

# POSTGRADUÁLNÍ NEFROLOGIE

VÝBĚR ZE SVĚTOVÉ LITERATURY S KLINICKÝMI KOMENTÁŘI

Ročník IV Číslo 5

Říjen 2006

**Řídí redakční rada:**

**MUDr. Štefan Vítka, CSc.,**  
Transplantcentrum IKEM, Praha  
vedoucí redaktor

**Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.**  
Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN,  
Praha  
zástupce vedoucího redaktora

**Autoři příspěvků v tomto čísle:**

**MUDr. Ladislava Lyerová, CSc.**  
Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN, Praha

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

**Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.**  
Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN, Praha

**Prof. MUDr. Vladimír Teplán, DrSc.**  
Klinika nefrologie TC IKEM, Praha

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

**Doc. MUDr. Ondřej Vklíček, CSc.**  
Klinika nefrologie TC IKEM, Praha

Informační bulletin  
Postgraduální nefrologie

Vydává jako čtvrtletník

 **MEDICAL TRIBUNE CZ**

**Redakce:**

Mgr. D. Lipovská, Bc. Jitka Štěrbová

**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 © 2006

MEDICAL TRIBUNE CZ, s. r. o.

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

Registrováno pod č. MK ČR E 14238

ISSN: 1214-178X

## OBSAH

- *Perspektivy: Současné možnosti a úskalí imunosuprese po transplantaci ledviny* ..... 66
- *Infekční komplikace po transplantaci ledviny: epidemiologie a rizikové faktory* ..... 68
- *Představuje celiakie zvýšené riziko vzniku renálních onemocnění?* ..... 70
- *Je intervenční léčba ICHS u hemodialyzovaných nemocných spojena s lepší prognózou než medikamentózní?* ..... 71
- *Kteří pacienti s idiopatickou membranózní nefropatií mohou být úspěšně léčeni rituximabem?* ..... 73
- *Může být zničení ledvinových kmenových buněk příčinou progresse chronické renální insuficience?* ..... 74
- *Symetrický dimethylarginin jako endogenní marker renální funkce* ..... 76
- *Stanovení kreatininu metodou ID-MS* ..... 77
- *Minimálně invazivní metoda úpravy cévního zkratu spojeného se steal syndromem* ..... 77
- *Hodnocení intrarenální oxygenace v průběhu vodní diurézy prostřednictvím metody BOLD MRI* ..... 79
- *Informace o I. čs. transplantacním kongresu – Brno, 16.–18. 11. 2006* ..... 80



[www.nefrol.cz](http://www.nefrol.cz)

Vydávají:

Česká nefrologická společnost a Česká transplantací společnost  
Vychází díky vzdělávacímu grantu společnosti ROCHE s. r. o.



  
[www.transplant.cz](http://www.transplant.cz)

## Perspektivy: Současné možnosti a úskalí imunosuprese po transplantaci ledviny

Doc. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Klinika nefrologie, Transplantační centrum, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

**P**okroky v imunosupresivní terapii v polovině 80. let 20. století znamenaly dramatické snížení výskytu akutních rejekcí a prodloužení funkce transplantovaných ledvin. Zásadní přínos znamenal vývoj cyklosporinu A a jeho přidání k dosud používané kombinaci azathioprinu a steroidů. Byl to vlastně zatím největší úspěch v imunosupresi po transplantaci orgánů, ke kterému kdy došlo. Původně používaná kombinace azathioprinu a steroidů byla spojena s výskytem akutních rejekcí téměř u všech nemocných a první rok přežívalo pouze o něco více než 60 % štěpů. Zajímavý je z dnešního pohledu fakt, že u řady nemocných, kteří byli léčeni touto první kombinací a kteří z nějakého důvodu (pravděpodobně genetického) neměli akutní rejekce, byla transplantovaná ledvina funkční dlouhodobě (déle než 15 let).

Cyklosporin A, který do klinické praxe zavedl Sir Roy Calne, se velmi rychle začal používat po všech orgánových transplantacích. Incidence akutních rejekcí klesla na zhruba 40 % a první rok přežilo více než 80 % transplantovaných ledvin. Tyto úspěchy se odrazily i ve zlepšení kvality a prodloužení života příjemců transplantovaných ledvin. S těmito úspěchy se však objevily další, dosud neočekávané komplikace. Myers (1984) jako první popsal známky nefrotoxicity cyklosporinu jako aferentní arteriopatii a proužkovitou fibrózu. Zatímco tato komplikace byla dobře patrna po ortotopické transplantaci srdce (Bertani et al., 1991), po transplantaci ledviny představuje nefrotoxicita pouze jeden z mnoha důvodů selhání funkce štěpu. Teprve práce Nankivella a spol. (2004), kteří prováděli opakované protokolární biopsie transplantovaných ledvin u nemocných léčených cyklosporinem, azathioprinem a steroidy, ukázala, že známky nefrotoxicity jsou přítomny u většiny nemocných již od prvního roku po transplantaci. Jedná se tedy o nepřehlédnutelný problém. Další nežádoucí účinky cyklosporinu A jsou spojeny se zvýšeným rizikem vzniku kardiovaskulárních komplikací. Tato rizika představují především hypertenze a hyperlipidémie (viz tab.). Za úmrtí nemocných s funkční transplantovanou ledvinou jsou odpovědné právě kardiovaskulární komplikace.

V polovině 90. let byly do klinické praxe zavedeny dva preparáty, v současnosti hojně používané. Tacrolimus (zná-

mý z výzkumu jako FK506) je, podobně jako cyklosporin A, kalcineurinový inhibitor, který blokuje produkci interleukinu 2 aktivovanými lymfocyty T. I když je mechanismus jeho účinku obdobný jako u cyklosporinu, má tacrolimus jiné spektrum nežádoucích účinků. Těm dominují neurotoxicita závislá na dávce a prodiabetogenní účinky. Bohužel je, podobně jako cyklosporin A, nefrotoxický. Tacrolimus představuje v USA nejčastěji předepisované imunosupresivum po transplantaci ledviny, jater a pankreatu. Po transplantaci srdce či plic je předepisován stejně často jako cyklosporin A (Meier-Kriesche et al., 2006). V Evropě jsou trendy podobné.

Koncem 90. let byl do praxe zaveden rovněž mykofenolát mofetil (MMF). Je to prodrug, účinný je jeho metabolit, kyselina mykofenolová, jež je inhibitorem enzymu IMPDH, který je nezbytný pro syntézu purinů. Tento preparát není nefrotoxický a jeho hlavní nežádoucí účinky jsou myelotoxicita a gastrointestinální komplikace. Pokud se užívá společně s cyklosporinem, je výskyt akutních rejekcí významně nižší než v případě kombinace s azathioprinem (Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group, 1996). U nemocných, u nichž byl MMF použit spolu s tacrolimem, byly pozorovány méně závažné akutní rejekce než v případě kombinace s azathioprinem. Azathioprin se proto již řadu let u *de-novo* nemocných do kombinací nepoužívá, ale na druhou stranu, řadu nemocných, kteří azathioprin léta užívají, není nutné převádět na účinnější imunosupresi.

Existuje skupina nemocných, kteří jsou ve vysokém imunologickém riziku a u kterých základní imunosuprese nestačí eliminovat riziko časně akutní a často rezistentní rejekce. Tito nemocní mají většinou vysokou frekvenci anti-HLA protilátek (to znamená, že se již setkali s cizími leukocyty) anebo již měli zkušenost s transplantací ledviny. Tito nemocní vyžadují posílit imunosupresi o tzv. indukci. K té se většinou používají polyklonální nebo monoklonální protilátky namířené proti znaku CD3, který je vlastní všem lymfocytům T. Tyto protilátky jsou depleční, což znamená, že jejich podání má za následek zničení CD3 pozitivních buněk v periferní krvi. Rozpad lymfocytů T je spojen s uvolněním řady cytokinů (například TNF $\alpha$ ), které jsou odpovědné za nežádoucí účinky spojené s jejich podáním. Jde především o horečku, třesavku, průjem, hypertenzi až plicní edém a jsou označovány jako syndrom z uvolnění cytokinů. V USA je depleční indukce velmi populární a používá se i u nemocných, kteří ve vysokém riziku nejsou. Umožňuje totiž výrazně snížit dávky nebo dokonce eliminovat některá imunosupresiva, a tak se vyhnout nežádoucím účinkům spojených s jejich podáváním. V posledních letech

Kardiovaskulární rizika a imunosuprese

	Hypertenze	Hyperlipidémie	Diabetes
Cyklosporin A	++	++	+
Tacrolimus	+	+	++
Steroidy	++	++	+++
Sirolimus	–	+++	–
MMF	–	–	–

se na trhu uplatňují spíše antilymfocytární globuliny, speciálně králičí imunoglobuliny proti lidským thymocyům. Monoklonální protilátky (OKT3) z trhu v posledních letech prakticky zmizely, především pro těžší průběh syndromu z uvolnění cytokinů. Humanizovaná monoklonální protilátka proti antigenu CD3, která by měla méně nežádoucích účinků, zatím není k dispozici.

Jednou z alternativ indukce preparáty anti-CD3 je podání monoklonální protilátky anti-CD52 (*alemtuzumab*, *Campath-1H*). Tato protilátka byla vyvinuta pro léčbu v hematologii a až po letech byla zkoušena i v transplantologii. Její podání má za následek depleci nejenom lymfocytů, ale i dalších buněk majících na svém povrchu tento antigen (monocyty, lymfocyty B). Lze tak zablokovat i alternativní cesty rejekce, které nezávisely pouze na lymfocytech T. *Campath-1H* je populární v USA, především pro svou nízkou cenu. Dosud ale neexistují prospektivní a kontrolovaná data, která by potvrdila jeho bezpečnost a účinnost. Recentně byly publikovány práce prokazující úspěch indukce touto monoklonální protilátkou s následnou monoterapií tacrolimem (tedy zcela bez kortikoidů i bez antiproliferačních imunosupresiv). Na druhou stranu, byl-li použit po transplantaci pouze sirolimus (rapamycin), docházelo ke vzniku humorálních rejekcí se závažnou prognózou (Knechtle et al., 2003).

Monoklonální protilátky namířené proti znaku CD-25 (receptor pro IL-2 na aktivovaných lymfocytech) jsou dostupné dvě: *basiliximab* a *dacilizumab*. Jsou vhodné jako indukční preparáty u nemocných s malým imunologickým rizikem, u nichž je plánována brzká redukce kalcineurinových inhibitorů nebo eliminace kortikoidů. Jsou-li podány nemocným užívajícím tacrolimus, MMF a kortikoidy, je výskyt akutních rejekcí 15–20 %. V našem centru tuto indukci používáme u nemocných, kteří podstupují transplantaci od živícího dárce. Protože podání těchto protilátek není spojeno s nežádoucími účinky, brání jejich širšímu uplatnění jenom jejich ceny. Studie u nemocných s nízkým rizikem ukázaly, že léčba sedmi nemocných těmito preparáty zabránila oproti kontrolní skupině vzniku jedné akutní rejekce navíc s tím, že krátkodobé přežití štěpů bylo podobné (Webster et al., 2004). Je třeba poznamenat, že k akutním rejekcím docházelo později, a proto je třeba nemocné i po ukončení indukční léčby bedlivě sledovat. Na druhou stranu má tato indukce výhodu v minimu nežádoucích reakcí. Výhody indukce představují možnost, jak překlenout úvodní adaptační období po transplantaci s méně toxickou základní imunosupresí. V dlouhodobém horizontu je nadměrná imunosuprese zbytečná a riziková pro asociaci s infekčními komplikacemi, kardiovaskulárními komplikacemi a vznikem nádorů. Problém spočívá v tom, že zatím nejsme schopni rutinně monitorovat účinnost podávané imunosuprese. Teoreticky lze měřit počet alloantigen-specifických lymfocytů T nebo monitorovat replikaci virů (BK virus, CMV).

Jinou možností, jak se vyhnout nežádoucím účinkům léků, je modifikovat imunosupresi. Tyto postupy v poslední době převažovaly, je ale třeba poznamenat, že nejsou do-

statečně sofistikované. Příkladem za všechny může být náhrada kalcineurinového inhibitoru sirolimem (rapamycinem) pro přítomnou nefrotoxicitu. První převody pro tuto indikaci začaly u nás v roce 1999, první nadšení bylo vystřídáno vystřízlivěním. U poloviny nemocných po přechodu na sirolimus došlo k přechodnému zlepšení funkce, u druhé poloviny se na nepříznivém průběhu nic nezměnilo. Protože se zdálo, že převody jsou prováděny příliš pozdě, v době, kdy již jsou vyvinuty těžké strukturální změny, byly následně převody prováděny časněji, nebo dokonce ještě dříve, než se zhoršení funkce projevilo. Studie RMR (310) prokázala, že vysazení cyklosporinu A z kombinace se sirolimem ve třetím měsíci po transplantaci vede k dlouhodobému zlepšení renální funkce díky snížení krevního tlaku (Kreis et al., 2004). Doplnující údaje z protokolárních biopsií prokázaly, že nemocní bez cyklosporinu mají i menší výskyt strukturálních změn. Bohužel byli tito nemocní porovnáváni se skupinou léčenou cyklosporinem A a sirolimem, tedy zjevně nefrotoxickou kombinací, která se nyní prakticky nepoužívá. Dlouhodobá léčba sirolimem je prokazatelně spojena s rizikem vzniku proteinurie a glomerulárního poškození, což sirolimus značně handicapuje. Jinou možností, jak se vyhnout pozdní nefrotoxicitě, je přechod na kombinaci sirolimus plus mykofenolát mofetil, což je kombinace účinná, a je možno použít nižší dávkování obou látek. Komplikací této kombinace je anémie vyžadující podávání nákladného erythropoetinu. Často přítomná hyperlipidémie je zvládnutelná léčbou statiny. Je-li tato léčba podávána hned od počátku po transplantaci, je spojena s vyšším výskytem akutních rejekcí (Grinyo et al., 2006). A tak se zdá, že jako poslední šance, jak modifikovat imunosupresi u nemocného se strukturální nefrotoxitou, je prosté vysazení kalcineurinového inhibitoru a zvýšení dávky mykofenolát mofetilu.

Sirolimus je na druhé straně jednoznačně vyhrazen pro nemocné s anamnézou malignity, neboť vykazuje protinádorové účinky (Webster et al., 2006). Jeho derivát je dokonce testován ve fázi III klinického zkoušení při léčbě několika solidních nádorů. Sirolimus sám o sobě dokázal redukovat rozsah několika kožních tumorů a při kombinaci s rituximabem pak úspěšně odstranil potransplantační lymfoproliferační (lymfomy). Kromě sirolimu je v některých zemích EU k dispozici jeho derivát everolimus. Tento preparát byl připraven pro užití s malými dávkami cyklosporinu, ale byl testován i s ostatními imunosupresivy (Vítko et al., 2005). V České republice dosud není volně dostupný.

Existuje malá skupina nemocných, kteří i přes indukční depleční imunosupresi vyvinou rejekci a mohou ztratit štěp. U těchto nemocných jde většinou o rejekci protilátkovou. O té se nyní můžeme přesvědčit barvením složky komplementu C4d v peritubulárních kapilárách a pozitivitou cross-match (tedy průkazem antidárcovských protilátek). Zkušenosti s léčbou těchto rejekcí nejsou ještě velké, ale ukazuje se, že kombinace plazmaferéz s podáváním intravenózních imunoglobulinů je jednou z možností. Užitečnost podávání monoklonální protilátky anti-CD20 namířené proti lymfocyům B není u humorální rejekce dosud ověřeno.



Dlouhodobé nežádoucí účinky imunosuprese jsou závažné. Infekčním komplikacím se v tomto čísle *Postgraduální nefrologie* zabývá dr. Lyerová z IKEM. Těmto komplikacím spolu s kardiovaskulárními komplikacemi, nefrotoxitou a nádory, bohužel, nejde zabránit za jinou cenu, než je zvýšení rizika ztráty transplantovaných ledvin. Proto probíhá intenzivní výzkum s cílem realizovat navození tolerance nejen v experimentu, ale i v klinice. Zatím se klinický výzkum týká spíše minimalizace imunosuprese při depleční indukci (například monoklonální protilátkou Campath-1H).

Po deseti letech pokusů, jak se vyhnout nefrotoxické cyklosporinu nebo tacrolimu, jsme tak znovu na počátku. K dalšímu zlepšení dlouhodobých výsledků transplantací ledvin za posledních deset let nedošlo, střední doba funkce štěpu zůstala stejná (9 let). Cyklosporin nebo tacrolimus jsou zcela jistě nezbytné pro adaptační období, a proto nechybí v žádném ze základních imunosupresivních schémat. A jak se zdá, ještě dlouho chybět nebudou. Mykofenolát mofetil představuje bezpečnou a účinnou kombináční léčbu a lze ho použít i spolu s kortikoidy u nemocných v delším období po transplantaci se zjevnou strukturální nefrotoxitou. Kortikoidy mají celou řadu známých nežádoucích účinků, a proto je nezbytné snižovat jejich dávky na nejmenší možné. Eliminace kortikoidů je bezpečná pouze za předpokladu indukce, protože vysazení steroidů z kombinací je spojena s riziky akcelerace chronické rejekce nebo vzniku pozdní akutní rejekční epizody. Bohužel, kdo z nemocných je rejekcí ohrožen, nelze předem odhadnout. Sirolimus je v současnosti vyhrazen pro nemocné s anamnézou malignit nebo při netoleranci kalcineurinových inhibitorů.

V krátké budoucnosti nás žádné větší překvapení nečeká. Jediným novým preparátem je tak vlastně modifikovaný tacrolimus uzpůsobený k podávání jednou denně, který se

objeví na trhu za rok. Kromě dalších generických imunosupresiv se budeme častěji setkávat s výše uvedenými i dalšími biologickými preparáty, které budou podávány buď na počátku jako indukce imunosuprese, nebo dlouhodobě jako sofistikovaná udržovací imunosuprese (například belatacept blokujiící kostimulaci lymfocytů) spolu s dalšími méně toxickými preparáty.

#### Literatura

- Bertani T, Ferrazz P, Schieppati A, et al. Nature and extent of glomerular injury induced by cyclosporine in heart transplant patients. *Kidney Int* 1991;40:243–250.
- Grinyo JM, Cruzado JM. Mycophenolate mofetil and sirolimus combination in renal transplantation. *Am J Transplant* 2006;6:1991–1999.
- Knechtle SJ, Pirsch JD, H Fechner J Jr, et al. Campath-1H induction plus rapamycin monotherapy for renal transplantation: results of a pilot study. *Am J Transplant* 2003;3:722–730.
- Kreis H, Oberbauer R, Campistol JM, et al; Rapamune Maintenance Regimen Trial. Long-term benefits with sirolimus-based therapy after early cyclosporine withdrawal. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:809–817.
- Meier-Kriesche HU, Li S, Gruessner RW, et al. Immunosuppression: evolution in practice and trends, 1994–2004. *Am J Transplant*. 2006;6(5 Pt 2): 1111–1131.
- Myers BD, Ross J, Newton L, et al. Cyclosporine-associated chronic nephropathy. *N Engl J Med* 1984;311:699–705.
- Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, et al. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity: longitudinal assessment by protocol histology. *Transplantation* 2004;78:557–565.
- The Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group. A blinded, randomized clinical trial of mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 1996;61:1029–1037.
- Vitko S, Margreiter R, Weimar W, et al; RAD B201 Study Group. Three-year efficacy and safety results from a study of everolimus versus mycophenolate mofetil in de novo renal transplant patients. *Am J Transplant* 2005;5:2521–2530.
- Webster AC, Playford EG, Higgins G, et al. Interleukin 2 receptor antagonists for renal transplant recipients: a meta-analysis of randomized trials. *Transplantation* 2004;77:166–176.
- Webster AC, Lee VW, Chapman JR, Craig JC. Target of rapamycin inhibitors (sirolimus and everolimus) for primary immunosuppression of kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Transplantation* 2006;81:1234–1248.

## Infekční komplikace po transplantaci ledviny: epidemiologie a rizikové faktory

Alangaden GJ, Thyagarajan R, Gruber SA, Morawski K, Garnick J, El-Amm JM, West MS, Sillix DH, Chandrasekar PH, Haririan A. Infectious complications after kidney transplantation: current epidemiology and associated risk factors. *Clin Transplant* 2006;20:401–409.

Výsledky transplantací ledvin se v současnosti významně zlepšují. Je to částečně způsobeno snižující se mortalitou a morbiditou v souvislosti s infekcí. Před rokem 1980 prodělalo 60 % pacientů závažnou infekci v prvním roce po transplantaci s úmrtností až 50 %. I když současná úmrtnost na infekci je nižší než 5 %, je toho dosaženo náročnou léčbou. Mikrobiologické nálezy a rozsah infekčních onemocnění závisí na druhu a intenzitě imunosuprese. V posledním desetiletí se zavedením nových antirejekčních pre-

parátů, jako například protilátek proti IL-2 receptoru, mykofenolát mofetilu (MMF), tacrolimu (TCL), sirolimu (SRL), a s častějším použitím antithymocytárního globulinu (ATG), se výrazně zlepšuje krátkodobé přežívání štěpů a v prvním roce převyšuje 90 %. Ale vliv těchto nových imunosupresiv a antimikrobiálních profylaktických režimů na rozsah infekčních komplikací není dosud zcela dobře znám. Cílem této retrospektivní studie bylo zjistit epidemiologickou situaci a identifikovat rizikové faktory pro vznik jednotlivých druhů infekcí.

Autoři analyzovali výsledky 127 nemocných, kteří v letech 2001–2004 podstoupili transplantaci ledviny a v průměru byli sledováni  $21 \pm 10$  měsíců. Všichni nemocní obdrželi indukci ATG (v dávce 1,5 mg/kg 4–7 dnů) či basiliximab (BSX, 20 mg 0. a 4. den). Všichni začali léčbu se 2 g MMF, 73 % s tacrolimem a 27 % se sirolimem. Kortikosteroidy byly podány ve čtyřech pulzech a následně v udržovací malé dávce po dobu dvou let. Od 6/2003 nemocní obdrželi pouze

pulsní léčbu bez následné léčby kortikosteroidy. Antimikrobiální profylaxe zahrnovala i.v. cefazolin po dobu 24 h, trimethoprim/sulfamethoxazol (TMP/SMX) po dobu 6 měsíců a nystatin po dva měsíce po transplantaci. Profylaxe proti cytomegaloviru valganciclovirem byla založena na statusu protilátek mezi dárce (D) a příjemcem (P) (D+/P- 900 mg, D+/P+ a D-/P+ 450 mg/denně) a byla také podávána všem nemocným léčeným thymoglobulinem, vždy po tři měsíce po transplantaci.

Z celkového počtu 127 pacientů celkem 65 z nich (51 %) prodělalo ve sledovaném období infekční komplikaci. Celkem připadlo na jednoho pacienta 1,95 infekční epizody. Nejčastějším typem infekce byla infekce močových cest (IMC) ve 47 %, přičemž 13 % z nich bylo recidivujících. Nejčastějším patogenem IMC byl *Enterococcus* spp. (33 % epizod), zejména v prvním měsíci po transplantaci, dále to bylo *E. coli* v 21 %, zejména v pozdějším období (6 měsíců po transplantaci) a většina z nich (63 %) byla TMP/SMX rezistentních. Další v pořadí byly virové infekce u 21 nemocných (17 %), nejčastěji to bylo šest případů CMV antigenémie bez invaze do tkání, dále HSV (4 případy labiální, 3 genitální), méně často pak herpes zoster (3 případy), respirační syncytiální virus (RSV) a parvovirus. Autoři nezaznamenali žádný případ BK nefropatie. Celkem bylo ve sledovaném období pozorováno deset epizod pneumonií (8 %). Nejčastějším vyvolavatelem byl RSV, influenza A, *Rhizopus*, *Mycobacterium kansasii*, *Staphylococcus aureus*, *Enterobacter agglomerans*. Z dalších infekcí byly přítomny infekce rány (7 %), bakteriémie (6 %), infekce kůže a měkkých tkání (6 %), ta pak zejména v souvislosti s užíváním sirolimu. Plísňové infekce byly méně časté (5 pacientů/8 epizod), ale jejich průběh byl závažný, ve dvou případech fatální (diseminovaná plísňová infekce – jedenkrát *Candida albicans*, jedenkrát *Rhizopus*).

Další část studie se věnovala rizikovým faktorům vzniku infekce. Byly identifikovány čtyři nezávislé faktory pro vznik bakteriální infekce. Jediným, který souvisel s předtransplantačním stavem, byl diabetes mellitus (OR = 2,65; p = 0,03), dále žijící dárce (OR 4,4; p = 0,004), indukce ATG (3,4; p = 0,009) a léčba SRL (2,5; p = 0,047). Pro vznik virové nákazy byl významným opožděný rozvoj funkce štěpu (OR = 3,0; p = 0,034). Indukce basiliximabem byla statisticky významně spojena se vznikem plísň (p = 0,03). Plísňová infekce byla jediný nezávislý faktor zhoršeného přežívání štěpu (OR = 0,02; p = 0,002). Infekce močových cest byla častěji přítomna u pacientů s JJ stentem v močových cestách (p < 0,001). IMC recidivovaly častěji u diabetiků a u pacientů po retransplantaci. Pacienti s léčenou akutní rejeckí měli častěji infekční komplikaci (70 %) než nemocní bez rejecké (47 %; p = 0,05).

Tato studie prokázala, že nová imunosupresiva a antimikrobiální profylaktické režimy měly za následek některé změny ve spektru patogenů, zejména přítomnost *Enterococcus* spp., *E. coli* s častou TMP/SMX rezistencí. Profylaxe valganciclovirem vedla k výrazné redukci CMV infekcí. Plísňové infekce byly vzácné, ale se závažným klinickým

stavem. Častým rizikovým faktorem pro vznik infekce byl diabetes mellitus, ATG či BSX indukce, léčba akutní rejecké. Přítomnost JJ stentu v močových cestách či retransplantace byly rizikem pro vznik infekce močových cest.

## KOMENTÁŘ

MUDr. Ladislava Lyerová, CSc.

*Tato retrospektivní studie je soubrem zkušeností jednoho centra v USA. Je částečně ovlivněna etnickou problematikou Afroameričanů. V této studii všichni nemocní obdrželi indukci ATG či basiliximabem, a proto se incidence některých infekcí může zdát o něco vyšší než u režimů bez indukce. Ze stejných důvodů se autorům podařilo jasně prokázat tyto imunosupresivní preparáty za rizikové faktory bakteriální, respektive plísňové infekce. Taktéž vliv diabetu jako dalšího rizikového faktoru pro vznik všech typů infekce po transplantaci byl nesporný. Autoři diskutují faktor žijícího dárce pro vznik bakteriálních infekcí a neumějí si ho vysvětlit. Dle našich zkušeností a jiných autorů (Nicholson, 1991; Osman, 2005) lze toto částečně přisoudit použití JJ stentu v močových cestách, který byl všem pacientům s transplantovanou ledvinou od žijícího dárce aplikován. Tato práce prokazuje význam antimikrobiálních profylaktických režimů. Tolkoff-Rubin (1982), Maki (1992) a další autoři již v minulosti předkládali významně nižší incidenci infekcí, zejména infekcí močových cest při použití trimethoprim/sulfamethoxazolu. V posledních letech se také čím dál více ukazuje vliv antimikrobiální profylaxe a algoritmů antibiotické léčby na spektrum patogenů. I v této studii není tedy překvapením přítomnost *E. coli* ve většině případů rezistentní na trimethoprim/sulfamethoxazol.*

*A co lze shrnout na základě této práce i našich zkušeností? I přes zvyšující se používání nových imunosupresiv s potenciálním rizikem pro vznik infekcí, pozorujeme neustále se snižující celkový počet infekčních komplikací po transplantaci ledviny, zejména pak infekcí močových cest, pneumonií a CMV infekcí. Tyto výsledky jsou ale dosahovány výjimečně náročnou a nákladnou profylaxí a antibiotickou léčbou. Patří mezi ně použití krátkodobé (48 h) profylaxe cefalosporiny 2. generace, TMP/SMX jako prevence pneumocystové infekce a IMC po transplantaci, CMV profylaxe za pomoci gancicloviru, následně valgancicloviru a zejména změna režimů antibiotické léčby. Tyto nákladné změny si vyžádaly zkušenosti z předchozích let. Jako následek v minulosti nadužívaných antibiotik s negativním epidemiologickým vlivem, tzn. se schopností indukovat rezistenci patogenů (například chinolony, cefalosporiny 3. generace apod.), byl pozorován vznik rezistentních kmenů *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*, *Enterococcus faecium* apod. V současnosti tak bojujeme zejména proti bakteriálním kmenům s nebezpečnými fenotypy rezistence, zejména *Klebsiella pneumoniae* s produkcí širokospektrých  $\beta$ -laktamáz, tzv. ESBL. Tato bakterie způsobuje infekce se závažným klinickým stavem, s nutností nákladné antibiotické léčby, ve většině případů pomocí meropenemu/imipenemu, eventuálně v kombinaci s krátkodobou léčbou aminoglykosidy. Obecně doporučujeme minimalizovat používání antibiotik s negativním epidemio-*

logickým vlivem, a naopak zvyšovat použití relativně bezpečných antibiotik, jako jsou například peniciliny či aminopeniciliny bez či s inhibitory  $\beta$ -laktamáz a eventuálně aminoglykosidy v krátké a kombinální léčbě.

#### Literatura

Maki DG, Fox BC, Kuntz J, et al. A prospective, randomized, double-blind study of trimethoprim-sulfamethoxazole for prophylaxis of infection in renal transplantation. Side effects of trimethoprim-sulfamethoxazole, interaction with cyclosporine. *J Lab Clin Med* 1992;119:11–24.

Nicholson ML, Veitch PS, Donnelly PK, Bell PR. Urological complications of renal transplantation: the impact of double J ureteric stents. *Ann R Coll Surg Engl* 1991;73:316–321.

Osman Y, Ali-El-Dein B, Shokeir AA, et al. Routine insertion of ureteral stent in live-donor renal transplantation: is it worthwhile? *Urology* 2005;65:867–871.

Tolkoff-Rubin NE, Cosimi AB, Russell PS, Rubin RH. A controlled study of trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis of urinary tract infection in renal transplant recipients. *Rev Infect Dis* 1982;4:614–618.

## Představuje celiakie zvýšené riziko vzniku renálních onemocnění?

Ludvigsson JF, Montgomery SM, Olén O, Ekblom A, Ludvigsson J, Forde M. Coeliac disease and risk of renal disease – a general population cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:1809–1815.

**A**utoři článku si vzali za cíl zmapovat výskyt renálních onemocnění u nemocných trpících celiakií ve švédské populaci. Základní hypotézou bylo, že přítomnost celiakie je rizikovým faktorem pro rozvoj jakékoli nefropatie, anebo opačně řečeno, že u nemocných s celiakií bude vyšší incidence renálních chorob než ve zdravé populaci.

Celiakií trpí ve vyspělých státech západní Evropy přibližně 1 % obyvatel. Mezi nemocnými trpícími tímto onemocněním lze zaznamenat výrazně vyšší procento těch, kteří jsou nositeli HLA antigenů DR3 a DQ2. Jde o typické autoimunitní onemocnění zprostředkované především lymfocyty T, které postihuje aborální částí tenkého střeva. Velmi často se celiakie asociuje s výskytem diabetu 1. typu (DM). Je zajímavé, že dieta založená na vynechání glutenu v potravě vede u těchto nemocných nejen ke zlepšení gastrointestinálních projevů celiakie, ale i ke snížení hodnot HbA<sub>1c</sub>. Ukazuje se, že nemocní s primárními glomerulonefritidami (zejména IgA nefropatií) mají aktivované a zmnožené lymfocyty T v intraepiteliální vrstvě mukózy, což způsobí zvýšenou permeabilitu střeva. Výsledkem tohoto děje pak může být usnadněný průnik řady antigenů ze střeva do cévního systému a vyvolání imunitní odpovědi organismu.

Autoři analyzovali data o nemocných ze švédského národního registru, který zahrnuje všechny regiony Švédska a byl založen v roce 1964. Celkem bylo identifikováno 15 533 pacientů trpících celiakií (zatímco nemocných sledovaných v registru, kteří neměli diagnózu celiakie, bylo 69 875), z nichž někteří byli pro krátkou dobu trvání onemocnění (či z jiných příčin) vyřazeni. Výskyt glomerulonefritid obecně (GN – akutní, chronické a nespecifikované), chronických

glomerulonefritid (CGN), selhání ledvin léčených dialýzou (D) a transplantací (KT) byl nakonec vyhodnocován u 14 336 pacientů trpících celiakií.

Výskyt jednotlivých typů glomerulonefritid ve skupině CGN nebyl blíže vyhodnocován. Ve skupině D byl ve více než 50 % příčinou selhání ledvin DM (u 20/38 nemocných), dále zde byly čtyři chronické GN, čtyři akutní selhání ledvin, tři nemocní měli selhání ledvin v souvislosti s nádorovým onemocněním či jeho léčbou. Lupusová nefritida a pyelonefritida byly příčinou selhání ledvin u dvou nemocných. Zbytek nemocných byl z hlediska základních onemocnění velmi nehomogenní. Současně byl také zjišťován výskyt DM v jednotlivých skupinách renálních onemocnění. Mezi skupinami nebyl rozdíl v zastoupení mužů a žen či ve věkovém rozvrstvení. DM byl diagnostikován u 6,6 % pacientů s celiakií a u 2,9 % ostatních.

Různými formami glomerulonefritid trpělo celkem 0,2 % nemocných s celiakií a 0,1 % ostatních, což představuje zvýšené riziko vývoje GN v dospělé populaci s celiakií v porovnání s ostatními (HR = 2,6;  $p = 0,011$ ). Tato závislost se neměnila v přítomnosti či bez přítomnosti DM. Pokud se separátně hodnotila skupina nemocných s hematurií, nebyl (překvapivě) její výskyt u nemocných s celiakií v porovnání s ostatními zvýšen.

Ještě větší statistická významnost než u glomerulonefritid obecně byla odhalena u CGN. Nemocní s celiakií mají více než dvakrát větší pravděpodobnost, že se u nich během života vyvine CGN (u dospělých jedinců je HR dokonce 3,96;  $p = 0,005$ ; u dětí je významnost nižší). Tato významnost se příliš nelišila ani za situace, že byla v analýze zohledněna přítomnost DM či různé socio-ekonomické podmínky.

Celiakie dále představuje pro své nositele trojnásobně větší riziko, že se u nich během života vyvine selhání ledvin s nutností léčby dialýzou (v celé skupině bylo dialýzou léčeno 0,3 % nemocných s celiakií a 0,1 % ostatních; HR pro nemocné s celiakií bylo 3,7, v porovnání s ostatními šlo o významné zvýšení  $p < 0,001$ ). Tato čísla platí pro dospělou populaci, u adolescentů a dětí nejsou k dispozici. HR bylo dvakrát vyšší u ženského pohlaví.

Pokud šlo o nemocné ve skupině KT, podstoupilo transplantaci 0,1 % pacientů s celiakií a  $< 0,1$  % ostatních (HR = 5,5;  $p = 0,002$ ). Nebyly zaznamenány rozdíly mezi pohlavími. U dětských nemocných tento trend zvýšeného rizika nutnosti transplantace nebyl zaznamenán. Na rozdíl od předcházejících skupin, kde se po vyřazení nemocných s DM riziko výskytu sledovaného parametru (GN, CGN a D) neměnilo, u skupiny KT se riziko nutnosti podstoupit transplantaci po odečtení diabetiků snížilo natolik, že v porovnání s ostatními nemocnými bez celiakie bylo statisticky nesignifikantní.

Závěrem tedy autoři konstatují, že přítomnost celiakie znamená pro své nositele zvýšené riziko vzniku jakéhokoli renálního onemocnění, a především pak selhání ledvin s nutností dialyzačního léčení.



## KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Některé práce z minulosti se zaměřily především na koincidenci celiakie a IgA nefropatie (IgAN), jejíž výskyt byl u tohoto střevního onemocnění deklarován jako nejvyšší ze skupiny CGN. Collin a spol. (2002) dokonce ve své práci uvádějí výskyt celiakie u 3–4 % nemocných s biopsicky ověřenou IgAN. Jiní autoři ale takto vysoký výskyt celiakie u IgAN nepotvrdili. Na druhou stranu se také objevila hypotéza, že IgAN, která je mimo jiné provázána zvýšenou tvorbou IgA protilátek proti řadě potravinových antigenů (včetně gliadinu), by mohla hrát určitou patogenetickou roli při rozvoji celiakie. Současně bylo v experimentu zjištěno, že gliadin může indukovat depozici IgA do mesangia ledvin. Jedna z řady prací sledovala výskyt IgA antiendomysialních a antigliadinových protilátek u nemocných s prokázanou IgAN, celiakií a u kontrol a zjistila, že tento typ protilátek je zvýšen u pacientů s celiakií, ale ne i nemocných s IgAN či kontrol. Závěr studie vyzněl tedy ve smyslu, že u nemocných s IgAN není riziko vzniku latentní formy celiakie zvýšeno (Sategna-Guidetti et al., 1992). V otázce vlivu antigenémie na rozvoj renálních onemocnění u celiakie se zdá, že nehráje takovou roli, jaká se jí v minulosti přisuzovala. Celiakie je standardně asociována s přítomností HLA antigenů DR3, DR4, DQ2 a DQ8. Tato antigenní výbava je častější i u nemocných s DM 1. typu, ale rozhodně ne u nemocných s IgA nefropatií.

Pokud jde o zvýšený výskyt celiakie u nemocných dialyzovaných či podstupujících transplantaci ledviny, sami autoři připouštějí možnost určité „dezinterpretace“ výsledků. U řady pacientů totiž nešlo revokovat otázku přesné diagnózy celiakie (retrospektivní sledování). Ta mohla být stanovena jen na základě pozitivitu příslušných protilátek a klinických symptomů (popřípadě zlepšení po zavedení bezlepkové diety), nikoli histologicky pomocí enterobiopsie. Smedby (2005) ve své práci ukázal, že pozitivita příslušných protilátek se se specifitou 85 % vyskytovala i u nemocných s maligním lymfomem střeva.

Jako možné příčiny zvýšené incidence renálních onemocnění u nemocných s celiakií lze vystopovat několik faktorů. Jednak zde zřejmě hraje roli zvýšená aktivita celiakie se začátkem onemocnění v časnějším věku, jednak fakt, že pokud je imunitní systém aktivován a vznikne jedno imunopatologické onemocnění (celiakie), je zvýšená pravděpodobnost vzniku i dalšího (glomerulonefritida). Ledviny nemocných s celiakií jsou vystaveny ve větší míře vlivům faktorů s nefrotoxickým účinkem, včetně zvýšených hladin NO a snížení inhibitorů eNOS. Současně je zde zvýšená aktivace autoreaktivních periferních lymfocytů (DiSabatino, 1998).

### Literatura

- Collin P, Syrjänen J, Partanen J, et al. Coeliac disease and HLA DQ in patients with IgA nephropathy. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2572–2576.
- DiSabatino A, Bertrandi E, Casadei Maldini M, et al. Phenotyping of peripheral blood lymphocytes in adult coeliac disease. *Immunology* 1998;95:572–576.
- Sategna-Guidetti S, Perfoglia G, Bruno M, et al. Do IgA antigliadin and IgA antiendomysium antibodies show there is latent coeliac disease in primary IgA nephropathy? *Gut* 1992;33:476–478.
- Smedby KE, Akerman M, Hildebrand H, et al. Malignant lymphomas in coeliac disease: evidence of increased risks for lymphoma types other than enteropathy-type T cell lymphoma. *Gut* 2005;54:54–59.

## Je intervenční léčba ICHS u hemodialyzovaných nemocných spojena s lepší prognózou než medikamentózní?

Yasuda K, Kasuga H, Aoyama T, Takahashi H, Toriyama T, Kawade Y, Iwashima S, Yamada S, Kawahara H, Maruyama S, Yuzawa Y, Ishii H, Murohara T, Matsuo S. Comparison of percutaneous coronary intervention with medication in the treatment of coronary artery disease in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2322–2332.

**I**ncidence ischemické choroby srdeční (ICHS) je u hemodialyzovaných (HD) nemocných až desetkrát vyšší než v běžné populaci. Kromě běžných rizikových faktorů pro ICHS se na ní podílí i řada dalších, jako jsou uremické toxiny, porucha kalciofosfátového metabolismu a zvýšené hodnoty některých protrombotických faktorů. Celková kardiovaskulární mortalita u hemodialyzovaných pacientů pak je oproti běžné populaci zvýšená 20–35krát. Zde hraje určitý vliv i faktory spojené s hemodialyzační léčbou, jako přítomnost arteriovenózní píštěle, významné volumové změny během dialýzy či některé imunopatologické stavy odstartované během dialýzy při styku krve s bioinkompatibilní membránou.

Autoři této japonské práce se zaměřili na srovnání intervenčního řešení ICHS u hemodialyzovaných pacientů pomocí perkutánní koronární intervence (PCI) zahrnující angioplastiku i stenting s konzervativní – medikamentózní léčbou. Důvodem provedení studie byl fakt, že v literatuře chyběla komparativní studie tohoto typu u HD pacientů.

Kohorta 893 nemocných léčených hemodialýzou v daném zařízení byla vyšetřena pomocí echokardiografie a zátěžové ergometrie (běžící pás). Na základě těchto testů bylo u 259 nemocných vysloveno naléhavé podezření na ICHS a ti poté byli zařazeni do studie. Nemocní, kteří již v minulosti prodělali infarkt myokardu, srdeční selhání či PCI a bypass, byli ze studie vyřazeni. Pacienti byli sledováni celkem po dobu pěti let. Všem 259 nemocným byla provedena koronarografie a dle výsledku byli pacienti rozděleni do tří skupin: 122 nemocných bez signifikantní stenózy v koronárním řečišti, 88 pacientů s významnou stenózou léčených PCI a 49 nemocných s významnou stenózou léčených medikamentózně. Rozhodnutí o provedení PCI ve skupině nemocných se signifikantní stenózou bylo ponecháno na pacientovi. Primárními sledovanými ukazateli studie byla kardiovaskulární a celková mortalita.

V průběhu sledování byli pacienti léčeni standardní hemodialýzou třikrát týdně. Jedenkrát měsíčně byly prováděny kontroly EKG a rentgen srdce a plic. Echokardiografie (ECHO) a zátěžový test se prováděly ve skupině bez stenózy jednou ročně, ve skupinách po PCI a medikamentózní každých šest měsíců. Koronarografie se u všech nemocných dělala nejméně jednou ročně, nebo za situace zhoršení klinických obtíží či nálezu při neinvazivních vyšetřeních. Medián sledování byl v celé skupině 39 měsíců. Průměrný věk nemocných ve skupinách se příliš nelišil a byl kolem 62 let, stejně tak srovnatelné byly parametry týkající se za-

stoupení obou pohlaví a celkové délky dialyzačního léčení (5,5–6,5 roku). Čím se ale skupiny lišily, byla incidence diabetes mellitus, kdy ve skupině bez stenózy bylo významně méně diabetiků v porovnání s ostatními dvěma (30 % vs. 58 % v medikamentózní a 57 % v PCI;  $p < 0,01$ ). Ve skupině PCI byl významně vyšší výskyt nestabilní anginy pectoris v porovnání s ostatními skupinami (42 % vs. 13 % ve skupině bez stenózy a 19 % v medikamentózní skupině;  $p < 0,01$ ), což by mohl být důvod, proč tito nemocní byli ochotni podstoupit PCI. Z našeho pohledu ještě může být zajímavý fakt, že průměrný BMI byl ve všech skupinách kolem 20 kg/m<sup>2</sup>.

V průběhu sledování 50/88 nemocných v PCI skupině vyvinulo novou stenózu (u 28 v původním místě a u 22 *de novo*), všichni podstoupili další PCI. *De novo* stenózu vyvinulo 9/49 v medikamentózní skupině a 3/122 ve skupině bez stenózy, z nich po jednom v každé skupině podstoupilo PCI. Aortokoronární bypass prodělalo během sledování celkem po dvou nemocných v PCI skupině a skupině bez stenózy. Těchto šest nemocných bylo ze sledování vyřazeno.

Na konci sledovaného období zemřelo celkem 31/119 (26,0 %) nemocných ve skupině bez stenózy, 33/86 (38,3 %) nemocných s PCI a 29/48 (60,4 %) nemocných na medikamentózní léčbě, což je významně méně v porovnání s předchozími dvěma skupinami ( $p < 0,001$ ). Úmrtí z kardiální příčiny bylo diagnostikováno u 14/119 (11,7 %) nemocných bez stenózy, 14/86 (16,2 %) nemocných v PCI skupině a u 19/48 (39,5 %) nemocných na medikamentózní léčbě, což je opět podstatně méně v porovnání s předchozími skupinami ( $p < 0,001$ ). Největší podíl na kardiálním úmrtí v medikamentózně léčené skupině mělo chronické srdeční selhání (22,9 % z celkových 39,5 %).

Jako nezávislé prediktivní faktory kardiálního a celkového úmrtí byly podle Coxovy mnohorozměrové regresní analýzy identifikovány provedení (resp. neprovedení) PCI, vyšší věk a nižší sérové koncentrace albuminu. Pokud se posuzovala hypotéza, že „single-vessel disease“ nemá u nemocných podstupujících PCI výhodu v porovnání s medikamentózní léčbou, byla potvrzena jen pro celkové přežití. Pětileté kardiální přežití bylo u těch nemocných, kteří podstoupili PCI pro „single-vessel disease“ 89,4 %, zatímco u nemocných léčených konzervativně jen 51,3 % ( $p = 0,043$ ).

Závěrem tedy autoři konstatují, že provedení PCI u nemocných podstupujících hemodialyzační léčbu je spojeno s výrazně lepším dlouhodobým přežíváním jak kardiálním, tak celkovým v porovnání se skupinou nemocných léčených jen medikamentózně. Platí to i za předpokladu, že jde o izolované postižení jen jedné hlavní věnčité tepny.

## KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

*Závěry této studie se do určité míry daly předvídat, ale jednoznačné doklady pro tento předpoklad zatím v literatuře chyběly. Některé práce u nedialyzovaných nemocných srovnávajících PCI s medikamentózní léčbou deklarovaly, že PCI nemá u ne-*

*mocných s postižením jedné koronární tepny lepší výsledky než konzervativní postup a že z PCI profitovali jen pacienti se dvěma a více stenózovanými tepnami (Parisi et al., 1992; RITA-2, 1997). Komentovaná práce japonských autorů tyto závěry u dialyzovaných nemocných nepotvrdila, a naopak prokázala, že i u pacientů se „single-vessel disease“ je PCI z hlediska kardiálního přežití přínosem. Stejně skepticky vyzněla některá pozorování, která poukazovala na vysokou incidenci restenóz po provedení PCI u hemodialyzovaných nemocných (DeLemos et al., 1996). Příčina je zřejmě ve větším sklonu ke kalcifikacím a v přítomnosti difuzních koronárních lézí. I v komentované práci byl počet restenóz relativně vysoký (57 %), přesto opakovaný intervenční výkon významně zlepšil přežívání nemocných.*

*V komentovaném článku se ukazuje intervenční léčba pro nemocné s ICHS přínosnějším řešením v porovnání s léčbou medikamentózní. Do této analýzy ale nebyli zahrnuti nemocní, kteří by podstoupili aortokoronární bypass (CABG). Tuto problematiku řešila práce amerických autorů, kteří vyhodnocovali celkové a kardiální přežívání/úmrtí u nemocných v dialyzačním léčení podstupujících PCI prostou, s aplikací stentu a CABG. V této analýze bylo ve skupině CABG větší procento úmrtí bezprostředně po výkonu (8,6 %) v porovnání se skupinou PCI bez stentu (6,4 %) a se stentem (4,1 %). Na druhou stranu ale dvouleté přežívání nemocných po CABG bylo 56,4 %, u PCI bez stentu 48,2 % a se stentem 48,4 % (významně nižší v porovnání s CABG,  $p < 0,001$ ) (Herzog et al., 2002). Pokud bychom srovnávali jen PCI, pak v komentované studii je dvouleté přežívání výrazně lepší než v práci Herzoga (74,2 % vs. 48,2 %). Jaké by mohlo být vysvětlení? Jednak je možné, že do určité míry zde hraje vliv podmínky socio-ekonomické, rasové a výživové (Japonci měli podstatně nižší BMI v porovnání s americkou populací, obě rasy se také lišily průměrným dožitým věkem). Dalším vysvětlením může být fakt, že nemocní v japonské studii byli opakovaně vyšetřováni na EKG a echokardiograficky, bez ohledu na přítomnost či nepřítomnost symptomů. Lze tedy předpokládat, že většina lézí se odhalila dříve, než se mohla uplatnit klinicky a vyústit v srdeční selhání či akutní infarkt myokardu.*

*Relativně vysoký počet nemocných, kteří měli pozitivní nález na echokardiografii a zátěžový test a neměli signifikantní stenózu v koronárním řečišti, lze nejspíše objasnit tím, že pro Asiaty (a Japonce obzvláště) je typická přítomnost vazospastické (Prinzmetalovy) formy ICHS, kde důležitější léčbou než PCI je terapie blokátory kalciových kanálů. To je také důvod, proč relativně malý počet pacientů ve studii byl léčen beta-blokátory (jen 4,5–10 %), a naopak většina měla léčbu blokátory kalciových kanálů.*

*Jedním z hlavních nedostatků komentované studie je fakt, že rozdělení nemocných do skupin nebylo provedeno na základě randomizace, ale podle volby nemocných a jejich ochoty podstoupit intervenční výkon. Nemocní v PCI skupině měli signifikantně častěji anginu pectoris a tudíž symptomy, které je nutily k intervenčnímu řešení. Tím se dříve ošetřily postižené tepny a mohlo se prodloužit jejich přežívání. Naopak nemocní v medikamentózní skupině nebyli ošetřeni i přes možnou přítomnost závažného nálezu (němá ischemie) a tento fakt mohl přispět ke zvýšení jak kardiálního, tak celkové mortality.*



## Literatura

- DeLemos JA, Hillis LD. Diagnosis and management of coronary artery disease in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:2044–2054.
- Herzog ChA, Ma JZ, Collins AJ. Comparative survival of dialysis patients in the United States after coronary angioplasty, coronary artery stenting, and coronary artery bypass surgery and impact of diabetes. *Circulation* 2002;106:2207–2211.
- Parisi AF, Folland ED, Hartigan P. A comparison of angioplasty with medical therapy in the treatment of single-vessel coronary artery disease. Veterans affairs ACME investigators. *N Engl J Med* 1992;326:10–16.
- RITA-2 trial participants. Coronary angioplasty versus medical therapy for angina: The Second Randomised Intervention Treatment of Angina (RITA-2) trial. *Lancet* 1997;350:461–468.

## Kteří pacienti s idiopatickou membranózní nefropatií mohou být úspěšně léčeni rituximabem?

*Ruggenti P, Chiurciu C, Abbate M, et al. Rituximab for idiopathic membranous nephropathy: who can benefit? Clin J Am Soc Nephrol 2006;1:738–748.*

**P**řestože je idiopatická membranózní nefropatie nejčastější příčinou nefrotického syndromu u osob ve věku nad 40 let, nestojí současná doporučení léčby tohoto onemocnění na dostatečně pevných základech. Není jasné, jak spolehlivě definovat pacienty s progresivním průběhem onemocnění, kteří mohou profitovat z léčby, aniž bychom zbytečně léčili pacienty s tendencí k vývoji spontánní remise, neexistují studie dostatečného rozsahu srovnávající účinnost léčby cytostatiky a cyklosporinem, všechny publikované studie jsou malého rozsahu a sledují (až na výjimky) jen vliv léčby na dosažení remise nefrotického syndromu, nikoli na riziko vývoje chronické renální insuficience. Je tedy zřejmé, že jsou potřeba další informace o patogenezi onemocnění, laboratorních markerech aktivity a rizikových faktorech progresu. Léčebné postupy by měly být dostatečně netoxické a měly by mít pokud možno dlouhodobý (nejlépe trvalý) efekt.

Rituximab je chimerická monoklonální protilátka zaměřená proti antigenu CD20 exprimovanému lymfocyty B. Podání této protilátky vede k dlouhotrvající (měsíce) depleci lymfocytů B. Malé nekontrolované studie ukázaly, že rituximabem lze navodit remisi u pacientů s ANCA-asociovanou renální vaskulitidou, systémovým lupus erythematoses a lupusovou nefritidou, kryoglobulinémií a také u některých pacientů s idiopatickou membranózní nefropatií (Remuzzi et al., 2002).

V komentované studii analyzovali autoři retrospektivně klinické, laboratorní a histologické parametry, které měly vztah k odpovědi pacientů s idiopatickou membranózní nefropatií na léčbu rituximabem. Nalezené prediktory byly použity a priori u pacientů s idiopatickou membranózní nefropatií, kteří byli indikováni k léčbě rituximabem. Vývoj onemocnění u těchto vybraných pacientů byl sledován prospektivně.

Do retrospektivní analýzy bylo zařazeno 14 pacientů s idiopatickou membranózní nefropatií, kteří byli léčeni rituximabem mezi dubnem 2001 a lednem 2003 (Rugge-

nti et al., 2003). K léčbě rituximabem byli indikováni pacienti s biopticky prokázanou idiopatickou membranózní nefropatií s clearance kreatininu  $> 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  a perzistující proteinurií  $> 3,5 \text{ g/24 hodin}$  přes alespoň půlroční léčbu 5 mg ramiprilu, kteří neodpověděli na předchozí léčbu kortikosteroidy nebo jinými imunosupresivy podávanou v posledním roce před zahájením léčby rituximabem. U léčených pacientů byla v měsíčních intervalech sledována proteinurie, hlavním sledovaným parametrem byla proteinurie na konci třetího měsíce léčby, resp. její srovnání se vstupní proteinurií. Prediktory proteinurie na konci třetího měsíce byly pak použity k identifikaci pacientů, kteří by měli profitovat z léčby rituximabem. Takto vybraní pacienti léčení rituximabem pak byli opět sledováni v měsíčních intervalech a pokles proteinurie na konci třetího měsíce léčby byl opět hlavním sledovaným parametrem odpovědi na léčbu. Za příznivou odpověď na léčbu byl považován pokles proteinurie alespoň o 40 %.

Pacientům byla doporučena dieta s nízkým obsahem soli (2–3 g/den) a mírně snížený příjem bílkovin (0,8 g/kg/den). Všichni dostávali dle tolerance a krevního tlaku 5–10 mg ramiprilu, ke kterému byla event. přidávána za účelem kontroly krevního tlaku a edémů kličková diuretika, dále beta-blokátory, antagonisté kalcia non-dihydropyridinového typu a v případě hypercholesterolémie i statiny. Navíc dostali všichni pacienti čtyři intravenózní infuze rituximabu (v dávce  $375 \text{ mg/m}^2$ ) v týdenních intervalech. Po skončení třetího měsíce od podání první dávky rituximabu byla u pacientů s proteinurií větší než  $1 \text{ g/24 hodin}$  maximalizována dávka inhibitoru ACE a antagonisty angiotensinu. Pacientům, u nichž se vyvinul relaps nefrotického syndromu paralelně se vzestupem CD20 pozitivních lymfocytů B, byla navržena renální biopsie. Pokud renální histologie svědčila (na základě retrospektivních dat) pro možný efekt rituximabu, byla léčba rituximabem opakována.

Histologicky byly semikvantitativně hodnoceny glomeruly (sklerotizace, mesangiální proliferace), tubulointersticiium (tubulární atrofie, intersticiální fibróza, intersticiální zánětlivé změny) i cévy (ztluštění cévních stěn).

V retrospektivní části bylo hodnoceno 14 pacientů, kteří byli léčeni rituximabem v průměru déle než 30 měsíců po histologickém stanovení diagnózy (bez rozdílu mezi pacienty s příznivou a nedostatečnou odpovědí na léčbu). V celé sledované skupině klesla proteinurie z  $9,2 \pm 3,9 \text{ g/24 h}$  před zahájením léčby na  $6,0 \pm 3,7 \text{ g/24 h}$  na konci třetího měsíce léčby (pokles o  $36 \pm 31 \%$ ,  $p < 0,01$ ). Jako prediktory poklesu proteinurie po třech měsících léčby byly zvažovány vstupní proteinurie, glomerulární změny, intersticiální fibróza a tubulární atrofie. K odpovědi na léčbu rituximabem měly vztah pouze tubulární atrofie a intersticiální fibróza (tubulointersticiální skóre vypočtené na základě semikvantitativního hodnocení bioptických nálezů. Podle tubulointersticiálního skóre bylo možno pacienty a posteriori rozdělit do dvou skupin. Redukce proteinurie o 40 % nebylo dosaženo u žádného z pacientů s tubulointersticiálním skóre vyšším než 1,7. Mezi těmito pacienty byli ve srovnání

s pacienty s nižším skóre častěji muži, pacienti měli vstupně vyšší krevní tlak a vyšší sérové koncentrace kreatininu (statisticky však rozdíly nebyly významné). Vstupní proteinurie ani stupeň deplece lymfocytů B se mezi pacienty s vyšším a nižším skóre významně nelišily. Proteinurie klesla v průměru o 54 % u pacientů s nízkým tubulointersticiálním skóre, ale u pacientů s vysokým tubulointersticiálním skóre se proteinurie významně nezměnila. V prospektivní skupině definované nižším tubulointersticiálním skóre poklesla na konci třetího měsíce proteinurie o 48 %. Dalšího poklesu proteinurie proti hodnotám na konci třetího měsíce léčby bylo možno dosáhnout v dalších devíti měsících maximalizací dávky inhibitoru ACE a antagonisty angiotensinu (Ruggenti et al., 2001), a to jak u pacientů s nízkým, tak vysokým tubulointersticiálním skóre.

## KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, CSc.

*Krátkodobá (tříměsíční) odpověď proteinurie na léčbu rituximabem tedy závisela u pacientů s idiopatickou membranózní nefropatií především na tíži chronických tubulointersticiálních změn (tubulární atrofie a intersticiální fibrózy). Pokles proteinurie v dalších devíti měsících, který byl zaznamenán u většiny pacientů (i u pacientů primárně neodpovídajících na rituximab), mohl být způsoben jak maximalizací dávky inhibitorů ACE a antagonistů angiotensinu, tak pozdním účinkem léčby rituximabem. Je zřejmé, že zejména u pacientů s pokročilejšími histologickými změnami může být (alespoň teoreticky) odpověď na léčbu opožděna. Pravděpodobnější ale je, že u těchto pacientů je již imunologická léčba neúčinná a jedinou možností je ovlivnění renální hemodynamiky (a/nebo zastavení další deplece podocytů a intersticiální fibrózy) v současné době zejména inhibitory ACE, v budoucnu event. i léky interferujícími s TGFβ nebo chemokiny či dalšími mediátory. Komentovaná data jednoznačně ukazují, že i u pacientů léčených imunosupresí je třeba k optimalizaci antiproteinurického účinku podávat maximální tolerované dávky inhibitorů ACE a antagonistů angiotensinu.*

*Pomocí semikvantitativního hodnocení glomerulárních, vaskulárních a zejména tubulointersticiálních změn v renální biopsii bylo možno identifikovat podskupinu nemocných, u nichž je rituximab (podobně jako jiná imunosuprese) neúčinný, a podskupinu, ve které bylo možno rituximabem dosáhnout u poloviny pacientů (rezistentních na předchozí imunosupresivní léčbu) dlouhodobé remise nefrotického syndromu.*

*I když pro praxi nelze počítat u všech pacientů s idiopatickou membranózní nefropatií s velmi pracovním semikvantitativním hodnocením renální histologie, lze jistě obecněji uzavřít, že event. indikace rituximabu u membranózní nefropatie by měla být zvažována jen u pacientů bez pokročilých tubulointersticiálních změn.*

*Uvedená studie má jistě i závažné nedostatky. Jde o nekontrolovanou pilotní studii provedenou na malém počtu nemocných. Renální biopsie nebyla provedena bezprostředně před léč-*

*bou rituximabem, ale asi 2,5 roku před léčbou, což jistě výrazně snižuje hodnotu korelací mezi histologií a odpovědí na léčbu. Předchozí imunosupresivní léčba nebyla u pacientů indikovaných k léčbě rituximabem standardizována, jejich rezistence na standardní imunosupresivní léčbu tedy není dobře definována. Roční sledování pacientů je jistě krátkodobé a zejména u pacientů, u nichž bylo rituximabem dosaženo remise onemocnění, je nutno ukázat, zda je remise dlouhodobá (trvalá), nebo zda by měl být zvažován nějaký udržovací režim (např. podání další dávky rituximabu po replaci lymfocytů B, po určitém časovém intervalu, při vzestupu proteinurie např. nad 3,5 g/24 h atd.).*

*Je zřejmé, že definitivnější odpověď na možné použití rituximabu v léčbě idiopatické membranózní nefropatie může poskytnout jen randomizovaná prospektivní kontrolovaná studie dostatečného rozsahu, ve které by byla léčba rituximabem srovnávána buď s konzervativní léčbou, nebo jinou standardizovanou imunosupresivní léčbou.*

*Prozatím by měl být rituximab zvažován u pacientů s příznivým histologickým nálezem (absencí výraznější tubulární atrofie a intersticiální fibrózy) a s rezistencí na standardní imunosupresivní léčbu (cytostatika a/nebo cyklosporin).*

## Literatura

Remuzzi G, Chiurciu C, Abbate M, et al. Rituximab for idiopathic membranous nephropathy. *Lancet* 2002;360:923–924.

Ruggenti P, Schieppati A, Remuzzi G. Progression, remission, regression of chronic renal diseases. *Lancet* 2001;357:1601–1608.

Ruggenti P, Chiurciu C, Brusegan V, et al. Rituximab in idiopathic membranous nephropathy: a one-year prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1851–1857.

## Může být zničení ledvinových kmenových buněk příčinou progrese chronické renální insuficience?

Sagrinati C, Netti GS, Mazzinghi B, et al. Isolation and characterization of multipotent progenitor cells from the Bowman's capsule of adult human kidneys. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2443–2456.

**V**elké naděje vkládané do možné regenerace funkčního parenchymu závisejí do značné míry na identifikaci kmenových buněk pro tkáň dospělé ledviny. Regenerační a reparační schopnost ledvin dospělých jedinců byla opakovaně dokumentována experimentálními (u glomerulopatií např. v modelu mesangiolýzy navozené protilátkou anti-Thy-1.1) i klinickými daty (zhojení akutní tubulární nekrózy, ústup diabetických změn v glomerulech po jejich transplantaci nediabetikovi), přesný mechanismus reparace a regenerace zůstává ale nejasný (Abouna et al., 1983; Little, 2006). U pacientů s akutním selháním ledvin mohou přispívat k reparaci poškozených tubulů pravděpodobně zejména lokální intrarenálně (v tubulech nebo v renálním intersticiu) lokalizované kmenové buňky. Podíl renálních kmenových buněk vzniklých v kostní dřeni se v současné

době zdá být málo významný. Přestože i glomeruly jsou schopny značného stupně reparace, intraglomerulárně lokalizované renální kmenové buňky nebyly dosud izolovány.

V komentované práci autoři využili k identifikaci renálních kmenových buněk povrchovou expresi molekul CD24, kterou exprimují různé typy lidských kmenových buněk a také nediferencovaný mesenchym během renální embryogeneze, a CD133, markeru tkáňové kmenové buňky vyskytující se v různých orgánech dospělých jedinců. Oba tyto markery exprimovala podskupina parietálních epitelových buněk (vystylajících Bowmanovo pouzdro).

Izolované parietální epitelové buňky CD24+ CD133+ byly získány z ledvin pacientů s karcinomem ledviny, u nichž byla provedena jednostranná nefrektomie. Parietální epitelové buňky CD24+ CD133+ byly lokalizovány blízko močového pólu glomerulu (blízko přechodu Bowmanova pouzdra v proximální tubulus). Po izolaci enkapsulovaných glomerulů na fibronektinem pokrytých destičkách byly izolovány přerůstající buňky CD24+ CD133+ pomocí imunomagnetické separace. Kontaminace podocyty a tubulárními buňkami byla vyloučena, izolované buňky neexprimovaly žádné znaky specifické pro jednotlivé linie diferencovaných renálních buněk, na druhé straně ale exprimovaly transkripční faktory charakteristické pro multipotentní kmenové buňky. Izolované CD24+ CD133+ pozitivní buňky byly schopny (na rozdíl od buněk CD24-CD133-) sebeobnovy, měly vysoký klonogenní potenciál a byly schopny diferenciaci do několika linií diferencovaných buněk (tubulárních buněk z různých částí nefronu exprimujících pro různé segmenty specifické enzymy a transportéry, kostních buněk vytvářejících mineralizované noduly, adipocytů nebo nervových buněk).

Injekce těchto buněk myším s akutním selháním ledvin (v důsledku rhabdomyolýzy vyvolané intramuskulární aplikací hypertonického glycerolu) a se syndromem těžké kombinované imunodeficiency (SCID), které nejsou schopny vyvinout reakci štěpu proti hostiteli, stimulovala regeneraci tubulárních struktur v různých částech nefronu a výrazně zmenšila morfologické (rozsah intersticiální fibrózy) i funkční poškození ledvin.

## KOMENTÁŘ

**Prof. MUDr. Vladimír Tesař, CSc.**

*V komentované práci autoři prokázali, že subpopulace lidských parietálních epitelových buněk v Bowmanově pouzdře exprimuje markery kmenových buněk CD24 a CD133 a pro kmenové buňky specifické transkripční faktory Oct-4 a Bmi-1, a neexprimuje markery specifické pro jednotlivé renální subpopulace. Tyto CD24+ CD133+ parietální epitelové buňky byly purifikovány z kultivovaných enkapsulovaných glomerulů, měly potenciál k sebeobnově a vysokou klonovací účinnost.*

*Za specifických kultivačních podmínek mohly být individuální klony CD24+ CD133+ parietálních epitelových buněk*

*indukovány k maturaci do funkčních tubulárních buněk s fenotypovými rysy buněk proximálního či distálního tubulu, osteogenních buněk, adipocytů a buněk, které měly některé fenotypové a funkční rysy neuronů. Injekce CD24+ CD133+ renálních buněk SCID myši s akutním selháním ledvin stimuluje regeneraci tubulárních struktur různých částí nefronu a výrazně zmírňuje morfologické a funkční známky ledvinového poškození. Buňky CD24+ CD133+ byly schopny repopulovat poškozené tubuly a přispět k jejich regeneraci.*

*Hlavním přínosem komentované práce je tedy izolace glomerulárně lokalizovaných kmenových buněk, které byly schopny v modelu experimentálního akutního selhání ledvin velmi významně potencovat regeneraci poškozených tubulů. Autoři tyto buňky pojmenovali jako multipotentní progenitory získané z dospělých parietálních epitelových buněk (adult parietal epithelial multipotent progenitors – APEMP). Glomerulotubulární přechod může představovat typickou „niku“ pro tyto kmenové buňky. Identifikace těchto renálních kmenových buněk a jejich lokalizace v oblasti Bowmanova pouzdra může mít zásadní význam nejen pro terapii renálních onemocnění, ale může také změnit náš pohled např. na patogenezi progresivních nefropatií či vznik glomerulárních srpků.*

*Lokalizace renálních kmenových buněk v oblasti močového pólu Bowmanova pouzdra by mohla např. pomoci vysvětlit, proč extenze glomerulárního onemocnění do oblasti Bowmanova pouzdra (s potenciálním zničením „niky“ pro renální kmenové buňky) vede často k ireverzibilnímu poškození nejen glomerulů, ale i tubulů (Kriz et al., 2005).*

*Jiným provokativním nápadem autorů této práce je představa, že tvorba glomerulárních srpků může představovat dysregulovanou proliferaci těchto renálních kmenových buněk s jejich transdiferenciací do mesenchymálních a myeloidních buněk.*

*Existence renálních kmenových buněk v místě glomerulotubulárního přechodu by také mohla vysvětlit tzv. embryonální hyperplazii epitelu Bowmanova pouzdra, se kterou se setkáváme v okolí zničených glomerulů pacientů léčených chronickou hemodialýzou (Bariety et al., 2003).*

*Kromě potenciálně nových výkladů vzniku glomerulárních srpků a progresivního charakteru chronických nefropatií přináší ale izolace renálních multipotentních progenitorových buněk zejména možnost ovlivnit regeneraci renálních tkání při jejich akutním či chronickém poškození. Komentovaná data bude ale nutno nejprve potvrdit dalšími studiemi a poté vyřešit nemalé problémy s izolací renálních kmenových buněk, jejich namnožením a optimálními cestami aplikace. Cesta k „buněčné“ terapii renálních chorob tak nepochybně bude ještě velmi dlouhá.*

## Literatura

- Abouna GM, Al-Adnani MS, Kremer GD, et al. Reversal of diabetic nephropathy in human cadaveric kidneys after transplantation into non-diabetic recipients. *Lancet* 1983;2:1274–1276.
- Bariety J, Bruneval P, Hill GS, et al. Transdifferentiation of epithelial glomerular cells. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(Suppl):S42–S47.
- Kriz W, LeHir M. Pathways to nephron loss starting from glomerular diseases – insights from animal models. *Kidney Int* 2005;67:404–419.
- Little MH. Regrow or repair: potential regenerative therapies for the kidney. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2390–2401.



## Symetrický dimethylarginin jako endogenní marker renální funkce

Kielstein JT, Salpeter SR, Bode-Boeger SM, Cooke JP, Fliser D. Symmetric dimethylarginine (SDMA) as endogenous marker of renal function – a meta-analysis. *Nephrol Dial Transpl* 2006; 21: 2446-2451.

Cílem studie bylo zhodnotit v metaanalytické studii možnost použít symetrický dimethylarginin (SDMA) jako endogenní marker renální funkce. Není pochyb o tom, že stanovení úrovně renální funkce je významné jak s ohledem na dávkování léků, tak jako časový prognostický faktor rozvoje kardiovaskulárních chorob.

Autoři analyzovali data získaná z Medline a Cochran Library z let 1970–2006. V těchto studiích hledali korelaci mezi SDMA a renální funkcí. Korelační koeficient byl zaznamenán v každé dostupné studii pro hodnoty SDMA a hodnoty clearance a pro vztahy mezi SDMA a sérovou koncentrací kreatininu. Souhrnný korelační koeficient s 95% intervalem spolehlivosti byl získán na základě randomizace. Pokud se týká výsledků, celkem v 18 studiích bylo zahrnuto 2 136 hodnot, které korelovaly velmi významně s inulinovou clearance – přesným měřítkem úrovně glomerulární filtrace ( $r = 0,85$ ; korelační koeficient  $0,76–0,91$ ;  $p < 0,0001$ ). Pokud jde o další metody stanovení hodnot clearance kreatininu či glomerulární filtrace (přímé stanovení či výpočet), i zde byla zjištěna těsná korelace ( $r = 0,77$ ; korelační koeficient  $0,65–0,85$ ;  $p < 0,0001$ ). Byla také prokázána signifikantní korelace k sérové koncentraci kreatininu ( $r = 0,75$ ; korelační koeficient  $0,46–0,89$ ;  $p < 0,0001$ ).

Symetrický dimethylarginin se tedy z tohoto metaanalytického rozboru může jevit jako jedna z hodnot vhodných k posouzení úrovně renální funkce. Toto zjištění posouvá význam stanovení SDMA, neboť dosud se především stanovoval asymetrický dimethylarginin (ADMA), a to pro svoji roli kompetitivního inhibitoru NO syntázy a vztah k rozvoji endoteliální dysfunkce a kardiovaskulárních komplikací u chorob ledvin. Z tohoto aspektu je – dle současných názorů – ovšem SDMA zcela neaktivní.

Pro analýzu autoři vybrali vedle originálních publikací také abstrakta z kongresů EDTA-ERA, ISN, ASN. Clearancové hodnoty byly stanoveny vedle inulinu též izotopy, výpočtem dle Cockcrofta a Gaulta (výpočet clearance kreatininu) a dle vzorce pro MDRD studii (glomerulární filtrace). Stanovení ADMA a SDMA bylo provedeno pomocí HPLC či kapalinovou chromatografií – hmotnostním spektrometrem.

Zatímco ve všech analyzovaných studiích byla korelace mezi SDMA a parametry renálních funkcí v rozmezí  $r = 0,38–0,898$ ,  $p < 0,002–0,0001$ , u ADMA byla zjištěna významná korelace u 11 studií a u 10 byla nevýznamná. I statistická signifikace byla na nižší hladině významnosti ( $r = 0,19–0,861$ ,  $p < 0,023–0,001$ ). Nejvýznamnější korelace byly v případě ADMA s izotopovými metodami (Cr EDTA a iothalamat) a s metodami stanovujícími clearance kreatininu (klasicky či výpočtem dle Cockcrofta a Gaulta). Autoři

uzavírají, že hodnoty SDMA zjišťované v rámci studií jsou cenným ukazatelem úrovně renálních funkcí (i když vzhledem k ceně by zatím bylo samotné vyšetření SDMA ve srovnání s ostatními metodami významně dražší).

### KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

*Symetrický (SDMA) a asymetrický (ADMA) dimethylarginin patří mezi dimethylargininy, které vznikají v procesu proteolýzy methylací proteinů. Methylace proteinů je častou formou mechanismu posttranslační modifikace bílkovin. Methylové skupiny pro tvorbu dimethylargininů přesune N-methyltransferáza z S-adenosylmethioninu zúčastněném v metabolickém cyklu homocysteinu (tento mechanismus by mohl částečně vysvětlit endoteliální dysfunkci při zvýšené koncentraci homocysteinu). Oba dimethylargininy se vylučují močí a jsou zvýšeny u nemocných se sníženou či zaniklou renální funkcí. Snížují se po transplantaci ledviny v závislosti na její funkci, ale jsou vyšší než u zdravých jedinců při stejné úrovni glomerulární filtrace. Hodnota SDMA koreluje těsněji se sníženou renální funkcí. Znamená to, že ADMA může být metabolizován či vylučován více způsoby (především prostřednictvím enzymu dimethylarginin-dimethylaminohydrolázy – DD AH) za vzniku L-citrulinu a dimethylaminů, a renální exkrece má menší podíl. Naproti tomu, hodnota metabolicky inaktivního SDMA závisí téměř výhradně na úrovni renální funkce. Proto není překvapující nález signifikantně pozitivní korelace mezi hodnotami SDMA a sérového kreatininu, jakož i hodnotami glomerulární filtrace. Stanovení obou dimethylargininů je možné HPLC, ale také nově metodou ELISA. Hodnota SDMA je vyšší než ADMA u nemocných v renální insuficienci, na dialýze i po transplantaci. SDMA je také zvýšen u nemocných s různými formami kardiovaskulárních onemocnění. Je zajímavé, že mezi diabetiky a nediabetiky v chronické renální insuficienci není rozdíl z hlediska hodnot SDMA a ADMA, ale u dialyzovaných diabetiků jsou hodnoty SDMA významně nižší ve srovnání s nediabetiky. Zatímco ADMA koreluje s celkovým cholesterolem, u SDMA tento vztah prokázán nebyl. Při hypertenzi jsou hodnoty SDMA zvýšeny a vedle ADMA pravděpodobně hraje roli při rozvoji hypertenze v renální insuficienci i SDMA.*

*Závěrem lze shrnout, že zatímco ADMA je markerem poškození endoteliální funkce cévní stěny a rozvoje kardiovaskulárních komplikací, SDMA může být použit jako marker renální funkce.*

### Literatura

- Dalton RN, Booth C, Mallard B, et al. SDMA is an endogenous marker of glomerular filtration rate. *J Am Soc Nephrol* 2005;16 (Abstrakt).
- Fleck CH, Schweitzer F, Karge E, et al. Serum concentration of asymmetric (ADMA) and symmetric (SDMA) dimethylarginine in patients with chronic kidney disease. *Clin chim Acta* 2003;336:1–12.
- Kielstein JT, Zoccali C. Asymmetric dimethylarginine arginine: a cardiovascular risk factor and a uremic toxin coming of age. *Am J Kidney Dis* 2005;46:186–2002.
- Vallance P, Collier J, Moncada S. Effect of endothelium-derived nitric oxide on peripheral arteriolar tone in man. *Lancet* 1989;2:997–1000.

## Stanovení kreatininu metodou ID-MS

Vickery S, Stevens PE, Dalton RN, Lente F, Lamb E. Does the ID-MS traceable MDRD equation work and is it suitable for use with compensated Jaffé and enzymatic creatinine assays? *Nephrol Dial Transpl* 2006; 24: 2439-2445.

V současné době je shoda v tom, že stanovení funkce ledvin vyžaduje podrobnější hodnocení, než je pouhé stanovení sérové koncentrace kreatininu. Stále častěji se užívá metodik nevyžadujících dlouhodobý sběr moči a dává se přednost výpočtům glomerulární filtrace (např. dle formule MDRD) či clearance kreatininu (např. dle Cockcrofta a Gaulta). Ve všech těchto výpočtových rovnicích se kalkuluje s hodnotou sérového kreatininu a v závislosti na metodice jeho stanovení může dojít k významnému rozdílu konečného výpočtu. Autoři studie použili izotopovou diluční hmotnostní spektrometrii (ID-MS) pro srovnání s metodikou stanovení kreatininu jinými postupy a porovnávali konečné výsledky výpočtu MDRD, a tedy glomerulární filtrace. Celkem bylo u 277 pacientů provedeno stanovení kreatininu pomocí enzymatické eseye Roche, modifikované kinetické eseye ke stanovení Jaffé pozitivních látek Roche (dříve tzv. chromogen, který stanovuje navíc malou část dalších dusíkatých látek) a dále metodou ID-MS. Výsledky hodnot byly srovnány s klasickým stanovením metodikou Beckman CX3 s užitím kinetické Jeffé eseye. Z výsledků vyplynulo, že hodnoty stanovení ID-MS byly nižší o 7,5 %, enzymatickou metodou Roche o 8,6 % a kinetickou Jaffé esejí o 11,9 % ve srovnání s klasickou metodikou Beckman CX3. Korelace hodnot byla vysoce signifikantní ( $p < 0,0001$ ). Rozdíly ve výpočtech dle MDRD byly nejnižší při použití ID-MS ve srovnání s ostatními metodami. Klasická výpočtová formule tak nadhodnocuje skutečnou glomerulární filtraci (GF) o 5–10 %. Metoda ID-MS stanovuje hodnoty kreatininu přesněji, a zaručuje tak menší chybu při výpočtu GF dle MDRD formule.

### KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

*Metodika přesného stanovení úrovně renálních funkcí je stále ve středu zájmu nefrologické veřejnosti. Vzhledem k finančním nákladům na kvalifikované pracovníky a snaze o co největší komfort nemocných se v současné době částečně ustupuje od metod vyžadujících sběr moči (klasická clearance kreatininu) či aplikaci měřené látky (inulin, izotopové vyšetření). Je snaha využít látky endogenní povahy (cystatin C) či stanovit pouhou sérovou koncentraci kreatininu a následně s užitím dalších parametrů (věk, pohlaví, rasa, hmotnost, urea, albumin apod.) vypočítat hodnotu glomerulární filtrace či clearance kreatininu. Výpočet však může být významně ovlivněn nejen proměnnými veličinami (hmotnost, věk apod.), které byly do určité míry k výpočtu standardizovány, ale i klíčovou hodnotou sérového kreatininu. V současné době se ve většině laboratoří stanovuje tzv. čistý kreatinin, a to enzymaticky. Některé laboratoře však stanovují i tzv. chromogen, tedy včetně Jaffého pozitivních látek (cca o 10 % vyšší hodnota). Výsledky se mohou lišit i v hodnotě*

*normy pro jednotlivé přístroje využívající jinou modifikaci stanovení kreatininu (např. Beckman Astra CX3 analýza stanovuje Jaffé pozitivní látky, podobně i Integra 800; enzymatická metoda též na přístroji Integra 800 stanovuje pouze čistý kreatinin, tj. hodnoty cca o 10 % nižší).*

*Autoři použili ke stanovení metodu ID-MS, což je modifikovaná metoda kapalinové chromatografie. Výpočet pro MDRD byl kalkulován z původního užitého vzorce:*

$$GFR (ml/min/1,73 m^2) = 186 \times [S_{kr} (\mu mol/l) \times 0,011312]^{-1,154} \times (věk)^{-0,203} \times 0,742 (u žen) \times 1,212 (u černochů).$$

*Při srovnání výsledků výpočtu MDRD zjištěných při dosazení hodnot sérového kreatininu stanoveného různými metodami autoři doporučují užití ID-MS pro její těsnou korelaci s metodou stanovení čistého kreatininu.*

### Literatura

Coresh J, Astor BC, McQuillan G, et al. Calibration and random variation of the serum creatinine assay as critical element of using equations to estimate glomerular filtration rate. *Am J Kidney Dis* 2002;39:920–929.

Levey AS, Coresh J, Greene T, et al. Expressing the MDRD study equation for estimating GFR with IDMS traceable (gold standard) serum creatinine values. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:69A.

Schüick O, Teplan V, Skibová J, Štollová M. Predicting the glomerular filtration rate from serum creatinine, serum cystatin C and the Cockcroft and Gault formula with regard to drug dosage adjustment. *Int J Clin Pharmacol* 2004;42:93–97.

Van Biesen W, Vanholder R, Veys N, et al. The importance of standardization and recommendations for CKD: implications for CKD management programmes. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:77–83.

## Minimálně invazivní metoda úpravy cévního zkratu spojeného se steal syndromem

Goel N, Miller GA, Jotwani MC, Licht J, Schur I, Arnold WP. Minimally Invasive Limited Ligation Endoluminal-assisted Revision (MILLER) for treatment of dialysis access-associated steal syndrome. *Kidney Int* 2006;70:765–770.

Steal fenomén – tedy porucha prokrvení přirozeně zásobované oblasti tkáně ve prospěch oblasti jiné z důvodu odklonu či poklesu toku krve v zásobující tepně – je v určité míře fyziologickým jevem u cévních zkratů vytvářených pro pravidelnou hemodialyzační léčbu. Výskyt steal syndromu spojeného s dialyzační léčbou (dialysis-associated steal syndrome – DASS) se popisuje u 73 % arteriovenózních fistulí (AVF) a 91 % arteriovenózních štěpů (AVG). Symptomatický DASS vzniká u nemocných, u nichž se nedaří čelit stealu rozvojem přímého či kolaterálního zásobení. Z příznaků symptomatické ischemie dominuje svalová slabost, klidová bolest a nekrotické změny. Příznaky stealu se liší od příznaků při ischemické neuropatii, při níž vzniká bolest náhle, je méně intenzivní a nejsou známky nekrózy. Léčba je nutná u 1 % AVF a 2,7–4,3 % AVG (Schanzer, 1988). Diagnóza DASS je založena na splnění následujících kritérií: 1) přítomnost příznaků kompatibilních s DASS; 2) absence pulsace na předloktí; 3) rentgenová kritéria. Rentgenové nálezy mají zhruba tři varianty: a) u většiny pacientů nelze zobrazit průtok kontrastní látky do odtokové části tepny, b) u některých nemocných lze zobrazit tok kontrastní látky do odtokové



části tepny, avšak dochází k refluxu a zpětnému toku kontrastní látky do cévního zkratu, c) výjimečně lze pozorovat průtok kontrastní látky ve směru toku krevního řečiště, přičemž pal-mární oblouk je dosažen za interval delší než 10 minut. Léčebné zákroky zahrnují obětování cévního přístupu, redukční zákroky (bandáž), perkutánní transluminální angioplastiku (PTA) tepenné stenózy a různé revaskularizační operativní zákroky (např. revision using distal inflow, tedy Revize za použití distálního přítoku – RUDI) (Minion, 2005). Obětování cévního přístupu bývá nejzazší formou řešení problému, především s ohledem na skutečnost, že možnosti vytvoření cévního přístupu v jiné lokalizaci bývají omezeny či vyčerpány. Bandáž cévního přístupu má své limitace – je-li příliš pevná, dochází k trombotizaci zkratu či poklesu účinnosti dialyzační léčby, naopak je-li příliš volná, nedochází k úpravě příznaků. Účinnou metodou řešení DASS je v případě stenózy přívodné arterie PTA této tepny, zatímco PTA distální arterie může zlepšit průtok, je-li přítomna angiograficky prokazatelná stenóza. Revaskularizační techniky jsou náročné a spojené s různým stupněm úspěšnosti. Autoři článku vyvinuli novou techniku MILLER (Minimally Invasive Limited Ligation Endoluminal-assisted Revision – tedy výkon spojený s minimálně invazivní endoluminální ligací), která je předmětem sdělení.

**Soubor a metody** – Soubor se skládal ze 16 osob, které se dostavily v roce 2005 s příznaky vázanými na DASS do samostatného střediska pro cévní přístupy. U všech nemocných byla provedena angiografie k posouzení cévního přístupu – 10/16 nemocných mělo jako cévní přístup autologní AVF, ostatních šest mělo AVG. U 15/16 nemocných byl přístup na horní končetině, přičemž u 14/16 byl cévní zkrat zásoben z a. brachialis (u dalšího pacienta byla zdrojem cévního zásobení radiální tepna a u zbylého pacienta femorální tepna). Nejčastějšími důvody pro intervenci byly necitelnost, palčivá bolest a chlad (9/16) a klidová bolest (8/16). K dalším příznakům patřily bolest při hemodialýze, slabost, nekróza tkáně apod. Bandáž byla provedena na průměr 4 mm u 14/16 nemocných a na průměr 5 mm u 2/16 nemocných.

**Výkon** – Podstatou redukčního výkonu je zvýšení průtoku krve do distálního tepenného řečiště tím, že se sníží průtok krve cévním zkratem, aniž se ohroží jeho průchodnost či funkčnost. Diagnóza DASS je před výkonem ověřena angiograficky (s retrográdním nástřikem přívodné tepny). Jsou přitom vyloučeny či řešeny jiné možné příčiny nedostatečného zásobení (především stenózy na přívodné tepně či v distální části cévního zkratu). Samotný výkon probíhá v lokálním zneclitlivění. Cestou malé (1–2 cm) incize je opatrně obnažen a vypreparován malý úsek žíly (u AVF) či graftu (u AVG) tak, aby bylo možno ho obehnout ligaturou monofilamentem 2–0. Následně je upraven průsvit na vtokové části tepny nafouknutím endoluminálního angioplastického balonku, jehož velikost je volena v závislosti na požadovaném kalibru tepny (obvykle roven či menší než průměr odtokové části tepny). Poté je nasazena ligatura, balonek vyfouknut a je hodnocen výsledek (ústup příznaků, angiografické zhodnocení perfuze původně hypoperfundované oblasti). Incize je následně uzavřena.

**Výsledky** – Průměrná doba sledování byla tři měsíce po výkonu. U všech 16 nemocných došlo po intervenci metodou MILLER ke zřetelnému ústupu symptomů DASS. U žádného pacienta se nevytvořilo aneurysma proximálně od místa ligace, všechny cévní přístupy zůstaly funkční.

**Diskuse** – Autoři rozebírají mechanismus vzniku steal fenoménu. V okamžiku, kdy odpor v oblasti zkratu významně klesá ve srovnání s vlastním (původním) tepenným řečištěm, dochází k vývoji symptomatického DASS. Klíčovými determinantami pro vznik DASS jsou jednak vzájemné prostorové poměry (úhel) mezi arteriální anastomózou a přívodní a odvodní částí tepny, a jednak – v menší míře – velikost anastomózy. Největším přínosem metody MILLER je odstranění DASS při dosažení dobře definovaných (standardizovaných) cévních poměrů v oblasti cévního zkratu a za cenu minimálně invazivního přístupu, šetrného pro pacienta.

## KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Miroslav Merta, CSc.

*V současné době jsme svědky trvalého nárůstu počtu nemocných s nezvratným selháním ledvin. Zvyšuje se průměrný věk nemocných vstupujících do chronického dialyzačně-transplantačního řešení, roste také výskyt závažných komorbidit, jakými jsou např. diabetes mellitus. Rozšiřuje se tak populace nemocných odkázaných na pravidelnou dialyzační léčbu, jako jedinou trvalou metodu náhrady funkce vlastních ledvin. Pro tyto nemocné je vytvoření a zachování adekvátního cévního přístupu doslova otázkou života a smrti. Jednou z komplikací ohrožujících funkčnost cévního přístupu je symptomatický steal syndrom (DASS). Ačkoli příznaky a projevy DASS se primárně odvozují od ischemizace oblasti tkáně lokalizované distálně od cévního zkratu, vzniká steal fenomén v důsledku založení cévního zkratu a veškeré klinické dopady a léčebná řešení se inherentně cévního zkratu týkají. Zatímco symptomatický DASS se manifestuje u relativně malé části nemocných léčených hemodialýzou, je asymptomatický DASS nepochybně podstatně častější a nedostatečně diagnostikovanou komplikací cévního zkratu. Význam DASS vystupuje do popředí především u cévních zkratů založených nad trifurkací brachiální tepny. V komentované práci se velká většina případů DASS rekrutovala právě z cévních zkratů vytvořených anastomózou na a. brachialis. V práci není uveden počet cévních zkratů vytvořených v předchozím období. Lze tak jen spekulovat, zda a nakolik byl způsob zakládání cévních přístupů poplatný zvyklostem v USA (vyšší počet AVG proti Evropě). Jelikož 50 % pacientů souboru bylo léčeno pro diabetes mellitus, lze spíše předpokládat, že problémy se založením či udržení cévního přístupu byly u značné části nemocných opakované či trvalejšího rázu. U samotného výkonu MILLER lze ocenit především následující výhody: a) nízkou invazivitu, která je dána malou incizí a endoluminální instrumentací; b) potřebou pouze místního zneclitlivění; c) standardizovanou volbou ligace, která respektuje požadavky na úpravu perfuze v ischemizované oblasti při ponechání dostatečného průtoku v cévním zkratu. Navíc je zřejmé, že způsob řešení klinických příznaků přisuzovaných „pravému“ DASS zákrokovým týmem tak, jak je uvedeno v komentované*



práci, umožňuje řešit i příčiny příznaků, které mohou být odlišného původu (např. stenóza v průvodné tepně).

Zatímco redukční zákroky v komentované práci byly ve všech případech motivovány přítomností příznaků či projevů DASS, lze předpokládat, že metoda MILLER by mohla být použita i v případech, kdy je redukce indikována z důvodu vývoje hypertrofovaného cévního zkratu nadměrně zatěžujícího krevní oběh. Definitivní zhodnocení významu metody MILLER si však vyžádá patřičný časový odstup od výkonů (průměrná doba sledování v souboru byla pouze tři měsíce).

Komentovaná práce skýtá některé další náměty k zamyslení, vztahující se k péči o cévní přístupy u nemocných v pravidelné dialyzační léčbě. Je nepochybné, že na úzce specializovaných pracovištích může být pacientům poskytnuta mimořádně účinná péče. To je zvláště důležité v případech závažných komplikací postihujících cévní přístup. Na druhou stranu je zřejmé, že pouze trvalá péče o cévní zkrat ze strany ošetřujícího personálu umožní včas podchytit a úspěšně řešit časné fáze DASS. V současné době je k dispozici dostatečné množství vyšetřovacích metod včetně zobrazovacích, které mohou napomoci při detekci morfologických či funkčních poruch postihujících cévní zkrat a příslušné cévní řečiště (např. Malik, 2005).

#### Literatura

- Malik J, Slavikova M, Svobodova J, Tuka V. Regular ultrasonographic screening significantly prolongs patency of PTFE grafts. *Kidney Int* 2005;67:1554–1558.
- Minion DJ, Moore E, Endean E. Revision using distal inflow: a novel approach to dialysis-associated steal syndrome. *Ann Vasc Surg* 2005;19:625–628.
- Schanzer H, Schwartz M, Harrington E, Haimov M. Treatment of ischemia due to „steal“ by arteriovenous fistula with distal artery ligation and revascularization. *J Vasc Surg* 1988;7:770–773.

## Hodnocení intrarenální oxygenace v průběhu vodní diurézy prostřednictvím metody BOLD MRI

Tumkur SM, Vu AT, Li LP, Pierchala L, Prasad PV. Evaluation of intra-renal oxygenation during water diuresis: a time-resolved study using BOLD MRI. *Kidney Int* 2006;70:139–143.

**P**řestože ledviny váží méně než 1 % celkové hmotnosti člověka, přijímají 25 % srdečního výdeje. Větší část krve procházející ledvinami je zaměřena do kortikálních oblastí, aby usnadnila glomerulární filtraci (GF). Na druhé straně dřeň ledvin funguje v hypoxickém prostředí, což je způsobeno především protiproudovým uspořádáním tubulů a cév, nezbytným pro udržení osmotického gradientu, který se uplatňuje v účinném zadržování vody a koncentrování moči (Michel, 1995). Kličková diuretika (např. furosemid) jsou schopna zmírnit hypoxii dřeně ledvin, nejspíše mechanismem útlumu aktivních neabsorpčních procesů odehrávajících se v průběhu široké části vzestupného raménka (Brezis, 1994). Za účelem neinvazivního hodnocení míry intrarenální oxygenace byla již v minulosti použita metoda BOLD MRI (metoda MRI závislá na stupni oxygenace krve) (Prasad, 1996). U metody BOLD MRI se pro kvantitativní stanovení změn v oxygenaci používá parametr  $R_2^*$ . V rámci hodno-

cení renálních změn je parametr  $R_2^*$  ( $= 1/T_2^*$ ) přímo závislý na obsahu deoxyhemoglobinu v tkáni a může být stanoven na podkladě měření intenzity signálu, provedeného v různých odlišných echo-časech. Intenzita signálu vs. údaje o echo-časech jsou vyneseny do jedné exponenciální funkce (s klesajícím charakterem), umožňující určit konstantu  $R_2^*$ . Pokles hodnot  $R_2^*$  znamená vzestup oxygenace hemoglobinu a nárůst oxygenace tkáně. Předpokládáme-li, že okysličením krve je v dynamické rovnováze s okysličením okolní tkáně, lze změny hodnot získané metodou BOLD MRI interpretovat jako změny v  $pO_2$ . U BOLD MRI lze pozorovat zvýšenou senzitivitu vůči sledovaným změnám při použití vyšších silových polí (jako např. 3,0 T). Úměrně s tím však dochází k nárůstu rušivých vlivů.

V předchozích pracích byla metodou BOLD MRI dokumentována reakce ledvin (z hlediska oxygenace) na navození vodní diurézy a shledáno, že se tato reakce podobá reakci ledvin na podání furosemidu. Následně byly vzneseny některé kritické poznámky vztahující se k nedostatečné reprodukovatelnosti studie a (relativně) vysoké inter- a intraindividuální variabilitě (Li, 2004). Bylo navrženo, že tyto nedostatky by bylo možno překonat za použití citlivější metody. Zcela recentně byly získány slibné výsledky při zavedení trojrozměrné (3D) verze mGRE (multiple gradient-recalled echo) sekvenec u metody BOLD MRI ledvin (Tumkur, 2006). Relativně rychlé odezvy zprostředkované 3D mGRE sekvencí umožnily poprvé sledovat časovou odpověď BOLD (reakci ledvin) po podání injekce furosemidu. Na podkladě těchto zkušeností bylo cílem práce sledovat pomocí 3D mGRE sekvenec při silovém poli 3,0 T reakci ledvin v čase z hlediska změn v oxygenaci dřeně ledvin po navození vodní diurézy u malé skupiny mladých zdravých dobrovolníků. S ohledem na předpoklad, že tato odpověď je vázána na stimulaci endogenního prostaglandinu ( $PGE_2$ ), byl rovněž studován účinek inhibice cyklooxygenázy (COX) naproxenem.

**Soubor a metody:** Studie se účastnilo pět mladých zdravých osob (průměrný věk  $22 \pm 1,2$  let). Byly uskutečněny dvě série testů spojených se sledováním změn navozených vodní diurézou, přičemž ve druhé sérii byl rovněž sledován účinek inhibice COX. Vodní diuréza byla navozena vypitím 20 ml vody/kg hmotnosti za časové období 15 minut. Před navozením vodní nálože a 30 minut po ní se se sledované osoby vymočily. MRI scany byly snímány každé 2 minuty. V rámci testu zaměřeném na inhibici COX byla podána perorální dávka naproxenu dvakrát denně po dobu čtyř dnů před navozením vodní diurézy. MRI scany byly provedeny za použití 3,0 T Twin Speed scanneru a využití 3D mGRE sekvencí (6 obrazů v průběhu jednoho zadržení dechu trvajícího cca 23 s). Hodnoty  $R_2^*$  v konkrétních anatomických a funkčních oblastech kůry a dřeně umožnily sestavit  $R_2^*$  mapy. **Výsledky:** U všech pěti vyšetřených osob bylo metodou BOLD MRI prokázáno zlepšení oxygenace dřeně ledvin v období po navození vodní diurézy. Hodnoty dřeňového  $R_2^*$  se přibližovaly hodnotám korového  $R_2^*$ . Zprůměrované hodnoty  $R_2^*$  u všech pěti osob dosáhly u dřeně před a po navození vodní diurézy  $303 \pm 1,11$  vs.  $22,8 \pm 2,5$  1/s ( $p = 0,002$ ).

U kortikálních hodnot  $R_2^*$  k významnějším změnám po navození vodní diurézy nedošlo:  $14,5 \pm 0,6$  vs.  $13,5 \pm 0,6$  1/s ( $p = 0,09$ ). Čas k dosažení maximální odpovědi se lišil mezi jednotlivými osobami. U osob předlčených naproxenem (COX blokáda) nedošlo po navození vodní diurézy k úpravě intrarenální oxygenace – hodnoty  $R_2^*$  v kůře se prakticky nezměnily ( $z\ 14,2 \pm 0,2$  na  $13,9 \pm 0,2$  1/s,  $p = 0,06$ ), a naopak u intramedulárních hodnot došlo k mírnému zhoršení (vzestup  $R_2^*$  z  $27,5 \pm 1,2$  na  $28,5 \pm 1,6$  1/s,  $p = 0,02$ ).

**Diskuse:** Nejpodstatnějším přínosem této studie je potvrzení předchozích výsledků, týkajících se účinku vodní nálože na intrarenální (intramedulární) oxygenaci a inhibice tohoto účinku blokádou COX získaných pomocí metody BOLD MRI. Výsledky této studie dosti přesvědčivě vyvracejí kritické námitky vztahující se k (údajně vysoké) inter/intraindividuální variabilitě pozorované některými autory (Li, 2004). Proti předchozí práci byl volen věkově homogenní soubor (eliminace variability závislé na věku), použito vyšší silové pole (3,0 T) (dosažení vyšší senzitivity BOLD) a nově zavedená technika mGRE (získání 3D údajů v průběhu jedné dechové fáze). Popsanou metodou se podařilo nejen získat nový neinvazivní přístup ke studiu změn intrarenální oxygenace, ale byl rovněž potvrzen předpoklad, že  $PGE_2$  hraje roli významného endogenního mechanismu v ochraně proti intrarenální hypoxii.

## KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Miroslav Merta, CSc.

Hypoxie dřeně ledvin je jedním z klíčových faktorů uplatňujících se při rozvoji akutního selhání ledvin navozeného léky. Léky mohou ovlivnit renální hemodynamiku, a tím narušit oxygenaci ledvin. V červencovém čísle *Kidney Int.* byly současně publikovány původní články dvou pracovních skupin věnované sledování změn v oxygenaci ledvin, vzniklých v závislosti na zevních podnětech (navozením vodní diurézy či podáním nefrotoických xenobiotik) pomocí metody BOLD MRI. Hofman et al. se zabývali změnami intrarenální oxygenace při podání různých nefrotoických látek (Hofmann, 2006). Změny oxygenace byly sledovány u souboru 30 zdravých dobrovolníků po podání NSA indometacinu, jodované rentgen-kontrastní látky iopromidu a kalcineurinových inhibitorů cyklosporinu a tacrolimu. Metoda BOLD MRI prokázala specifické změny v oxygenaci ledvin vázané na konkrétní látku: po podání cyklosporinu došlo ke zvýšení oxygenace dřeně ledvin, indometacin a tacrolimus nezpůsobily žádné významné změny v renální oxygenaci a injekce

iopromidu vedla k poklesu oxygenace dřeně. Na menším souboru pěti zdravých dobrovolníků se podařilo autorům komentované práce (Tumkur et al., 2006) dokumentovat změny v oxygenaci ledvin v závislosti na navození vodní diurézy (zlepšení oxygenace dřeně) a blokádu těchto změn, v případě předchozího předlčení indometacinem (COX blokáda).

Tyto studie jsou dokladem pokroku, který byl učiněn na poli MRI, kdy se z metody primárně zobrazující anatomické poměry vyvinula metoda umožňující rovněž neinvazivní náhled do vývoje onemocnění a fyziologie tkání. Na rozdíl od izotopových metod není MRI vázána na ionizující záření. V dosavadním provedení lze pomocí BOLD MRI diferencovat změny v oxygenaci dřeně a kůry ledvin, avšak nelze odlišit změny na úrovni cév od změn ve tkáni ledvin. Metodou BOLD MRI tak nelze odlišit změny v přívodu kyslíku či jeho spotřebě, a proto je pro objasnění patofyziologické podstaty pozorovaných jevů (působení  $PGE_2$ , resp. blokády COX na oxygenaci ledvin) nutno použít další metody. Jednou z cest, jak zvýšit výťažnost metody BOLD MRI, by mohla být inhalace plynu. Při použití inhalace kyslíku jako kontrastní látky může dojít k výraznému zvýšení rozsahu signálových odpovědí. Z dalších alternativních metod zaměřených na výzkum oxygenace tkání je možno zmínit spektroskopii z oblasti blízké infračervenému spektru (near-infrared), mající však limit v nízké schopnosti odlišení orgánů a hlubokých tkání. U zvířecích modelů by bylo možno uvažovat o současném měření  $pO_2$  ve tkáních a v krevním řečišti pomocí mikroprob (Brezis, 1994).

Potenciál metody BOLD MRI pro výzkum oxygenace tkání, naznačený v komentované práci, je obrovský. Kromě studia nefrotoicky působících látek či studia modelu navozené vodní diurézy si lze jistě představit studium změn oxygenace u ledvinových tumorů (zvl. karcinomu) či studium intrarenálních změn oxygenace v rámci modelu ischemie-reperfuze ledvin.

## Literatura

- Brezis M, Agmon Y, Epstein FH. Determinants of intrarenal oxygenation. I. Effects of diuretics. *Am J Physiol* 1994;267(6 Pt2):F1059–1062.
- Hofmann L, Simon-Zoula S, Nowak A, et al. BOLD-MRI for the assessment of renal oxygenation in humans: acute effect of nephrotoxic xenobiotics. *Kidney Int* 2006;70:144–150.
- Li LP, Storey P, Pierchala L, et al. Evaluation of the reproducibility of intrarenal  $R_2^*$  and  $\Delta R_2^*$  measurements following administration of furosemide and during workload. *J Magn Reson Imaging*. 2004;19:610–616.
- Michel CC. Renal medullary microcirculation: architecture and exchange. *Microcirculation* 1995;2:125–139.
- Prasad PV, Edelman RR, Epstein FH. Noninvasive evaluation of intrarenal oxygenation with BOLD MRI. *Circulation* 1996;94:3271–3275.
- Tumkur S, Vu A, Li L, Prasad PV. Evaluation of intrarenal oxygenation at 3.0 T using 3-dimensional multiple gradient-recalled echo sequence. *Invest Radiol* 2006;41:181–184.

Vážení přátelé,

nezapomeňte se zúčastnit I. čs. **transplantačního kongresu**, který se bude konat ve dnech **16.–18. 11. 2006** v hotelu Voroněž v Brně. Na kongresu se budete moci seznámit jak se současným pohledem na transplantační problematiku a dárcovství orgánů, imunosupresi a poznatky z experimentálních transplantací a imunologie, tak i s řadou praktických zkušeností v léčbě nemocných po transplantacích (podrobněji viz [www.transplant.cz](http://www.transplant.cz)).

U stánku společnosti Roche můžete vyplnit také anketu týkající se bulletinu *Postgraduální nefrologie* a pomoci ke zlepšení jeho obsahu, popř. pokud nejste pravidelnými odběrateli, se k odběru přihlásit.