přístupem. Pacienti obou skupin zahajovali dialyzační léčení průměrně při hodnotě clearance kreatininu 11 ml/s (0,18 ml/s),

tomu odpovídala koncentrace kreatininu 6,69 mg% (591 µmol/l) a 6,95 mg% (615 µmol/l). Hypertenze byla dobře kompenzována v obou skupinách (a to i bez použití inhibitorů ACE i bez blokátorů AT₁). Suplementace železa byla cílena k dosažení saturace transferinu ≥ 20 % a u absolutní většiny byla dosažena perorálně (s výjimkou dvou pacientů, kde pro gastrointestinální intoleranci bylo železo aplikováno intravenózně). Celkem bylo hospitalizováno 10 osob (6 vs. 4), skupiny se nelišily v nemocnosti.

Relativní riziko zdvojnásobení koncentrace kreatininu v séru či riziko úmrtí bylo ve skupině časné léčby 0,42, což představuje statistickou významnost $p = 0,012$. Při standardizaci ke vstupní koncentraci kreatininu je rozdíl dokonce ještě větší (relativní riziko 0,37; $p = 0,004$).

Ostatní sledované parametry (například věk, pohlaví, proteinurie aj.) na tento parametr neměly vliv.

Je tedy zřejmé, že ve sledované základní skupině 88 osob se na stupni progresu renálního onemocnění výrazně uplatnil faktor korekce anémie: pacienti, kteří byli léčeni po celou dobu sledování, měli výrazně pomalejší postup zániku funkce ledvin. Toto zjištění je klinicky mimořádně významné. Bylo provedeno však jen u necelé stovky pacientů, byť podle validního protokolu a s dostatečně dlouhou dobou sledování. Pokud by tento nálezní potvrdily i další studie, je dokladem „inappropriate underuse of a beneficial treatment“, tj. klinicky závažného pomíjení aplikace prospěšné léčby.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Sulková Dusilová, DrSc.

Dosud bylo zaznamenáno, že včasná léčba anémie (resp. zahájení aplikace rekombinantního erythropoetinu) koriguje velmi úspěšně samotnou anémii prakticky u všech pacientů. Kromě laboratorního zlepšení byla popsána zlepšení celé řady fyziologických funkcí a nepotvrdily se obavy, že se při léčbě erythropoetinem renální funkce mohou zhoršit. V pilotní studii bylo ukázáno, byť v krátkodobějším sledování, že progresi ledvin může být zpomalena (Kuriyama, 1997).

Jaké jsou fyziologické změny, které působí uvedené zpomalení progresu? Přesně objasněny nebyly. Z experimentálních prací však uvedme například Carliniho (1999) a Akimotu (2000), kteří ukázali, že erythropoetin in vitro ochraňuje endoteliální buňky a buňky hladké svaloviny cév před apoptózou. Apoptóza hraje klíčovou roli v progresi tubulární atrofie při chronických nefropatiích a je zvyšována oxidačním stresem. Ten je vyšší v podmínkách hypoxémie neboli při anémii. To může znamenat, že korekce anémie, která zvýší dodávku kyslíku, sníží nepřímo i oxidační stres a jeho důsledky, tím lze očekávat snížení morfolického poškození.

Je vhodné pro úplnost zmínit, že protokol studie vyžadoval vysazení inhibitorů ACE i blokátorů AT₁ receptorů pro angiotensin II. Tyto látky jsou považovány za velmi důležité při konzervativní terapii renálního poškození. Protože dřívější nálezy uváděly možnost „rezistence“ na erythropoetin

(byť jen částečné) při současné léčbě těmito preparáty, bylo jejich užívání při sestavování protokolu považováno za možný interferující faktor. V současné době se tyto látky při léčbě anémie rekombinantním erythropoetinem nevysazují a nepovažují se za faktor snižující efektivitu erythropoetinu. Protože však žádný z pacientů tato „nefroprotektivní“ antihypertenziva neužíval, zůstává otázkou, zda „nefroprotektivita“ může být s příznivým účinkem erythropoetinu aditivní, či zda jsou na sobě nezávislé.

Pokud by korekce anémie rekombinantním erythropoetinem zpomalila progresi renálního poškození a tím oddálila dialyzační léčbu, je kromě medicínského prospěchu dosažena i ekonomická úspora: léčba erythropoetinem není levná, ale v daném dávkovacím schématu (přibližně 50 U/kg/týden, tj. 3 500 U/týden) je podstatně levnější než metody náhrady funkce ledvin.

Nález má tedy obrovský klinický význam a zasluhuje pozornost. Léčba erythropoetinem by měla být součástí komplexní péče o pacienta s chronickým onemocněním ledvin.

Literatura

Akimoto T, Kusano E, Inaba T, et al. Erythropoietin regulates vascular smooth muscle cell apoptosis by a phosphatidylinositol 3 kinase-dependent pathway. *Kidney Int* 2000;58:269–282.

Carlini GR, Alonzo EJ, Dominguez J, et al. Effect of recombinant human erythropoietin on endothelial cell apoptosis. *Kidney Int* 1999;55:546–553.

Kuriyama S, Tomonari H, Yoshida H, et al. Reversal of anemia by erythropoietin therapy retards the progression of chronic renal failure, especially in non-diabetic patients. *Nephron* 1997;77:177–185.

Nové horizonty v terapii hyperparathyreózy: kalcimimetika

Block A, Martin KJ, de Francisco ALM, Turner S, et al. Cinacalcet hydrochloride for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 2004;350:1516–1525.

Studie předkládá výsledky sledování léčby pokročilé hyperparathyreózy kalcimimetikem označovaným dříve jako AMG 073, nazývaným cinacalcet. Již dřívější zkušenosti ukázaly výrazné snížení PTH při současné bezpečnosti z hlediska rozvoje hyperkalcémie a hyperfosfatémie (Goodman, 2002). Předkládaná práce hodnotí dlouhodobé užívání preparátu z hlediska účinnosti i bezpečnosti. Jejím primárním cílem bylo srovnání počtu pacientů, kteří dosáhnou cílovou hodnotu PTH při léčbě cinacalcetem ve srovnání s placebem.

Sledování byli dialyzovaní pacienti ve třech světadílech (Severní Amerika – USA; Evropa; Austrálie) v celkem 63 hemodialyzačních centrech. Celkem jich bylo vyšetřeno před zahájením studie 1 270, z nich 741 splňovalo poměrně přísná vstupní kritéria a byli randomizováni do jedné ze dvou skupin: léčba cinacalcetem vs. placebo. Randomizace proběhla v poměru 1 : 1 a zohledňovala zastoupení extrémně vysokých koncentrací parathormonu v séru (do 20 % pacientů s PTH nad 800 pg/ml v obou

skupinách) a rovněž dbala na srovnatelnost hodnot fosforu a vápníku při vstupu do studie. Studie trvala 26 týdnů (12 týdnů určených pro titraci dávky, 14 týdnů další sledování k ověření účinnosti). Byla dvojitě zaslepená a hlavním kritériem indukujícím zařazení byla akcentovaná sekundární hyperparathyreóza.



Iniciální dávkování bylo 30 mg cinacalcetu jedenkrát denně per os. Postupně (v předepsaných intervalech čtyř týdnů) bylo možno dávku upravovat, dle změn koncentrace PTH. Cílovým rozmezím bylo 100–250 pg/ml. Dávky mohly dosáhnout až 180 mg.

Pacienti mohli souběžně užívat analoga či metabolity vitamínu D a/nebo vazače fosforu v GIT a podle výsledku fosfatémie či kalcémie byly dávky a volba léků upravovány.

Průměrný věk byl 54 let (léčená skupina) vs. 55 let (kontrolní skupina) a délka dialyzačního léčení dosahovala 72 měsíců; rovněž další charakteristiky obou skupin na počátku sledování byly bez rozdílů. Kalcitriol parentálně byl předepisován 8 % (resp. 10 %) pacientů, perorální kalcitriol užívalo 24 % (25 %), parikalcitol (analog kalcitriolu, preparát Zemplar) byl podáván 14 % (15 %). Kalciové vazače užívalo přibližně 40 % sledovaných osob obou skupin, sevelamer v monoterapii přibližně 25 % a něco málo nad 10 % užívalo kombinaci Ca vazačů a sevelameru. Celkem více než 90 % pacientů obou skupin užívalo vazače fosforu v gastrointestinálním traktu.

Primární cíl (pokles hodnot PTH pod požadovanou horní mez 250 pg/ml) byl dosažen u 43 % pacientů léčených cinacalcetem v porovnání s pouze 5 % pacientů léčených placebem (přitom léčba placebem neznamenal „neléčení“, neboť byla podávána obvyklá léčba pokročilé hyperparathyreózy – tj. vazače fosfátu a/nebo aktivní vitamin D či jeho analoga).

Pokles koncentrace PTH představoval v terapeuticky intervenované skupině 43 % (ve srovnání se zvýšením o 9 % u skupiny kontrolní). Koncentrace sérového kalcia se snížila, byly zaznamenány i epizody hypokalcémie, klinicky nezávažné, snadno řešitelné snížením dávky cinacalcetu či zvýšením suplementace Ca.

Významným nálezem byl pokles fosfokalciového součinu, a to o 15 %. To dokládá, že cinacalcet je dosud jediným lékem užívaným k potlačení nadměrné aktivity příštítných tělísek při selhání ledvin, který nezvyšuje koncentraci kalcia ani fosforu.

Nežádoucí účinky se vyskytly v průběhu studie téměř u všech nemocných, a to v obou skupinách. Nebyly však závažné. Patří k nim zejména nevolnost a zvracení, tyto obtíže se vyskytly častěji u pacientů léčených cinacalcetem.

Dávky vitamínu D byly při terapii cinacalcetem ponechány přibližně u poloviny pacientů beze změny, u části byly zvýšeny a u části sníženy. V praktickém dopadu to znamená, že vitamin D není při terapii cinacalcetem kontraindikován, resp. může představovat vhodný doplněk. Pokud totiž při terapii cinacalcetem klesne kalcémie, může vitamin D představovat doplňující způsob léčby (pokrytí saturace VDR), a to dokonce bez rizika zvýšení kalcémie (Szczzech, 2004). Dosavadní způsoby léčby pokročilé kostní nemoci (hyperparathyreózy) při selhání ledvin tedy nejsou s terapií cinacalcetem v rozporu a lze je užívat v kombinaci.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Sulková Dusilová, DrSc.

V léčbě sekundární hyperparathyreózy dostáváme v podobě kalcimimetika cinacalcetu (výrobce firma Amgen, registrován v USA pod názvem Sensipar, v Evropě jako Mimpara) další možnost, tentokrát zcela jinou a pravděpodobně představující zcela nový směr.

Místem zásahu léku do procesu (nadměrné) sekrece parathormonu je ovlivnění receptoru pro kalcium (calcium sensing receptor, CaR). Jedná se o povrchový buněčný receptor, jehož prostřednictvím ovlivňuje koncentrace extracelulárního kalcia sekreci parathormonu. Produkce parathormonu, resp. činnost příštítných tělísek však podléhá dalším regulačním zásahům – k těm nejdůležitějším patří sekrece PTH vázaná na aktivitu vitamínu D. Po vazbě kalcitriolu na jaderný receptor v buňkách příštítných tělísek (VDR) je inhibována genová transkripce, tj. tvorba mRNA pro preproparathormon. Stabilitu tohoto transkriptu ovlivňuje koncentrace extracelulárního kalcia i fosforu. Za podmínek hypokalcémie (a hyperfosfatémie) je stabilita vyšší, tj. je vyšší tvorba a sekrece PTH.

Vitamin D i extracelulární kalcium (a fosfor) ovlivňují činnost příštítných tělísek společně, avšak nikoli shodným způsobem. Zatímco kalcitriol zasahuje do genomické odpovědi, kalcémie a fosfatémie ovlivňují posttranslační část procesu tvorby a sekrece PTH.

Receptory pro vitamin D i pro CaR jsou zásadně odlišné, avšak mají jednu charakteristiku shodnou: při hyperplazii příštítných tělísek se jejich denzita snižuje („down-regulace“), a proto pokročilá (nodulární) hyperplazie jen obtížně odpovídá na konzervativní léčbu. Navíc tato (farmakologická) léčba dosud postihovala pouze receptor pro vitamin D, ovlivnit CaR farmakologie nedovedla. A právě v tom je cinacalcet zcela zásadní novinkou.

Literatura

Goodman WG, Hladik GA, Turner SA, et al. The calcimimetic agent AMG 073 lowers plasma parathyroid hormone levels in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1017–1024.

Rodriguez M, Nemeth E, Martin D. The calcium-sensing receptor: a key factor in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005;288:253–264.

Szczzech LA: The impact of calcimimetic agent on the use of different classes of phosphate binders: results of recent clinical trials. *Kidney Int* 2004;66(Suppl 90):46–48.

Prevalence chronického onemocnění ledvin v USA je vysoká, ale roste výrazně pomaleji než prevalence terminálního selhání ledvin

Coresh J, Byrd-Holt D, Astor BC, et al. Chronic kidney disease awareness, prevalence, and trends among U.S. adults, 1999 to 2000. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:180–188.

Americké studie NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) mapovaly v letech 1988 až 1994, resp. 1999–2000 výskyt hypertenze v reprezentativním vzorku dospělých obyvatel USA > 20 let (Coresh et al., 2001). U 94 %, resp. 93 % všech vyšetřovaných osob, tj. u 15 488, resp. 14 101 osob, bylo možno odhadnout glomerulární filtraci. Vyšetřovaným osobám byl rovněž vyšetřen vzorek moči na poměr albumin/kreatinin, ve vzorku séra byla současně změřena koncentrace kreatininu. U probandů bylo také dotazem zjišťováno, zda ví o svém onemocnění ledvin, diabetu a hypertenzi. Vyšetřovaným osobám byla mj. položena otázka: „Řekl vám někdy lékař nebo jiný zdravotník, že máte nemocné nebo selhávající ledviny (kromě močových kamenů, infekce močového měchýře nebo inkontinence)?“ Hypertenze byla definována jako krevní tlak vyšší než 140/90 mm Hg, nebo léčba antihypertenzivy. Mikroalbuminurie byla definována jako poměr albumin/kreatinin 30–300 mg/g (současně byla použita i rozmezí specifická pro mužské a ženské pohlaví s korekcí na perzistentní mikroalbuminurii). Albuminurie vyšší než 300 mg/g byla pokládána za makroalbuminurii. Glomerulární filtrace byla kalkulována dle zjednodušeného vzorce dle studie MDRD, který potřebuje k výpočtu pouze koncentraci sérového kreatininu, věk a pohlaví.

Dle kalkulované glomerulární filtrace byli probandi rozděleni do čtyř skupin dle klasifikace National Kidney Foundation (kalkulovaná glomerulární filtrace vyšší než 90 ml/min, 60–89 ml/min, 30–59 ml/min a 15–29 ml/min; Levey et al., 2003).



Prevalence snížené kalkulované glomerulární filtrace (15 až 29 ml/min) se mezi oběma studiemi významně nezměnila (4,4 % vs. 3,8 %). Snížená kalkulovaná glomerulární filtrace byla v letech 1999–2000 významně častější u žen než u mužů (4,8 vs. 2,8 %). Snížená glomerulární filtrace byla (nevýznamně) vyšší u bílých než u černých Američanů (4,2 vs. 3,5 %) a významně nižší u Američa-

nů mexického původu (1,2 %). Snížená glomerulární filtrace a mikroalbuminurie byla významně častější u osob starších než 65 let a u pacientů s hypertenzí a diabetem. U osob bez hypertenze a diabetu se snížená glomerulární filtrace (1,4 %) i mikroalbuminurie (6 %) vyskytovala jen relativně vzácně.

Chronické onemocnění ledvin bylo definováno dle NKF jako kalkulovaná glomerulární filtrace nižší než 60 ml/min nebo kalkulovaná glomerulární filtrace vyšší či rovna 60 ml/min za současné přítomnosti perzistentní albuminurie. Procentuální zastoupení jednotlivých skupin v obou studiích je uvedeno v následující tabulce.

Stadium	Popis	1988–1994	1999–2000
1	GF ≥ 90 ml/min a perzistentní mikroalbuminurie	2,2 %	2,8 %
2	GF 60–89 ml/min a perzistentní mikroalbuminurie	2,2 %	2,8 %
3	GF 30–59 ml/min	4,2 %	3,7 %
4	GF 15–29 ml/min	0,19 %	0,13 %
Celkem	Stadia 1–4	8,8 %	9,4 %

Připoužití nižších hraničních hodnot pro mikroalbuminurii u mužů, které berou v úvahu vyšší produkci kreatininu u mužů, byla prevalence chronického onemocnění ledvin v letech 1988–1994 10,6 % a v letech 1999 až 2000 11,7 %. Během devadesátých let tedy došlo v USA k malému, ale statisticky významnému nárůstu prevalence chronického onemocnění ledvin, nárůst byl zaznamenán ve stadiích 1 a 2, naopak ve stadiích 3 a 4 byl trend k poklesu statisticky nevýznamný.

Jen 18,6 % osob se sníženou glomerulární filtrací (15–59 ml/min) nebo mikroalbuminurií a jen 8,2 % osob se středně sníženou glomerulární filtrací (30–59 ml/min) vědělo o svém onemocnění ledvin.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Dle údajů USRDS (US Renal Data System, 2003) vzrostla v letech 1991–2000 prevalence a incidence terminálního selhání ledvin (vyžadujícího léčbu dialýzou nebo transplantací) o 97 %, resp. 57 %. Tento nárůst by mohl být způsoben zvyšujícím se počtem nemocných s chronickým onemocněním ledvin, rychlejší progresí chronického onemocnění ledvin do terminálního selhání ledvin, sníženou mortalitou pacientů s chronickým onemocněním ledvin a/nebo zvýšenou dostupností léčby terminálního selhání ledvin. Srovnání dat ze studie NHANES z let 1988–1994 a 1999–2000 umožnilo posoudit vývoj prevalence chronického onemocnění ledvin (stadia 1–4) v průběhu 90. let 20. století a současně zhodnotit, jaká část pacientů s chronickým onemocněním ledvin o svém onemocnění ví.

V letech 1999–2000 mělo dle studie NHANES 3,8 % americké populace nižší glomerulární filtraci než 60 ml/

min a dalších 5,6 % Američanů mělo perzistentní albuminurii s normální nebo mírně sníženou glomerulární filtrací. Zastoupení osob s onemocněním ledvin v americké populaci (9,4 %) je tedy cca 50krát vyšší než zastoupení osob s terminálním selháním ledvin (0,2 %). Značná část nemocných s chronickým onemocněním ledvin se tedy terminálního selhání nedožije, buď v důsledku malé (nebo žádné) progresie renálního onemocnění a/nebo v důsledku zvýšené kardiovaskulární mortality této populace.

Přestože v 90. letech 20. století v USA dramaticky vzrostla prevalence (i incidence) terminálního selhání ledvin, vzestup prevalence chronického onemocnění ledvin byl sice významný, ale daleko méně výrazný. Zvyšující se prevalence terminálního selhání ledvin je tedy pravděpodobně způsobena kombinací vyšší dostupnosti léčby, nižší mortality pacientů s chronickým selháním ledvin, event. i rychlejší progresí chronického onemocnění ledvin (např. vzhledem k vyššímu zastoupení starších osob a diabetiků s mikroalbuminurií v populaci). Podíl jednotlivých faktorů na vzrůstu prevalence terminálního selhání ledvin je t.č. nejistý.

Komentovaná studie má nepochybně i určité nedostatky. Vedle možných problémů s odhadem glomerulární filtrace na základě sérové koncentrace kreatininu je hlavním omezením nedostatek informací o rizikových faktorech a malý počet pacientů se středním (a zejména těžkým) snížením renální funkce, které výrazně snižují možnosti detailnější analýzy těchto podskupin. Přesto jde o velmi zajímavá epidemiologická data, cenná zejména proto, že podobná data z Evropy ani z ČR nejsou k dispozici.

Z amerických dat lze extrapolovat, že i v Evropě (a ČR) má pravděpodobně téměř 10 % populace chronické onemocnění ledvin, které (podobně jako hypertenze či diabetes mellitus) významně zvyšuje kardiovaskulární riziko těchto osob. Zvýšená kardiovaskulární mortalita a morbidita představuje pro pacienty s chronickým onemocněním ledvin výrazně vyšší riziko než event. progresi do terminálního selhání ledvin. Většina pacientů s chronickým onemocněním ledvin o svém onemocnění neví. Časná identifikace této skupiny by měla vyústit v zavedení léčebných opatření, která by mohla kardiovaskulární riziko snížit, např. zavedení antihypertenzní léčby se snahou dosáhnout nižší cílové hodnoty krevního tlaku než v běžné populaci či léčby hypolipidemické. Epidemiologické studie, které by umožnily posoudit prevalenci chronického onemocnění ledvin v České republice by tedy byly velmi potřebné.

Literatura

Coresh J, Wei GL, McQuillan G, et al. Prevalence of high blood pressure and elevated serum creatinine level in the United States: Findings from the third National Health and Examination Survey (1988–1994). *Arch Intern Med* 2001;161:1207–1216.

Levey AS, Coresh J, Balk E, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003;139:137–147.

U.S. Renal Data System: USRDS 2003 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States. Bethesda, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2003.

Hemolyticko-uremický syndrom

Noris M, Remuzzi G. Hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1035–1050.

Hemolyticko-uremický syndrom (HUS) je onemocnění sestávající z anémie hemolytického neimunitního (Coombsův test negativní) původu, sníženého počtu trombocytů a ledvinného poškození. Anémie bývá závažná, charakterizovaná mikroangiopatickým poškozením, změnami struktury erytrocytů (přítomnost schistocytů), zvýšenými sérovými koncentracemi laktátdehydrogenázy (LDH), přítomností cirkulujícího volného hemoglobinu a retikulocytů. U dětí je vznik HUS vyvolán přítomností kmeny *Escherichia coli* vytvářejícími Shiga-like toxin (tzv. Stx-*E. coli*), které se projevují průjmy, nezřídka krvavými. Akutní selhání ledvin se vyvíjí asi u 55–70 % případů a bývá reverzibilní. Nemocní s hemolyticko-uremickým syndromem, u nichž nebyl toxin prokázán (tzv. non-Stx-HUS) tvoří heterogenní skupinu, která může mít podobu sporadických případů či případů s familiálním výskytem a která má špatnou prognózu. Až polovina nemocných dospěje do stadia chronického selhání ledvin či má ireverzibilní poškození mozku a čtvrtina nemocných umírá v akutní fázi nemoci. U familiálních forem a také u sporadických případů této skupiny byly prokázány vrozené abnormality řídících proteinů systému komplementu. Mikrovaskulární změny v rámci hemolyticko-uremického syndromu (u Stx-HUS především glomerulus) zahrnují především ztlustění cévních stěn s edematózním prosáknutím endotelu a hromaděním bílkovin a buněčného detritu v subendoteliální vrstvě.

Hemolyticko-uremický syndrom s průkazem Shiga-like toxinu

Epidemiologie. Ve vyspělých zemích je 70 % případů Stx-HUS vázáno na infekci *E. coli* sérotypu 0157:H7. Jeho biochemickou zvláštností je neschopnost fermentace sorbitolu. Stx-HUS však vzniká i působením dalších sérotypů *E. coli*; v rozvojových zemích se uplatňuje infekce *Shigella dysenteriae* (sérotyp 1). Po expozici Stx-*E. coli* se u 38–61 % nemocných objevují průjmy a u 3–9 % v případě sporadických případů či 20 % v případě epidemiických forem se vyvíjí hemolyticko-uremický syndrom. Incidence Stx-HUS se odhaduje na 2,1 případu/100 000 osob/rok s převažujícím výskytem v dětském věku do pěti let. K infekčnímu poškození lidí může dojít prostřednictvím kontaminovaného masa, mléka, vody, kontaktem s postiženým zvířetem a dalšími méně běžnými cestami.

Klinický obraz. V typickém případě je infekce *E. coli* následována prodromálními průjmy a poté vznikem akutního selhání ledvin. K diagnostice přispívá průkaz Stx-*E. coli* ve stolici, případně v séru. Až 70 % nemocných vyžaduje podání krevních transfuzí, 50 % dialyzační léčbu a 25 % prodělá neurologické poškození; z dlouhodo-

bého hlediska až 12 % dospěje do chronického selhání ledvin či zemře.

Shiga toxin či toxiny? Toxiny Stx-*E. coli* se označují čísly. Stx-1 je téměř identický s toxinem produkovaným *S. dysenteriae* 1, a přestože vykazuje 50% homologii s Stx-2, jsou klinické projevy obou toxinů značně odlišné (vyšší tendence ke vzniku HUS u Stx-2). Toxin o velikosti 32 kD se skládá z jedné A-podjednotky a pěti B-podjednotek (které zprostředkovávají vazbu). Afinity receptorů na polymorfonukleárech, na které se toxin navazuje v cirkulaci, je stokrát slabší než afinita receptorů na glomerulech. Výrazně pevnější než vazba Stx-1 je vazba Stx-2. Vulnerabilní jsou především mikrovaskulární struktury. Kromě narušení adhezivních vlastností a metabolismu endoteliálních buněk se v působení Stx uplatňuje také zánětlivé poškození endotelu zprostředkované leukocyty. To se pak projevuje v mikrovaskulární trombotizaci. Z koagulačních abnormalit dominuje nárůst koncentrací protrombinových fragmentů.



Je léčba pro Stx-HUS účinná? Prokazatelně účinná léčba Stx-HUS nebyla stanovena a nebyl prokázán efekt řady léčebných postupů (antibiotika, kortikosteroidy, podání plazmy aj.). Důležitá je léčba podpurná. Transplantace je vhodnou metodou, s rekurencí 0–10 %.

Hemolyticko-uremický syndrom bez průkazu Shiga-like toxinu (non-Stx-HUS)

Epidemiologie. Tato forma je vzácnější, odpovídá za 5 až 10 % všech případů hemolyticko-uremického syndromu. Je častější u dospělých. Vyskytuje se sporadicky či familiálně.

Sporadický non-Stx-HUS může být vyvolán celou řadou spouštěcích mechanismů (infekce – zvl. *Streptococcus pneumoniae*, protinádorové léky – např. mitomycin, cisplatina, imunosupresivní léky – kalcineurinové inhibitory, léky s protisrážlivým účinkem – např. ticlopidin a clopidogrel, transplantace-de novo či její rekurence, těhotenství – vazba na preeklampsii a tzv. syndrom HELLP). Asi v 50 % zůstává spouštěcí mechanismus sporadických forem neobjasněn.

Familiální non-Stx-HUS je prokázán asi u 3 % případů hemolyticko-uremického syndromu. Pozorován byl jak autosomálně dominantní, tak recesivní typ přenosu. Prognóza je velmi špatná, s vysokou mortalitou a rekurencí nemoci. Genetickým podkladem jsou mutace genů kódujících regulační proteiny komplementového systému (především faktoru H-HF1 a monocytního che-

moattractant proteinu), které se významně uplatňují při aktivaci alternativní cesty komplementu. Z hlediska diagnostického mohou pro non-Stx-HUS (či pro predispozici k této nemoci) nasvědčovat snížené koncentrace C3 komplementu či HF1.

Je účinná léčba pro non-Stx-HUS? Poté, co bylo do léčby této formy HUS zavedeno podání plazmy, došlo k významnému zlepšení jinak velmi špatné prognózy (pokles mortality z 50 na 25 %). Za určitých okolností, zvláště pokud je podání vyšších objemů plazmy limitováno oběhovou situací pacienta, může být vhodnou alternativou provedení plasmazerézy. Léčbu je třeba zahájit neprodleně po vzniku příznaků. U případů pacientů refrakterních na konvenční léčbu, často s projevy nezvladatelné hypertenze, může být mezním léčebným opatřením nefrektomie. Nejméně u poloviny nemocných dochází k vývoji chronického selhání ledvin. Transplantace u non-Stx-HUS je spojena s vysokou (50%) rekurencí nemoci. Pokud byl vznik non-Stx-HUS vázán na užití kalcineurinovým inhibitorů, je vhodné je v dalším období nahradit jinými léky (sirolimus).

Budoucnost. U Stx-HUS je snaha nalézt prostředky snižující expozici vůči Shiga-like toxinu. Nadějnou látkou je také inhibitor Stx STARFISH, oligobivalentní ligand, který se může navázat na toxické B-podjednotky toxinu. U non-Stx-HUS se vkládají naděje jednak do dalšího rozvoje našich znalostí o molekulárně biologické podstatě nemoci, jednak do výzkumu látek, které jsou zaměřeny na inhibici komplementu (Kirschfink, 2001).

KOMENTÁŘ Doc. MUDr. Miroslav Merta, CSc.

Tématem rubriky „Nemoc měsíce“ ve čtvrtém dubnovém čísle časopisu JASN byl přehledový článek italských autorů o hemolyticko-uremickém syndromu. HUS si nepochybně zaslouhuje pozornost, protože je poměrně častou příčinou akutního selhání ledvin, přičemž prognóza onemocnění může být velmi závažná (Bláhová, 2004). Nové poznatky o patogenezi HUS jsou příslibem pro upřesnění diagnostiky této nemoci a nastolení účinné léčby.

Rámec hemolyticko-uremického syndromu zahrnuje společné klinické rysy podmíněné různými patogenetickými mechanismy. Dvě hlavní podskupiny tvoří tzv. STx-HUS a non-STx-HUS.

Vazbu Stx-HUS na Stx-E. coli lze odvozovat z řady zajiřovaných pozorování. Jsou jimi např. sezónní výskyty Stx-HUS vázané na sezónní výskyt infekcí Stx-E. coli (vrchol v létě). Vazbu Stx-HUS na Stx-E. coli lze dobře dokumentovat na příkladu dvou jihoamerických zemí – Argentiny a Uruguaye – ve kterých infekce Stx-E. coli nabývají endemického charakteru a Stx-HUS je běžnou příčinou akutního selhání ledvin u dětí. Předpokládá se, že na přítomnosti Stx-E. coli se významně podílí značně rozšířený chov dobytka v těchto zemích (tomu nasvědčuje i nález Stx-E. coli ve stolici zvířat).

Stx-E. coli však kolonizuje nejen hovězí dobytek ale i řadu dalších zvířat. Z hlediska přenosu je důležité, že lidé mohou být infikováni různými způsoby (z kontaminovaného mléka, potravou, vodou apod.).

Naše poznatky o patogenezi non-Stx-HUS nejsou ještě zdaleka úplné, avšak některé nové poznatky mají zásadní charakter. Klíčová úloha funkčního deficitu, který vede abnormální aktivaci alternativní cesty komplementového systému (v neprospěch aktivace komplementu klasickou cestou), je nesporná. Jelikož až u dvou třetin případů nebyly dosud známé mutace HF1 a MCP zjištěny, je pravděpodobné, že se uplatňují i mutace další, dosud nepopsané, či jejich interakce. Dále je vhodné uvést, že případy mutací jsou pozorovány jak u familiálních případů, tak u případů sporadických. Je však možné, že deficit HF1 (a případně dalších regulačních proteinů) nemusí být výhradně geneticky podmíněn. Je pravděpodobné, že u části nemocných je defekt HF1 navozen autoimunitním mechanismem, podobným jako je u trombotické trombocytopenické purpury (TTP), u které vznikají protilátky zaměřené proti metaloproteináze ADAMTS-13 štěpící von Willebrandův faktor. V tomto směru je paralela mezi oběma jednotkami (tj. mezi HUS, resp. non-Stx-HUS a TTP) opravdu velmi zřetelná, neboť některé patogeneticky významné změny v obou klíčových systémech (tj. v ADAMTS-13 u TTP a HF1 u non-Stx-HUS) mohou mít zřejmě jak genetický, tak imunitní podklad.

Vysoký stupeň rekurence nemoci u non-Stx-HUS je vysvětlitelný skutečností, že po transplantaci ledviny nedochází k úpravě patogenetické funkční abnormality, tj. HF1 (abnormální HF1 je především jaterního původu). Z tohoto důvodu byly v nedávné minulosti provedeny kombinované transplantace ledvin a jater (Remuzzi, 2002). Pokud je však genetický podklad non-Stx-HUS vázán na MCP (který je v ledvinách vysoce exprimovaný), není transplantace ledviny provázena rekurencí hemolyticko-uremického syndromu.

Perspektivními látkami z hlediska snahy o blokádu komplementového systému jsou humanizované monoklonální protilátky zaměřené proti C5 (pexelizumab a eculizumab), a blokuující tak terminální fáze komplementového systému (Granger, 2003). Ve fázi klinických zkoušek je také solubilní komplementový receptor 1 (Lazar, 2004).

Současný stav poznání umožňuje lépe pochopit některé společné mechanismy uplatňující se v rámci TTP/HUS, na druhou stranu však také umožňuje odlišit jednotlivé podskupiny onemocnění (a to až na úroveň molekulárně biologickou). U hemolyticko-uremického syndromu se toto konstatování týká především non-Stx-HUS. Ačkoli se objevují některé nové léčebné alternativy (např. léčebné postupy zaměřené na blokádu komplementového systému), vystupuje stále více do popředí nutnost včasné diagnózy onemocnění a poskytnutí podpůrné léčby, která může být v řadě situací velmi důležitá. Je také třeba věnovat patřičnou pozornost faktorům, které mohou (u non-Stx-HUS) onemocnění vyvolat (léky apod.).

Literatura

- Blahova K. Hemolyticko-uremický syndrom. *Vnitř Lek* 2004;50:519–525.
- Granger CB, Mahaffey KW, Weaver WD, et al. Pexelizumab, an anti-C5 complement antibody, as adjunctive therapy to primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: The Complement Inhibition in Myocardial Infarction Treated with Angioplasty (COMMA) trial. *Circulation* 2003;108:1184–1190.
- Kirschfink M. Targeting complement in therapy. *Immunol Rev* 2001;180:177–189.
- Lazar HL, Bokesch PM, van Lenta F, et al. Soluble human complement receptor 1 limits ischaemic damage in cardiac surgery patients at high risk requiring cardiopulmonary bypass. *Circulation* 2004;110(Suppl):II274–II279.
- Remuzzi G, Ruggenenti P, Codazzi D, et al. Combined kidney and liver transplantation for familial hemolytic uraemic syndrome. *Lancet* 2002;359:1671–1672.
- Sadler JE, Moake JL, Miyata T, et al. Recent advances in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hematology* 2004;407–423.

Dlouhodobé výsledky indukční a udržovací terapie mykofenolát mofetilem u nemocných s difúzní proliferativní lupusovou nefritidou

Chan T-M, Tse K-C, Tang CS, et al. Long-term study of mycophenolate mofetil as continuous induction and maintenance treatment for diffuse proliferative lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1076–1084.

Kombinovaná terapie kortikosteroidy a intravenózním (event. perorálním) cyklofosfamidem (CFA) byla doposud považována za standardní/konvenční terapii difúzní formy proliferativní lupusové nefritidy (LN) v indukční fázi. Studie Contreras ukázala, že mykofenolát mofetil (MMF), stejně jako azathioprin (AZA), je v udržovací terapii difúzní proliferativní lupusové nefritidy stejně účinný jako intravenózní CFA podávaný v tříměsíčních intervalech, a přitom je léčba MMF i AZA provázena podstatně menším výskytem infekčních komplikací a hospitalizací (Contreras, 2004). Současně byla popsána menší gonadální toxicita a velmi dobrá gastrointestinální snášenlivost obou léků.

O srovnatelné účinnosti MMF s CFA i v indukční fázi léčby difúzní proliferativní lupusové nefritidy referoval autor již v roce 2000 (Chan, 2000), ale studii byla vyčítána krátká doba sledování 42 nemocných (12 měsíců).

V této studii Chan a spol. sledovali celkem 64 pacientů s histologicky prokázanou difúzní proliferativní lupusovou nefritidou (stadium IV dle WHO, difúzní segmentální nebo globální proliferativní nefritidou IV-S nebo IV-G dle klasifikace International Society of Nephrology a Renal Pathology Society z roku 2003), 24hodinovou proteinurií vyšší než 1 g/24 hodin a koncentrací sérového albuminu nižší než 35 g/l. Do studie byli zařazeni jak noví pacienti, tak pacienti s relapsem lupusové nefritidy. K vylučovacím kritériím patřily sérové koncentrace kreatininu vyšší než 400 μmol/l, život ohrožující komplikace (neurolupus, těžké infekce), léčba cyklofosfamidem či mykofenolátem kratší než šest měsíců před zahájením studie, či léčba před-

nisonem v dávce vyšší než 0,4 mg/kg méně než dva týdny před zahájením studie.

Pacienti byli randomizováni buď k indukční léčbě cyklofosfamidem a následné udržovací léčbě azathioprinem, nebo dlouhodobé indukční a udržovací léčbě mykofenolát mofetilem. Všichni pacienti byli současně léčeni kortikosteroidy. Cyklofosfamid byl podáván šest měsíců v dávce 2,5 mg/kg a poté byl nahrazen azathioprinem v dávce 1,5–2 mg/kg, s redukcí dávky na 1,0–1,5 mg/kg po roce a s event. vysazením po dalším roce léčby, pokud pacient zůstal ve stabilním stavu. Mykofenolát mofetil byl podáván v úvodní dávce 1 g dvakrát denně po dobu šest měsíců s postupným snížením na 500 mg dvakrát denně na konci prvního roku léčby; tato dávka byla ponechána minimálně další rok a poté byl u stabilních pacientů mykofenolát vysazen. Úvodní dávka prednisolonu v obou větvích byla 0,8 mg/kg s postupným snižováním, takže po šesti měsících dostávali pacienti prednisolon v dávce 10 mg/den, s další postupnou redukcí až na 5 mg denně do 15 měsíců od začátku léčby. U pacientů se srpkou v renální biopsii byly v úvodu podány tři pulsy methylprednisolonu v dávce 500 mg.

Léčba byla ukončena u pacientů s těžkou leukopenií, trombocytopenií, anémií, chyběním terapeutické odpovědi po čtyřech týdnech léčby, život ohrožujícími komplikacemi (infekce, neurolypus), těhotenstvím, event. výraznými trávícími obtížemi (při léčbě mykofenolátem).



Kompletní remise nefritidy byla definována jako pokles proteinurie pod 0,3 g/24 hodin s normálním močovým sedimentem a normální koncentrací sérového albuminu a zlepšením nebo stabilizací renální funkce. Parciální remise byla definována jako zlepšení nebo stabilizace renální funkce s poklesem proteinurie alespoň o 50 % a proteinurií v rozmezí 0,3–3 g/24 hodin a sérovou koncentrací albuminu nad 30 g/l. Selhání léčby bylo definováno jako perzistující proteinurie vyšší než 3 g/24 hodin, nebo 0,3–3 g/24 hodin se sérovou koncentrací albuminu nižší než 30 g/l nebo progresí renální insuficience (vzestupem kreatininu v séru o 50 μ mol/l nebo poklesem clearance kreatininu o 15 % ve srovnání se vstupní hodnotou). Relaps byl definován vzestupem aktivity onemocnění nebo potřebou zvýšit dávku kortikosteroidů nad 15 mg/den.

V souboru léčených pacientů převládaly výrazně ženy (52/10), střední věk léčených pacientů byl 39,9 let, střední doba sledování byla 57,8 měsíců, vstupní průměrná sérová koncentrace kreatininu byla 112,9 μ mol/l,

vstupní průměrná proteinurie byla 5,32 g/24 hodin a vstupní průměrná sérová koncentrace albuminu byla 27,5 g/l bez významných rozdílů mezi pacienty randomizovanými k indukční léčbě cyklofosfamidem a mykofenolátem. Dvacet pacientů bylo léčeno mykofenolátem 12 měsíců, 12 pacientů bylo mykofenolátem léčeno déle než dva roky. Všichni pacienti byli sledováni alespoň 24 měsíců s výjimkou dvou pacientů ve větví cyklofosfamid-azathioprin, kteří zemřeli 11 a 28 týdnů po zahájení léčby.

Kompletní remise se vyvinula u 72,7 % pacientů léčených mykofenolátem a u 74,2 % pacientů léčených cyklofosfamidem-azathioprinem. Parciální remise se vyvinula u dalších 24,2 % pacientů léčených mykofenolátem a u 22,6 % pacientů léčených cyklofosfamidem-azathioprinem. Čas do dosažení remise byl 15,3 týdnů u pacientů léčených mykofenolátem a 19,7 týdnů u pacientů léčených cyklofosfamidem-azathioprinem. U pacientů léčených mykofenolátem se statisticky významně zvýšila clearance kreatininu, u pacientů léčených cyklofosfamidem-azathioprinem se clearance kreatininu statisticky významně nezměnila. Rozdíl v clearance kreatininu mezi oběma skupinami pacientů nebyl statisticky významný. K progresi chronické renální insuficience došlo u sedmi pacientů (čtyři léčení mykofenolátem a tři cyklofosfamidem-azathioprinem), u šesti z nich se v průběhu sledování vyvinul relaps onemocnění. Ke zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu došlo u tří pacientů léčených cyklofosfamidem-azathioprinem a u dvou pacientů léčených mykofenolátem.

V obou skupinách byl obdobný pokles titru anti-ds-DNA, vzestup koncentrace C3, pokles proteinurie a vzestup sérové koncentrace albuminu. U pacientů léčených mykofenolátem se vyvinulo jedenáct relapsů, u pacientů léčených cyklofosfamidem-azathioprinem devět relapsů, rozdíl v přežití bez relapsů nebyl mezi oběma skupinami rozdílný.

Pacienti léčení mykofenolátem měli zhruba dvakrát nižší riziko infekcí vyžadujících léčbu antibiotiky či hospitalizaci. Leukopenie a alopecie se vyvinula pouze u pacientů léčených cyklofosfamidem-azathioprinem. Gastrointestinální potíže se vyskytly u tří pacientů léčených mykofenolátem a jednoho pacienta léčeného azathioprinem. Amenorea se vyvinula u 3,6 % pacientů léčených mykofenolátem a u 36 % pacientů léčených azathioprinem, u všech pacientů léčených mykofenolátem byla přechodná, zatímco u více než poloviny pacientů léčených cyklofosfamidem byla trvalá.

Závěrem autoři konstatují, že terapie mykofenolát mofetilem v indukčním pokračujícím režimu je u nemocných s difúzní formou proliferativní lupusové nefritidy účinná (minimálně stejně jako kontinuální terapie cyklofosfamidem následovaná udržovací terapií azathioprinem) a je spojena s menší frekvencí výskytu nežádoucích účinků léčby.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Komentovaná práce představuje rozšíření (z 42 na 62 pacientů) a prodloužení sledování (z 12 na 58 měsíců) před pěti lety publikované studie srovnávající indukční léčbu lupusové difuzní proliferativní nefritidy mykofenolátem a cyklofosfamidem-azathioprinem (Chan et al., 2000). Prodloužené sledování umožnilo posoudit vliv obou způsobů léčby na vývoj renální funkce, riziko vývoje relapsů onemocnění a lépe srovnat riziko nežádoucích účinků léčby.

Dlouhodobá indukční a udržovací léčba lupusové nefritidy mykofenolátem byla z hlediska kompletní i parciální remise srovnatelně účinná jako indukční léčba cyklofosfamidem s následnou udržovací léčbou azathioprinem. Léčba mykofenolátem měla při tom výrazně nižší výskyt závažných infekčních komplikací a desetkrát nižší riziko amenorey.

První nekontrolované studie naznačující možnost léčit pacienty s difuzní proliferativní lupusovou nefritidou rezistentní na léčbu cyklofosfamidem indukční terapií mykofenolátem byly prezentovány již v roce 1999 (Dooley et al., 1999; Li et al., 1999) a byly následovány řadou dalších nekontrolovaných studií zahrnujících desítky pacientů se systémovým lupus erythematoses včetně pacientů s proliferativní lupusovou nefritidou (např. Kapitsinou et al., 2004). U většiny pacientů bylo možno i u pacientů rezistentních na cyklofosfamid dosáhnout léčbou mykofenolátem poklesu proteinurie a zlepšení nebo alespoň stabilizace renální funkce. Pacienti s lupusovou nefritidou léčbu mykofenolátem velmi dobře tolerovali, hlavním nežádoucím účinkem byla nevolnost a průjemy, které se vyskytly v různé intenzitě u 10–40 % léčených pacientů, a virové a bakteriální infekce, jen v některých případech provázené leukopenií.

Z hlediska renálního přežívání byly výsledky v komentované studii velmi uspokojivé. Zdvoujnásobení hodnot kreatininu se vyskytlo v obou skupinách v 8,1 %, zatímco v práci Illee (2002), který léčil podobnou skupinu nemocných pulsním cyklofosfamidem a kortikosteroidy došlo ke zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu u 20 % nemocných v průběhu 36 měsíců sledování a po 10 letech 21 % nemocných buď zemřelo, nebo progredovalo do terminálního renálního selhání. Vysvětlení by mohlo být v tom, že do studie Illee byli zařazováni nemocní s renálními relapsy proliferativní lupusové nefritidy, většinou již v minulosti léčení imunosupresivní terapií, a šlo tedy o rizikovější skupinu pacientů z hlediska progresu do terminálního selhání ledvin. Posouzení frekvence navození remise a naopak vývoje renálních relapsů lupusové nefritidy v komentované studii v porovnání s jinými je obtížné, jelikož řada studií rozdílně definuje kritéria kompletní a parciální remise. Pokud porovnáváme skupinu pacientů dlouhodobě (5 let) užívajících MMF v sestupné dávce se skupinou léčenou 12 měsíců vyšší dávkou MMF a poté jen kortikosteroidy, zdá se, že oba tyto režimy byly schopny udržet remisi se stejnou pravděpodobností. To je důležité z hlediska

rozhodování o nutné délce udržovací terapie, nicméně je potřeba vyčkat výsledků kontrolovaných studií.

Největší prospektivní studie srovnávala pulsní indukční léčbu mykofenolátem nebo pulsním cyklofosfamidem u 140 pacientů s lupusovou nefritidou (stadium III, IV, V) a byla dosud publikována pouze ve formě abstraktu (Ginzler et al., 2003). Kompletní remise (proteinurie nižší než 500 mg/24 hodin, negativní močový sediment a normální sérová koncentrace kreatininu) bylo na konci indukční terapie dosaženo u 14 pacientů léčených mykofenolátem a jen u čtyř pacientů léčených pulsním cyklofosfamidem, podobně kompletní a parciální remise bylo dosaženo u 21 pacientů léčených mykofenolátem a jen u 14 pacientů léčených pulsním cyklofosfamidem. Dlouhodobá prognóza pacientů léčených v této studii mykofenolátem vs. pulsním cyklofosfamidem zatím není k dispozici.

Ve studii Contreras et al. (2003) srovnávající u pacientů s lupusovou proliferativní nefritidou léčených pulsní terapií pulsním cyklofosfamidem efekt a toleranci udržovací léčby pulsním cyklofosfamidem, mykofenolátem a azathioprinem, která již byla v Postgraduální nefrologii (ročník 2, číslo 2) komentována, byla léčba mykofenolátem spojena s nejmenší mortalitou, nejmenším rizikem progresu renální insuficience, nejmenším rizikem relapsu a nejmenším výskytem nežádoucích účinků. Doba bez projevů nemoci (relapse-free survival) byl u pacientů léčených v udržovací fázi mykofenolátem statisticky významně kratší než u pacientů léčených pulsním cyklofosfamidem.

Dostupné informace z nekontrolovaných i kontrolovaných studií tak ukazují, že by mykofenolát mohl být jak v indukční, tak v udržovací fázi přinejmenším srovnatelně účinnou a lépe tolerovanou alternativou k současné standardní léčbě pulsním cyklofosfamidem (Ginzler, 2005), event. by dokonce mohl výrazně toxičtější cyklofosfamid v indukční fázi léčby difuzní proliferativní nefritidy nahradit. Nejasná ale zůstává optimální dávka mykofenolátu a také optimální doba jeho podávání v udržovací fázi a způsob jeho vysazování. Významné omezení výpovědní hodnoty také představuje skutečnost, že všechny dostupné studie (i kontrolované) nebyly zaslepeny.

Definitivní odpověď na otázku, jaké je místo mykofenolátu v léčbě proliferativní lupusové nefritidy tak mohou dát teprve plánované randomizované prospektivní dvojité slepé studie zahrnující jak indukční, tak udržovací fázi léčby proliferativní lupusové nefritidy.

Literatura

- Contreras G, Pardo V, Leclercq B, et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2004;350:971–980.
- Dooley MA, Cosio FG, Nachman PH, et al. Mycophenolate mofetil therapy in lupus nephritis: clinical observations. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:833–839.
- Ginzler AM, Aranow C, Buyon J, et al. A multicenter study of mycophenolate mofetil (MMF) vs. intravenous cyclophosphamide (IVC) as induction therapy for severe lupus nephritis (LN): preliminary results. *Arthritis Rheum* 2003;48: S586.
- Ginzler EM, Aranow C. Mycophenolate mofetil in lupus nephritis. *Lupus* 2005;14:59–64.

Chan TM, Li FK, Tang CS, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2000;343:1156–1162.

Kapitsinou PP, Boletis JN, Skopouli FN, et al. Lupus nephritis: treatment with mycophenolate mofetil. *Rheumatology* 2004;43:377–380.

Li L-S, Hu W-X, Zhou H, et al. Clinico-pathological evaluation of mycophenolate mofetil (MMF) therapy in twenty-three cases of diffuse proliferative lupus nephritis (SLE-DPGN). *J Am Soc Nephrol* 1999;10:172 (A0881).

Proč jsou pacienti s chronickým onemocněním ledvin předáváni do péče nefrologů pozdě? Dá se s tím něco dělat?

Wauters JP, Lameire N, Davison A, Ritz E. Why patients with progressing kidney disease are referred late to the nephrologist: on causes and proposals for improvement. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:490–496.

Negativní důsledky pozdního předání do péče (tzv. late referral – LR) byly v posledních dvaceti letech dobře dokumentovány v řadě zemí. Pozdní předání do péče nejen že způsobuje pozdní uplatnění léčebných postupů umožňujících zpomalit ztrátu funkce ledvin a zabránit vývoji uremických příznaků, ale má za následek řadu krátkodobých i dlouhodobých negativních účinků na průběh onemocnění (např. Rattcliffe, 1984; Jungers, 1993). Na rozdíl od nedávno publikovaného přehledového článku Huismana a spol. (2004) zabývajícího se klinickými důsledky pozdního předávání je cílem komentovaného úvodního článku především snaha odhalit příčiny tohoto jevu a navrhnout možnosti jeho řešení.

Některá fakta týkající se pozdního předání. Podle Eadingtona lze pozdní předání do odborné péče definovat jako stav, kdy by včasnější kontakt s nefrologickými službami mohl příznivě ovlivnit péči o pacienta (Eadington, 1996). Často se pod pojmem pozdní předání rozumí interval mezi předáním pacienta do péče nefrologa a zahájením pravidelné dialyzační léčby kratší než tři měsíce; rozmezí intervalu je však udáváno velmi široce – nezřídka až šest měsíců. Pozdní předání do péče nefrologa vede často k nutnosti zahájit akutní dialýzu pro uremické příznaky, ovlivňuje výběr léčebné modalit (obvykle je preferována hemodialýza) a vyžaduje zavedení přechodného cévního přístupu. Pozdní předání dále zvyšuje mortalitu (z krátkodobého i dlouhodobého hlediska), morbiditu, náklady na léčbu při vstupní hospitalizaci a prodlužuje dobu vyřazení z pracovního procesu. V evropských a severoamerických studiích je pozdní předání běžným jevem, vyskytujícím se přibližně u 30–64 % všech pacientů, u nichž je zahajována pravidelná dialyzační léčba. Tento trend se v posledních dvaceti letech nemění či dokonce stoupá (Halabi, 1997).

Příčiny vedoucí k pozdnímu předání lze rozdělit nejméně do čtyř okruhů:

1. Příčiny spojené s onemocněním ledvin: V některých případech způsobuje pozdní předání samotná podstata konkrétního onemocnění ledvin. Může se jednat jak o onemocnění pobíhající rychle a vedoucí k rychlému zániku funkce ledvin, tak i o onemocnění probíhající pozvolna, a unikající tak pozornosti. Podíl těchto příčin však nepřesahuje 15–20 % všech případů pozdního předání.
2. Příčiny spojené s pacientem: U nemocného, u kterého je zjištěno progredující onemocnění ledvin vedoucí k selhání ledvin a který musí řešit otázku náhradní chronické léčby nahrazující funkci vlastních ledvin, mohou hrát významnou roli psychosociální faktory (mj. nepochopení procesu onemocnění, neochota připustit progresi onemocnění apod.).



3. Příčiny vázané na lékaře: Tyto příčiny, vázané na lékaře poskytující základní péči (zejména praktické lékaře, internisty) a/nebo na nefrology, nepochybně odpovídají za valnou část případů pozdního předání. *Lékař poskytující základní péči:* Lékař základní linie může v některých případech uplatňovat u pacienta selekci léčby chronického selhání ledvin – může zaujmout konzervativní přístup a nepředat pacienta do péče nefrologů (non-referral) z důvodu vysokého věku pacienta či z důvodu komorbidit. Vývoj uremických příznaků pak může způsobit změnu tohoto postoje (z non-referral na LR). Lékaři základní linie často nejsou schopni docenit přínos léčebné péče poskytované nefrology před zahájením pravidelné dialyzační léčby. Nefrologové jsou nezřídka vnímáni především jako lékaři poskytující dialyzační léčbu. *Nefrolog:* Nedostatků na straně nefrologů (např. podání informace pacientovi nevhodnou formou apod.) se mohou na pozdním předání rovněž uplatnit. *Výchova a komunikace:* Velká část lékařů základní linie se domnívá, že nejsou patřičně poučeni ohledně doby či indikací k předání pacientů do péče nefrologů. Názory nefrologů a ostatních lékařů se mohou značně lišit i v tom, jaká jsou kritéria pro předání pacientů do péče nefrologů. Některé analýzy naznačují, že za pozdní předání odpovídají kromě praktických lékařů v hojné míře i další kategorie lékařů (internisté, urologové, endokrinologové-diabetologové, kardiologové). Je také patrné, že na pozdním předání se může zřetelně podílet (vysoký) počet lékařů v daném regionu.
4. Příčiny vázané na systém zdravotní péče: Systém zdravotní péče může pozdní předání do určité míry ovlivnit. U některých nemocných s nižší socioeconomic-

kou situací může být přístup k péči omezen. Některá opatření v rámci systému zdravotní péče mohou de facto zhoršovat či penalizovat předání pacientů do péče nefrologů.

Návrhy na prevenci pozdního předání. Zlepšení zdravotní výchovy a komunikace: Rozmach, kterého dosáhly v posledních padesáti letech dialyzační a transplantační léčba, nebyl provázen v dostatečné míře rozvojem vzdělávacích a výchovných programů zaměřených na tuto oblast. Důsledkem této skutečnosti jsou některé varovné údaje vztahující se k léčebné péči poskytované v tzv. predialyzačním období (např. léčba erythropoetinem poskytovaná v neuspokojivé míře). Zavedením některých léčebných opatření do praxe již v predialyzačním období lze dosáhnout významného zlepšení v kardiovaskulární morbiditě a celkové mortalitě u nemocných v pravidelné dialyzační léčbě (Jungers, 2001). *Úloha doporučených postupů (guidelines):* Obecně lze konstatovat, že doporučené postupy vypracované různými nefrologickými společnostmi, zaměřené na zlepšení spolupráce mezi lékaři první linie a nefrology, jsou spíše kladně přijímány nefrology než ostatními skupinami lékařů. Prvním úkolem je nutnost dosáhnout přijetí společně přijatelné definice pozdního předání do péče nefrologů. *Systém vzájemné spolupráce:* Autoři zdůrazňují potřebu nastolení systému vzájemné spolupráce mezi lékaři základní linie a nefrology. Navrhují schéma rozsahu péče a vzájemné spolupráci u pacientů s postižením ledvin různého stupně. V závěru zdůrazňují naději, že velkou část příčin pozdního předání lze cílenou spoluprací nefrologů a dalších lékařů odhalit a odstranit.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Doc. MUDr. Miroslav Merta, CSc.

Pozdní předávání pacientů do péče nefrologa je velmi časté a zdá se, že podíl pozdě předaných pacientů se v posledních dvaceti letech významně nezměnil. Dle analýzy 411 pacientů z šesti britských dialyzačních středisek, u nichž byla během jednoho roku zahájena dialyzační léčba, bylo 35 % předáno do péče nefrologa méně než čtyři měsíce před zahájením dialyzační léčby a 23 % dokonce v posledním měsíci před zahájením dialyzační léčby (Roderick, 2002).

Řada studií ukázala, že pacienti, kteří jsou předáváni do péče nefrologů, mají zvýšenou mortalitu. V rozsáhlé americké retrospektivní analýze kohorty 109 321 pacientů, kteří zahájili dialyzační léčbu v letech 1995–1998 (Khan et al., 2005) bylo během posledních 24 měsíců před zahájením dialyzační léčby sledováno nefrologem jen 50 %. Kromě věku a přítomnosti komorbidit byla zvýšená mortalita spojena s častějšími návštěvami praktických lékařů i specialistů (s výjimkou nefrologů). Pacienti, kteří nebyli sledováni nefrologem vůbec, resp. nebyli sledováni nefrologem v posledních

šesti měsících před zahájením dialyzační léčby, měli významně vyšší mortalitu (o 50 %, resp. 28 %) než pacienti, kteří byli v péči nefrologa alespoň tři měsíce z posledních šesti měsíců před zahájením dialyzační léčby.

Zdá se, že nejvyšší nárůst mortality mají pacienti předání až v posledním měsíci před zahájením dialyzační léčby (Roderick et al., 2002). Tito pacienti jsou starší, mají více komorbidit, mají výrazně horší laboratorní parametry, byli významně méně často léčeni léčbou obvyklou pro chronickou renální insuficienci, mají méně často založený trvalý cévní přístup, musejí být při zahájení dialyzační léčby déle hospitalizováni a mají v prvních šesti měsících po zahájení dialyzační léčby téměř dvojnásobně vyšší mortalitu než ostatní pacienti.

Situace v České republice se jistě od situace v USA či Velké Británii nijak dramaticky neliší. Víme, že dle českých dialyzačních statistik přichází dlouhodobě až jedna třetina pacientů do dialyzačního programu tzv. z ulice. Exaktní data týkající se příčin pozdního předávání pacientů nemáme k dispozici, a tak můžeme jen spekulovat, jaký je podíl jednotlivých příčin popsanych v komentovaném článku. Domnívám se, že příčiny spojené s pacientem a příčiny vázané na systém zdravotní péče jsou dnes spíše výjimečné. S pacienty, kteří odmítnou zahájení dialyzační léčby a začnou se léčit až po několika týdnech (či měsících) při rozvoji hyperhydratace nebo uremických příznaků, se jistě každý z nefrologů setkal, jsou však opět spíše výjimkou. Systém zdravotní péče u nás praktické lékaře či specialisty k předání pacientů do péče nefrologů sice nijak netlačí, ale jistě nelze mluvit o tom, že by byla v současné době dostupnost dialyzační péče v České republice jakkoli omezena. Příčiny související s typem onemocnění ledvin (velmi rychlá progresse, či naopak velmi pomalý asymptomatický vývoj) představují již významnější, ale stále asi ne tu nejdůležitější příčinu pozdního předání do péče.

Hlavními příčinami pozdního předání pacientů s chronickou renální insuficiencí do péče nefrologa jsou dle našeho názoru v České republice příčiny vázané na lékaře. Pacienti s chronickou renální insuficiencí jsou v České republice v péči praktických lékařů pravděpodobně (např. i dle studie ESAM) spíše výjimečně, častěji je sledují pro chronické onemocnění ledvin nebo pro komorbidit související (i nesouvisející) s onemocněním ledvin internisté, kardiologové, diabetologové, revmatologové či jiní specialisté. Hlavním důvodem pozdního předání pacientů do péče nefrologů je dle mého (exaktně nepodloženého) názoru pocit těchto specialistů, že nefrolog nemůže pacientům s chronickou renální insuficiencí ve srovnání s péčí příslušného specialisty nabídnout nic významného navíc.

Při diskusi s jinými specialisty (zejména kardiology či diabetology) lze jen těžko argumentovat tím, že nefrologové léčí agresivněji hypertenzi nebo že diabetologové či kardiologové podávají pacientům s chronickou renální insuficiencí méně často inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu či antagonisty angiotensinu, i když se stále řada diabetologů i kardiologů domnívá, že jsou tyto léky u pacientů s chronickou

renální insuficienci vzhledem k riziku zhoršení renální funkce a hyperkalémie kontraindikovány. Léčba poruch kalciumfosfátového metabolismu je v časnějších fázích renální insuficience založena zejména na podávání analog vitamínu D, což je rovněž ostatními specialisty pokládáno za jednoduchou záležitost, kterou nemusí s nefrologií konzultovat. Nefrologové jsou si sice častěji než jiní specialisté vědomi možnosti (event. potřeby) léčit pacienty s renální anémií již před zahájením dialyzační léčby erythropoetinem, vzhledem k postoji pojištěn a nedostatku erythropoetinu jsou však i dosud nedialyzovaní pacienti s chronickou renální insuficiencí takto léčeni jen výjimečně. Co se týče výběru dialyzační metody, jsou mezi jinými specialisty informace o hemodialýze sice nedostatečné, informace o peritoneální dialýze jako možné alternativě jsou však jistě ještě menší.

Nevím, jak významným důvodem pozdního předání pacientů do péče nefrologům může být u jiných ambulantních specialistů obava, že o pacienta zbytečně brzy přijdou, ale ani tento motiv nelze bez náležité analýzy zcela vyloučit.

Co bychom tedy měli my jako nefrologové v České republice dělat, abychom situaci zlepšili? Myslím, že prvním a velmi důležitým krokem by bylo provést retrospektivní analýzu podílu pozdě předaných pacientů, příčin pozdního předání a vlivu pozdního předání na prognózu pacientů. Myslím, že vlastní česká data by mohla být při diskusi s dalšími specialisty použita mnohem efektivněji než citace z literatury. Výbor České nefrologické společnosti by měl vydat oficiální stanovisko, kdy (s jakými parametry) mají být pacienti nejpozději předáni do péče nefrologů. S takovýmto stanoviskem by se pak mělo vedení České nefrologické společnosti obrátit na další odborné společnosti, informovány by měly být i státní orgány a pojišťovny. Součástí takového stanoviska musí být i přesvědčivé vysvětlení, co mohou nefrologové včas předaným pacientům nabídnout a jak může včasná léčba vedená nefrologem ovlivnit prognózu těchto pacientů. Pozici nefrologů by výrazně zlepšila možnost podávat pacientům již před zahájením dialyzační léčby některé omezeně dostupné léky (např. erythropoetin), výraznější průlom v této oblasti je však asi v nejbližší době málo nadějný.

Literatura

- Eadington DW. Delayed referral for dialysis (editorial). *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:2124–2126.
- Halabi G, Wauters JP. Late referral for maintenance dialysis: an increasing trend with detrimental effects. *Blood Purif* 1997;15(S2):1–2.
- Huisman RM. The deadly risk of late referral. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:2175–2180.
- Jungers P, Zingraff J, Albouze G, et al. Late referral to maintenance dialysis: detrimental consequences. *Nephrol Dial Transplant* 1993;8:1089–1093.
- Jungers P, Massy ZA, Nguyen Khoa T, et al. Longer duration of predialysis nephrological care is associated with improved long-term survival of dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:2357–2364.
- Khan SS, Xue JL, Kazmi WH, et al. Does predialysis nephrology care influence patient survival after initiation of dialysis? *Kidney Int* 2005;67:1038–1046.
- Rattcliffe PJ, Philips RE, Olivier DO. Late referral for maintenance dialysis. *Br Med J* 1984;288:440–443.
- Roderick P, Jones C, Drey N, et al. Late referral for end-stage renal disease: a region-wide survey in the south west of England. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1252–1259.

Kde končí renoprotekce a začíná léčba chronických progresivních nefropatií?

Fujihara CK, Velho M, Malheiros DMAC, Zatz R. An extreme high dose of losartan affords superior renoprotection in the remnant model. *Kidney Int* 2005;67:1913–1924.

Role angiotensinu II v progresi chronických nefropatií je dlouhodobě známa a renoprotekce založená na léčbě medikamenty snižující aktivitu systém renin-angiotensin-aldosteron patří k základním terapeutickým nástrojům v nefrologii. Inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu a blokátory receptorů AT₁ pro angiotensin II (sartany) či jejich kombinace tvoří páteř antihypertenzní a antiproteinurické léčby nemocných s chronickým onemocněním ledvin. Bylo prokázáno, že tato léčba zpomalí progresi těchto chorob do nezvratného selhání ledvin. Ve většině případů se sice postup onemocnění zpomalí a ledviny dospějí do selhání později. Běžně používané dávky inhibitorů ACE i sartanů byly odvozeny z výsledků klinických a experimentálních studií, které sledovaly jejich antihypertenzní účinek. Tento účinek závisí do velké míry na přítomnosti receptorů AT₁ v buňkách hladkého svalstva cév. V experimentálních modelech napodobujících progresi chronických nefropatií bylo prokázáno, že receptory AT₁ jsou zvýšeně přítomny v oblastech se zánětlivým infiltrátem, tedy s přítomností lymfocytů a makrofágů, které v progresi onemocnění hrají zřejmě dosud podceňovanou roli. Ukazuje se, že dávky blokátoru receptorů AT₁ pro angiotensin II vyšší než konvenční vykazují větší a na dávce závislý renoprotektivní účinek.

Cílem práce Fujihary a spol. bylo v modelu 5/6 nefrektomie dokázat, že extrémně vysoké dávky losartanu (desetkrát vyšší než běžně používané) jsou dobře tolerovány a navíc vykazují větší renoprotekci. Model 5/6 nefrektomie spočívá v podvazu dvou ze tří větví jedné renální arterie a současně provedení druhostranné nefrektomie. Potkani pak postupně vyvíjejí proteinurii a glomerulosklerózu. V uvedeném experimentu byla zvířata léčena losartanem od 30. dne po operaci, kdy již měla přítomnu proteinurii věrně odrážející strukturální změny. Jedna skupina zvířat nebyla léčena vůbec, druhá skupina obdržela v pitné vodě losartan v dávkách odpovídajících 50 mg/kg a třetí skupina byla léčena losartanem ve vysoké dávce 500 mg/kg. Tato dávka ještě nevedla k retardaci růstu zvířat. Další kontrolní skupina obdržela hydralazin a hydrochlorothiazid s cílem osvětlit vliv renoprotekce nezávislé na normalizaci krevního tlaku. Po 30 dnech léčby, tedy 60 dní od operace bylo u části zvířat provedeno funkční vyšetření a druhá část byla dále sledována po dalších 60 dní (90 dní léčby). Na konci sledovaných období bylo provedeno funkční, morfologické a imuno-histochemické vyšetření.

Výsledky této studie ukázaly, že po měsíci léčby byl krevní tlak a renální cévní rezistence nejnižší ve skupině léčených vysokými dávkami losartanu.

Po 120 dnech byl krevní tlak mírně snížen ve skupině léčené běžnou dávkou losartanu, ve skupině léčené vysokými dávkami byl ale krevní tlak výrazně nižší. Podobný tlak měla zvířata léčená kombinací antihypertenziv (hydrochlorothiazid a hydralazin). Na druhou stranu došlo ve



skupině léčené vysokými dávkami losartanu k výraznému poklesu proteinurie. Ve skupině léčené obvyklou dávkou losartanu se ale proteinurie mírně zvýšila, podobně jako ve skupině léčené kombinací antihypertenziv, k nejvyššímu nárůstu proteinurie došlo ve skupině léčené placebem. Analogicky proteinurii byl ve skupinách pozorován rozsah glomerulosklerózy: nejvyšší byl v kontrolní skupině léčené placebem, signifikantně nižší ve skupinách léčených běžnou dávkou losartanu a kombinací antihypertenziv a zdaleka nejnižší ve skupině s vysokými dávkami losartanu. Rozsah infiltrace tkáně makrofágy sledoval identické trendy jako proteinurie a glomeruloskleróza. Od 30. do 120. dne došlo k výraznému zvýšení exprese angiotensinu II v kortikálním intersticiu, podobně jako ke zvýšení infiltrace kůry makrofágy. Zvířata léčená vysokými dávkami losartanu pak měla na konci sledovaného období nejnižší expresi angiotensinu II v kortikálním intersticiu, což může vysvětlit výsledky tohoto experimentu.

Tato studie tak prokázala, že dávky losartanu řádově vyšší, než dosud v experimentech používané, vedou v experimentálním modelu 5/6 nefrektomie k poklesu proteinurie a výraznému zlepšení morfologických změn. Protože byla léčba zahájena v době již přítomných strukturálních změn, lze z výsledků usuzovat, že léčba supra-maximálními dávkami blokátoru receptorů pro angiotensin II nejenom brání progresi experimentální nefropatie, ale navíc jí významně zlepšuje.

KOMENTÁŘ

MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Renoprotektivní léčba založená na preparátech snižující aktivitu systému renin-angiotensin-aldosteron se již stala neodiskutovatelným základem nefrologických terapeutických přístupů (Lewis, 1993). Klinická pozorování zpomalení progresu chronických nefropatií léčbou inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotensin II byla vysvětlena řadou experimentálních studií, které prokázaly, že angiotensin II hraje významnou úlohu ve zprostředkování tkáňového poškození. Teprve nedávno byly přineseny důkazy o tom, že

stejně významnou úlohu hraje i infiltrát lymfocytů a makrofágů, jejichž produkty vedou k renální fibrotizaci (Fujihara, 1998). V komentované studii byl pozorován nárůst exprese angiotensinu II i receptorů AT₁ v místech, kde byla zaznamenána přítomnost makrofágů. Je tak možno usuzovat, že systém RAAS a imunokompetentní buňky spolu úzce souvisejí a podílejí se na tkáňovém poškození.

Priorita této studie spočívá v tom, že jednoduchým způsobem dokumentovala, že je experimentálně možné úspěšně léčit (a de facto vyléčit) progresivní nefropatii. Rovněž prokázala, že extrémně vysoké dávky losartanu zlepšují stupeň morfologického poškození mechanismem nezávislým na normalizaci krevního tlaku, protože skupina s normálním krevním tlakem léčená jinými antihypertenzivy měla vyšší proteinurii a horší morfologický nález.

Dosud provedené experimenty popisovaly jenom zpomalení progresu chronických nefropatií. Koneckonců i z klinické medicíny víme, že maximální dávky inhibitoru ACE i sartanu vyšší než dosud vedou ke snížení proteinurie bez ohledu na neschopnost této léčby dále snížit krevní tlak. V popsáných experimentech nezpůsobovala tato léčba zjevné nežádoucí účinky a i z klinické praxe víme, že ji nemocní většinou i dobře tolerují. I když má uvedená studie řadu nedostatků a model 5/6 nefrektomie je značně umělý, je jí asi možno považovat za základ pro další výzkum. Navíc vyvstává otázka, zda již nadešel čas k uskutečnění klinických studií, které by prokázaly, že je u nemocných s chronickými progresivními nefropatiemi třeba používat podstatně vyšší než dosud běžné, tj. antihypertenzní, dávkování inhibitoru ACE či blokátoru receptorů AT₁ pro angiotensin II.

Literatura

Fujihara CK, Malheiros DM, Zatz R, et al. Mycophenolate mofetil attenuates renal injury in the rat remnant kidney. *Kidney Int* 1998;54:1510–1519.

Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993;329:1456–1462.

Omezený význam vzorců na výpočet glomerulární filtrace u nemocných po transplantaci ledviny

Raju DL, Grover VK, Shoker A. Limitations of glomerular filtration rate equations in the renal transplant patient. *Clin Transplant* 2005;19:259–268.

Cílem této studie, která byla provedena u nemocných po transplantaci ledviny, bylo porovnat výsledky clearance endogenního kreatininu nebo glomerulární filtrace vypočtené podle různých vzorců se skutečnou glomerulární filtrací stanovenou 99mTc-dietyltriaminopentaové kyseliny – DTPA. Výpočty se prováděly podle vzorců publikovaných Cockroftem a Gaultem, Bjornssonem, Davisem, Edwardem, Matesem, Hullem, Jelliffem, Mawerem, Nankivellem, Salazarem a Walserem a podle studie

MDRD 1 a MDRD 2. Celkem bylo provedeno 152 vyšetření u 81 příjemců ledvinných štěpů s průměrnou glomerulární filtrací 58,9 ml/min. Porovnávaly se hodnoty celé populace i jednotlivých subpopulací rozdělených podle pohlaví, funkce ledviny (glomerulární filtrace = 50 ml/min) a body mass indexu (25 kg/m²). I když výsledky všech vypočtených glomerulární filtrací v celé populaci významně korelovaly s izotopickým referenčním stanovením, přesnost stanovení glomerulární filtrace byla u všech vzorců velmi limitovaná. V celé populaci se nejméně od skutečné glomerulární filtrace lišily výsledky vypočtené podle Edwardova vzorce. Bjornssonův vzorec „dával“ nejmenší chybu u nemocných s glomerulární filtrací vyšší než 50 ml/min a Gatesův výpočet u nemocných s glomerulární filtrací vyšší než 50 ml/min. Salazarův vzorec byl nejpřesnější při predikci glomerulární filtrace u obézních nemocných s BMI vyšším než 30 kg/m². Autoři nemohli potvrdit, že Nankivellův vzorec, který byl odvozen z populace nemocných po transplantaci ledviny a který se pro odhad glomerulární filtrace velmi často používá, je přesnější než predikce podle jiných autorů. Výsledky studie potvrzují, že výpočet glomerulární filtrace na základě různých vzorců má jenom orientační význam a pro její přesné stanovení se nehodí.

KOMETÁŘ MUDr. Štefan Vítka, CSc.

V posledních letech se přežívání štěpů u pacientů v jednotlivých studiích posuzujících různé imunosupresivní režimy natolik zlepšily, že je obtížné prokazovat jejich větší účinnost. Proto se investigátoři zaměřili na průkaz rozdílů v incidenci akutních rejekcí. S jejich poklesem k 10 % přestal být i tento „end-point“ užitečný, protože rozdíly mezi jednotlivými režimy se jen velmi těžko prokazují. Autoři proto začali hledat nějaký náhradní ukazatel dlouhodobých výsledků transplantací ledvin. Od začátku devadesátých let je známo, že mezi časovou funkcí transplantované ledviny (vyjádřené koncentracemi sérového kreatininu nebo clearance endogenního kreatininu) a dlouhodobým přežíváním štěpů existuje velmi významný vztah. Za náhradní ukazatel dlouhodobých výsledků se proto začaly považovat tyto hodnoty a zejména glomerulární filtrace vypočtená podle Cockcrofta a Gaulta nebo Nankivella v přesvědčení, že jde o přesnější stanovení glomerulární filtrace než pouhé koncentrace sérového kreatininu. U nás se touto otázkou zabýval Schüick et al. a potvrdil, že výpočet glomerulární filtrace na tomto základě není dostatečně přesný. Za zlatý standard měření glomerulární filtrace je stále považovaná clearance inulinu přesto, že jde o nepříliš praktickou metodu.

Literatura

Schüick O, Teplán V, Vítka Š, Matl I, Skibová J, Štolová M. Predicting glomerular filtration from adjusted serum creatinine in renal transplant patients. Int J Clin Pharmacol Therapeut 1997;1:33–37.

Kardiorenální rizikové faktory v běžné populaci

Verhave JC, Hillege HL, Burgerhor JGM, Gansevoort RT, De Zeeuw D, De Jong PE, for the PREVEND study group. The association between atherosclerotic risk factors and renal function in the general population. Kidney Int 2005;67:1967–1973.

Incidence nezvratného selhání ledvin v posledním období vzrůstá, a zvyšuje se tak počet nemocných vyžadujících finančně náročnou léčbu náhrady funkce ledvin. Hlavními příčinami selhání ledvin jsou v současnosti diabetes a povšechná ateroskleróza spojená s hypertenzí a cévními ischemickými komplikacemi. Je tedy zjevné, že kromě hypertenze a poruch glukózového metabolismu se na vzniku nezvratného selhání ledvin mohou podílet další faktory, jako hyperlipidémie, obezita, kouření, a navíc další markery aterosklerotického postižení, jako zvýšené hladiny CRP a mikroalbuminurie. Cílem komentované studie Verhaveho a spol. bylo ozřejmit vztah těchto rizikových faktorů k renální funkci na velkém, reprezentativním vzorku běžné populace.



Autoři analyzovali data získaná od 8 592 účastníků studie PREVEND (Prevention of Renal and Vascular End-stage Disease). Cílem této studie bylo ozřejmit vztah mikroalbuminurie k renálním a kardiovaskulárním onemocněním. K účasti ve studii byly vyzvány všichni obyvatelé mezi 28. a 75. rokem věku (n = 85 421) holandského Groningenu. Účastníci měli vyplnit krátký dotazník a odevzdat vzorek ranní moči. Polovina z dotázaných (40 856) se studie zúčastnila. Ke kontrolnímu ambulantnímu vyšetření bylo nakonec pozváno 7 768 účastníků, kteří měli koncentraci albuminu > 10 mg/l a 3 396 s koncentrací albuminu < 10 mg/l. Do studie nebyli zařazeni nemocní léčení inzulinem a těhotné ženy. Tito vybraní účastníci pak vyplnili podrobný dotazník a sebrali moč za 24 hodin dvakrát po sobě a byl jim odebrán vzorek krve k dalším analýzám. Při každé ambulantní návštěvě jim byl změřen krevní tlak. Celkem výše uvedených 8 592 účastníků studie nakonec podstoupilo všechna vyšetření. Nemocní se známým renálním onemocněním nebo s patologickým nálezem v moči nebyli do studie zahrnuti.

Autoři pak pomocí mnohorozměrové analýzy zjišťovali vztah mezi jednotlivými rizikovými faktory, clearance kreatininu a mikroalbuminurií.

Tato studie ukázala, že v běžné populaci má renální funkce (clearance kreatininu nebo odhadnutá GFR pomocí vzorců MDRD či podle Cockcrofta a Gaulta)

vztah k rizikovým faktorům aterosklerózy, jakými jsou glykémie, body mass index, triglyceridémie, léčba anti-hypertenzivy nebo hypolipidemiky. Navíc má silný vztah k mikroalbuminurii a koncentracím CRP. Překvapivě tato studie neprokázala negativní vztah kouření k úrovni renální funkce. Při podrobnější analýze vyšlo najevo, že vztah glykémie a systolického krevního tlaku k renální funkci má tvar obráceného písmene U. Vztah diastolického krevního tlaku a koncentrace triglyceridů byl lineární, s jejich stoupajícími hodnotami se renální funkce snižovala. Vztah BMI a renální funkce byl rovněž lineární, ale s obráceným trendem, čím vyšší byl BMI, tím vyšší byla renální funkce.

KOMENTÁŘ

MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Studie u běžné populace jsou velmi cenné, protože je u nich zapotřebí shromáždit velký soubor a zároveň dobře motivovat účastníky k plánovaným vyšetřením, které pro ně samotné mají jen malý význam. Tato studie je jednou z nemnoha velkých studií, které studovaly vztah rizikových faktorů aterosklerózy k renální funkci u běžné populace, a nikoli u populace s renálním onemocněním. To je její největší výhoda, protože umožňuje definovat rizikové faktory, které se později mohou stát cílem režimové a medikamentózní intervence. Její nevýhodou je její průřezový charakter. Autoři ale počítají s longitudinálním sledováním souboru, takže jejich příští publikace budou mít daleko vyšší výpovědní hodnotu.

Chyba vyplývající z použití nepřesné clearance kreatininu byla opravena použitím odhadnuté GFR pomocí vzorců. Uvedené výsledky byly obdobné u všech typů odhadů renální funkce.

Zajímavým zjištěním je popsání vztah mezi body mass indexem a renální funkcí. Vyšší clearance kreatininu (i GFR odhadnuté pomocí vzorců) u obézních osob svědčí pro přítomnou hyperfiltraci, která je dlouhodobě škodlivá. Tyto údaje dobře odpovídají experimentálním údajům získaných při pokusech na obézních potkanech (kmen Zucker) (Maddox, 2002). Podobně i v této běžné populaci měli jedinci s nižší clearance kreatininu vyšší koncentrace CRP a triglyceridů. Je tedy zřejmé, že se většina uvedených rizikových faktorů může podílet na renálním poškození projevujícím se zhoršením renální funkce.

Obezita, hypertenze, hypertriglyceridémie, hyperlipidémie i albuminurie jsou známkami metabolického syndromu (Palaniappan, 2003). Vztah metabolického syndromu ke kardiovaskulárním onemocněním je doložen a vztah k renálnímu postižení je velmi pravděpodobný. Tato studie tak přináší další důkaz o přibuznosti kardiovaskulárních a renálních onemocnění, a je tak asi možné tyto rizikové faktory označovat za kardiorenální.

Literatura

Maddox DA, Alavi FK, Santella RN, Zásada ET. Prevention of obesity-linked renal disease: Age-dependent effects of dietary food restriction. *Kidney Int* 2002;62:208–219.

Palaniappan L, Carnethon M, Fortmann SP. Association between microalbuminuria and the metabolic syndrome. NHANES III. *Am J Hypertens* 2003;16:952–958.