

POSTGRADUÁLNÍ NEFROLOGIE

VÝBĚR ZE SVĚTOVÉ LITERATURY S KLINICKÝMI KOMENTÁŘI

Ročník IV Číslo 6

Prosinec 2006

Řídí redakční rada:

MUDr. Štefan Vítko, 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:

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 Teplan, DrSc.
Klinika nefrologie TC IKEM, Praha

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

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

Informační bulletin
Postgraduální nefrologie
vydává 6x ročně

 MEDICAL TRIBUNE CZ

Redakce:
Mgr. D. Lipovská, Bc. J. 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: Dědičná onemocnění ledvin v éře molekulární biologie* 82
- *DNA polymorfismy u ledvinových onemocnění* 83
- *Přežívání kriticky nemocných s akutním renálním poškozením s ohledem na volbu dialyzační metody* 84
- *Kardiorenální efekt celecoxibu v porovnání s jinými nesteroidními antiflogistiky* 85
- *Ztráty svalové hmoty při selhání ledvin způsobené proteolýzou, nikoli malnutricí* 87
- *Anémie po transplantaci ledviny: je čas ji léčit* 87
- *Snižují inhibitory ACE riziko kardiovaskulárních příhod u dialyzovaných pacientů s hypertrofií levé komory?* 88
- *Normalizace hemoglobinu nesnižuje u pacientů s chronickým onemocněním ledvin kardiovaskulární morbiditu a mortalitu* 89
- *Zkrácená indukce imunosuprese s ATG po transplantaci ledviny* 91
- *Rejstřík věcný* 93
- *Rejstřík jmenný* 95



www.nefrol.cz

Vydávají:

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




Česká
Transplantační
společnost
www.transplant.cz

Prof. MUDr. Miroslav Merta, CSc.

S kutečností, že život jedince a případný vývoj onemocnění se odvíjí na pozadí interakce či interakcí mezi dědičnými vlivy a vlivy zevního prostředí, byla předpokládána již v dávné minulosti. Zatímco odhalení základních zákonitostí genetiky bylo započato před necelými 200 lety (objevy G. J. Mendela a C. R. Darwina), trvalo přibližně dalších sto let, než se podařilo formulovat hypotézu o přenosu informací prostřednictvím chromosomů (T. H. Morgan). V roce 1953 byl zveřejněn model dvojšroubovice DNA (J. Watson a F. Crick), avšak trvalo další čtvrtstoletí, než byl v roce 1985 nalezen genový podklad nejrozšířenější dědičné nemoci ledvin – polycystické choroby ledvin autosomálně dominantního typu (PCHLAD) (S. T. Reeders). Tento objev znamenal průlom ve výzkumu vrozených a dědičných onemocnění ledvin. Předznamenal éru nástupu metod molekulární biologie. V průběhu dalších dvou desetiletí do současnosti se podařilo identifikovat geny či genové produkty u valné části všech dosud známých významnějších dědičných onemocnění ledvin monogenního charakteru. Celé skupiny onemocnění ledvin, charakterizované donedávna pouze klinickým obrazem či typem dědičného přenosu, lze nyní odlišit stanovením jejich genového podkladu. Jako příklad lze uvést skupinu *cystických onemocnění ledvin* (polycystická choroba ledvin autosomálně dominantního typu, polycystická choroba ledvin autosomálně recesivního typu, nefrotíza, Bartterův-Biedlův syndrom aj.), skupinu *glomerulárních onemocnění* (Alportův syndrom, kongenitální nefrotický syndrom finského typu, steroid-rezistentní nefrotický syndrom, syndrom nehet-česka), skupinu *tubulárních onemocnění* (Bartterův syndrom, Gitelmanův syndrom, nefrogenní diabetes insipidus, cystinóza, Gordonův syndrom, Liddleův syndrom), skupinu *nemocí spojených s nefrolitiázou* (Dentova choroba, cystinurie, hyperoxalurie aj.) a konečně skupinu *renálních tumorů* (Wilmsův tumor, Von-Hippel-Lindauova choroba, tuberózní skleróza). Zdá se, že tento trend v odhalování nových dědičných chorob ledvin (monogenního charakteru) nebyl dosud ukončen, neboť množství nově identifikovaných genů kódujících onemocnění s renálním postižením nadále každoročně roste.

Znalosti genového podkladu těchto a některých dalších dědičných nemocí ledvin lze využít v bezprostřední klinické praxi spočívající v možnosti přesné a často preklinické diagnostiky (případně prenatální diagnostiky). Výtečnost ze znalosti molekulárně biologického podkladu dědičných nemocí ledvin se však zdaleka neomezuje na využití v diagnostickém procesu. Změny v genu (mutace) se projevují v tvorbě strukturálně/funkčně změněného genového produktu (proteinu) a následně se promítají do klinického obrazu (fenotypu). Nabízí se tak jedinečný nástroj k pochopení vzniku a uplatnění genového defektu (etiologie) na vývoj (patogenezi) onemocnění. Jedním z prostředků, jak tohoto cíle dosáhnout, je analýza vztahů mezi *genomikou* a *proteomikou*, tedy novou vědní disciplínou zabývající se analýzou proteinů získaných v čase od daného organismu v různých biologických tkáních.

Díky tomuto modelovému přístupu bylo možno např. u skupiny tzv. *monogenních forem arteriální hypertenze* odhalit význam a mechanismus působení poruch tubulárního transportu NaCl (Liddleův syndrom či Gordonův syndrom) nebo nadměrné tvorby aldosteronu (u tzv. syndromu aldosteronismu léčitelného glukokortikoidy – GRA) při poruše regulace arteriálního krevního tlaku a vývoji arteriální hypertenze. Naopak studium Bartterova a Gitelmanova syndromu na úrovni DNA umožnilo zčásti objasnit vztah mezi tubulárními ztrátami NaCl a vývojem hypotenze.

U pacientů s geneticky *vázanou přítomností karcinomů ledvin* může mít identifikace genu mimořádný význam pro diagnostiku a příslušnou léčbu. Z nových poznatků akumulovaných z geno-

mové a proteomové analýzy u karcinomu ledvin však mohou již dnes (či budou moci v budoucnosti) profitovat i další nemocní ohrožení tumory ledvin (např. recentně byla vyvinuta vakcína proti genu Wilmsova tumoru – tzv. WT1 – proti hematopoetickým a solidním tumorům) (Oka Y, 2006).

Značných úspěchů bylo v posledních letech dosaženo ve výzkumu *polycystické choroby ledvin* a dalších cystických onemocnění ledvin. Byla prokázána genetická heterogenita u PCHLAD, kdy nemocní s formou podmíněnou mutacemi na genu PKD-1 (cca 85 % všech nemocných) mají poněkud méně příznivý průběh choroby ve srovnání s nemocnými, u nichž je přítomna forma podmíněná mutacemi na genu PKD-2 (cca 15 % všech nemocných). Strukturální podoba obou genů a jejich genových produktů – polycystinů 1 a 2 (PC-1 a PC-2) – byla rovněž popsána. Význam interakce obou genových produktů na vývoji cystických a dalších abnormit u PCHLAD je předmětem intenzivního výzkumu. Velkou pozornost vzbudila v posledních letech přítomnost polycystinů v *ciliárních strukturách nefronu* (zvl. tubulech) a možný podíl těchto struktur na vývoji cyst. Změny polohy těchto bílkovinných struktur (ať již mechanicky či v závislosti na změně toku tekutiny) vedou k vzestupu nitrobuněčné koncentrace vápníku. Funkčně komplex PC-1/PC-2 v ciliích patrně působí jako senzor toku tekutiny a udržuje buňku v diferencovaném stavu. U nemocných s PCHLAD lze prokázat poruchu ciliární funkce a poruchu lokalizace polycystinu. Navíc se zdá, že obdobná porucha ciliárních struktur je přítomna i u dalších cystických onemocnění ledvin, např. u nefrotízy (Badano JL, 2006). Z hlediska léčby tohoto onemocnění je značná naděje vkládána do léčebné aplikace látek zasahujících do koncentrační schopnosti ledvin nemocných s PCHLAD. Vasopressin a katecholaminy jsou hlavními hormonálními modulátory adenyllyl cyklázové aktivity v buňkách sběrných kanálků. Působení vasopressinu se uplatňuje přes receptory V_2 a V_{1a} . Působení vasopressinu na adenyllyl cyklázu, původ cyst ve sběrných kanálkách u nemocných s PCHLAD a cystogenní potenciál cAMP byly základními důvody, které vedly k realizaci experimentálních a posléze klinických studií testujících účinnost léčby *antagonisty receptoru V_2 pro vasopressin* (Torres VE, 2005).

Značný pokrok prodělal výzkum v oblasti *geneticky podmíněných poruch narušujících fyziologickou funkci glomerulárního filtru*. Poslední dekáda byla ve znamení objevů na úrovni *podocytních proteinů*. Byl prokázán význam strukturálních/funkčních změn řady podocytních proteinů, jejichž porucha, přítomná u některých dědičných chorob ledvin, se projevuje různým stupněm zvýšené propustnosti filtrační bariéry. Poměrně široké spektrum různých dědičných chorob vyznačujících se proteinurií, zahrnuje na jedné straně stavy mírné proteinurie a pozvolné progresy chronické renální insuficience (např. u heterozygotních jedinců s mutacemi genů TRPC6 či ACTN4) a na straně druhé závažné stavy s kongenitálním nefrotickým syndromem, jako např. u jedinců s mutacemi v genu NPHS1 (nefrinu). Nově se tento výzkum obohatil a zkomplikoval o nové poznatky, naznačující, že rovněž složky glomerulární bazální membrány si zasluhují podobnou pozornost, jaká byla věnována podocytopatiím. U několika nemocných s tzv. Piersonovým syndromem byla totiž prokázána porucha genu pro laminin $\beta 2$ (*LAMB2*), coby příčina vzniku závažného nefrotického syndromu v dětském věku (Dandapani SV, 2006).

Zřetelný přesah uplatnění metod molekulární biologie z rámce původně omezeného především na identifikaci genu/genů do oblastí dříve relativně vzdálených se dnes stává realitou a nabývá různé podoby. Jednou z takovýchto oblastí je vývoj a tvorba *rekombinantních látek* – za použití metod molekulární biologie – které nahrazují látky endogenně vytvářené, jejichž produkce je

z různých důvodů snížena (klasickým příkladem je rekombinantně vytvořený erythropoetin podávaný nemocným s anémií renálního původu, recentnějším příkladem je zavedení tzv. náhradní enzymové terapie enzymem α -galaktosidázou podávané nemocným s Fabryho chorobou, u nichž je tvorba tohoto enzymu vrozeně snižena či chybí). Další příkladem netradiční aplikace výsledků v oblasti molekulární biologie je výzkum **propustnosti peritoneální membrány**. Zatímco předchozím výzkumem byly identifikovány geny z rodiny aquaporinů (AQP) uplatňujících se při nefrogenním diabetes insipidus (AQP2), podařilo se nově prokázat význam genů AQP1 pro propustnost peritoneální membrány, což představuje klinický význam pro nemocné léčené peritoneální dialýzou (Ni J, 2006). Značné úsilí je rovněž věnováno možnostem klinického uplatnění genové terapie, farmakogenetiky a dalším metodám či disciplínám založeným na použití technik molekulární biologie.

Závěrem lze uvést, že vývoj v oblasti vrozených a dědičných onemocnění ledvin prodělává svůj „zlatý věk“, dále, že „hon“ na geny pokračuje a že aplikace metod molekulární biologie se rozšiřují daleko za rámec pouhé diagnostiky těchto onemocnění.

Literatura

- Badano JL, Mitsuma N, Beales PL, Katsanis N. The ciliopathies: an emerging class of human genetic disorders. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2006;22:125–148.
- Dandapani SV, Pollak MR. The glomerular filter: biologic and genetic complexity. *Kidney Int* 2006;70:980–982.
- Ni J, Verbavatz JM, Rippe A, et al. Aquaporin-1 plays an essential role in water permeability and ultrafiltration during peritoneal dialysis. *Kidney Int* 2006;69:1518–1525.
- Oji Y, Sugiyama H. Development of WT1 peptide cancer vaccine against hematopoietic malignancies and solid cancers. *Curr Med Chem* 2006;13:2345–2352.
- Oka Y, Tsuboi A, Kawakami M, et al. Vasopressin antagonists in polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2005;68:2405–2418.

DNA polymorfismy u ledvinných onemocnění

Mondry A, Loh M, Lawrence KB, Low N. DNA polymorphisms and renal disease: a critical appraisal of studies presented at the annual ERA/EDTA and ASN conferences in 2004 and 2005. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:2775–2779.

Autoři předložili v článku kritickou analýzu studií, zabývajících se DNA polymorfismy u ledvinných onemocnění, prezentovaných na konferencích ERA/EDTA a ASN v letech 2004 a 2005.

Znalost a správná interpretace lidské genomové sekvence je klíčem k hlubšímu pochopení patofyziologických procesů a případně k rozvoji nových a účinnějších druhů léčby. Během posledních několika dekád byly učiněny mnohé pokusy o nalezení spojitosti mezi DNA polymorfismy a některými nemocemi s komplexním genetickým podkladem. Kauzální vazba však nebyla nalezena. Z tohoto důvodu odmítla Americká nefrologická společnost (ASN) zařadit do oponentního řízení k publikaci práce, které neodpovídají souhrnu kritérií, vyžadovaných pro určení vazby mezi genem a nemocí (viz tab.). *Journal of ASN (JASN)* je v současné době jedním z mála časopisů, které se řídí požadavky na tuto oblast výzkumu, tak jak byly neformálně projednány a navrženy koncem předchozí dekády (Anonymous, 1999). Nerespektování požadavků na kvalitu studií způsobuje problémy na různých úrovních. V první řadě stojí výzkum čas a peníze. Za druhé, ačkoli výsledky u řady prací jsou následně zpochybněny a odvolány, zůstávají práce nezdárka v oběhu a jsou dále citovány (Budd, 1998). Za třetí, případná aplikace nesprávné prognózy v klinické praxi může poškodit pacienta.

Ačkoli se s výše uvedenými obtížemi potýkají i další lékařské disciplíny, představuje monitorace procesů a metod molekulární biologie v nefrologii zvláště zajímavé téma. S cílem zjistit, do jaké míry jsou v oblasti nefrologie naplňovány normy kvality kladené na vazebné studie, byla uskutečněna analýza abstraktů prací

prezentovaných na každoročních konferencích ASN a Evropské renální společnosti/Evropské dialyzační a transplantační společnosti (ERA/EDTA) v letech 2004 a 2005. Byly vyhledány a hodnoceny práce zabývajících se tématy „gen“ a „polymorfismus“, a to s ohledem na skutečnost, nakolik by vyhovovaly kritériím pro uveřejnění v JASN (tab.). V roce 2004 byly nejčastěji studovány geny kódující proteiny systému renin-angiotensin-aldosteron či geny kódující látky účastnící se zánětlivých procesů. Analyzované soubory (včetně kontrolních skupin) byly málo početné a obsahovaly v průměru 245 členů (resp. 185 – při vyřazení několika studií obsahujících extrémní hodnoty, tj. např. při velikosti souboru přesahující 1 SD proti průměrné velikosti souboru). V 31 studiích bylo hodnoceno méně než 100 osob dohromady. Pouze v 17 studiích ze 107 (16 %) byla splněna sekundární kritéria, takže by pouze tento podíl mohl být zařazen do review procesu k publikaci v JASN. V roce 2005 se průměrný počet členů souborů zvýšil na 354 (resp. na 276 – při vyřazení několika „extrémních“ studií). Méně než 100 osob v analyzovaných souborech bylo přítomno ve 13 studiích. Sekundární kritéria k publikaci v JASN splňovalo 38/77 (49 %) studií.

Gen-vazebné studie – iluze možného vysvětlení? Již od sklonku 18. století se při diskusích o podstatě onemocnění brala v úvahu představa o jejich možném dědičném podkladu. Významu vybraných genotypů u konkrétních onemocnění je věnována pozornost nadále, i když popularita tohoto tématu je patrně za svým zenitem. Zatímco v roce 2004 byla na významných nefrologických konferencích prezentována 2 % gen-vazebných prací, klesl tento podíl o rok později na 1,4 %. Ve stejnou dobu se zvýšil významně počet prací, které splnily sekundární požadavky (dle kritérií JASN). Obtížněji však lze doložit, nakolik se podařilo zajistit plnění primárních požadavků. Jedním z největších nedostatků u gen-vazebných studií bývá nedostatečná velikost souboru. Není-li známa frekvence výskytu minoritní alely u kandidátního genu, představuje požadovaný počet testovaného souboru 239 členů a kontrolní soubor rovněž dalších 239 členů, za předpokladu snahy o testování s 80% statistickou významností při 5% hladině významnosti (Mondry, 2005). Vezmeme-li v úvahu, že po vyřazení „extrémních“ studií (tedy studií ležících např. z hlediska velikosti souboru výrazně mimo průměr) se průměrná velikost souboru (včetně kontrolní populace) skládala v roce 2004 ze 185 osob a v roce 2005 z 276 osob, je zřejmé, že požadavky na adekvátní velikost souboru byla splněna pouze z 38 %, resp. 58 %. Statistická síla byla u takto malých souborů nepříjemně snížena. Možných východisek k řešení této situace je několik: tlak na dodržení přísných kritérií pro publikaci gen-vazebných studií, registrace probíhajících gen-vazebných studií, vytváření metaanalýz, zapojení se do recentních výzkumných iniciativ mířených na spolupráci v rámci gen-vazebných studií (např. Renal Genome Network).

Kvalitativní kritéria pro studie, které mohou být zařazeny do schvalovacího řízení pro časopis JASN

Primární požadavky	Sekundární požadavky
Výsledky musejí být biologicky smysluplné	Údaje prokazující účinek polymorfismu na funkci proteinu či expresi genu
Testovaný soubor musí být adekvátní	Potvrzení vazby metodou vyšetření rodin
Úprava p-hodnoty pro mnohočetná porovnání	Potvrzení vazby na nezávislém souboru
Vyšetření a úprava výsledků s ohledem na stratifikaci uvnitř souborů	Speciální pozornost věnovaná analýze odhalených „rizikových haplotypů“ spojených s určitým onemocněním

Díky zmapování lidského genomu v roce 2001 byl zjištěn počet genů, jejich vzájemné umístění na chromosomech a také přehled o sekvencích nukleotidů v lidském organismu (Lander, 2001). Navzdory tomuto nepopíratelnému epochálnímu úspěchu na poli genetiky, nebylo dosud možno v širším měřítku využít získané poznatky pro dosažení kvalitativního zlomu v léčbě. Pokud bychom se omezili pouze na dvě možné aplikace – specifickou (kauzální) léčbu hereditárních onemocnění či léčbu upravenou po stránce genetické na míru konkrétního pacienta – jsou dosavadní pokroky v této oblasti skrovné.

U chorob, které jsou kódovány jedním genem, se podařilo dosáhnout zřetelnějších úspěchů než ve skupině chorob s komplexním genovým pozadím. Bohužel vývoj chronického onemocnění ledvin a jeho progresu do stadia nezvratného selhání ledvin mají rysy multifaktoriálního postižení, při němž se uplatňují vlivy různých genů a vlivy zevního prostředí ve vzájemné interakci. Brenchley a spol. (Brenchley, 2006) ve svém komentáři cíleném na problematiku přenosu poznatků získaných při objevu lidského genomu do klinické (nefrologické) praxe navrhuje tři klíčové oblasti, na které je třeba se zaměřit:

- a) Další rozvoj poznatků v deskripci lidského genotypu, další rozvinutí mapy haplotypů, zahrnující popis několika milionů SNP. Vývoj celogenomových SNP chipů a dalších nových technologií se zdá být zárukou úspěchu v tomto úsilí.
- b) Rozvoj nových metod spolupráce ve výzkumu. Skutečnost, že zásadním nedostatkem gen-vazebných studií bývá nedostatečná velikost souboru, vedla k iniciaci nových mezinárodních forem spolupráce. V roce 2003 byla vytvořena platforma Evropské renální genomové spolupráce (European Renal Genome Network – ReGeNet), kladoucí si za cíl usnadnit spolupráci na epidemiologických genetických projektech zabývajících se výzkumem chronických onemocnění ledvin, dialýzy či transplantace.
- c) Stanovení specifických renálních výzkumných programů. Již v současné době ReGeNet finančně podporuje program na výzkum genomového podkladu kardiovaskulárních komorbidit v úřemii a společně s Mezinárodní společností pro peritoneální dialýzu (ISBP) výzkum genetického podkladu sklerozující peritonitidy.

Pokud bychom chtěli vyvodit závěry z komentovaného článku i z komentáře Brenchleye a spol. uveřejněného ve stejném čísle NDT, je nepochybné, že při výzkumu genetického podkladu renálních chorob stojíme na určitém rozcestí. Období gen-vazebných studií, snažících se nalézt spojitost mezi nejrozličnějšími renálními onemocněními a konkrétními geny nebylo korunováno žádnými jednoznačnými výsledky a skončilo určitou frustrací. Na podkladě poznatků získaných z průběhu těchto výzkumných projektů vyplývá, že v další fázi výzkumu bude třeba respektovat a podřídit se požadavkům na obecně vyšší kvalitu studií. V této kategorii jsou zahrnuty nejen požadavky na to, aby případná zjištěná vazba onemocnění na konkrétní gen (resp. genový polymorfismus) byla konfrontována s nálezy vztahujícími se k funkci daného genu či genového polymorfismu (tj. funkcí genového produktu či exprese genu), ale samozřejmě také požadavky na průměrnou velikost souboru. Je nepochybné, že uspět lze za této situace především navázáním užší spolupráce s dalšími výzkumnými týmy, tak jak je to např. navrženo v rámci programu ReGeNet.

Literatura

- Brenchley PE, Lindholm B, Dekker FW, Navis G. Translating knowledge of the human genome into clinical practice in nephrology dialysis and transplantation: the renal genome network (ReGeNet). *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:2681–2683.
- Budd JM, Sievert M, Schultz TR, Scoville C. Effects of article retraction on citation and practice in medicine. *Bull Med Libr Assoc* 1999;87:437–443.
- Freely associating. *Nat Genet* 1999;22:1–2.
- Lander ES, Linton LM, Birren B, et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001;409:860–921.
- Mondry A. Studies on genes and hypertension. *J Hypertens* 2005;23:2109–2110.

Přežívání kriticky nemocných s akutním renálním poškozením s ohledem na volbu dialyzační metody

Cho KC, Himmelfarb J, Paganini E, Ikizler TA, Soroko SH, Mehta RL, Chertow GM. Survival by dialysis modality in critically ill patients with acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:3132–3138.

Akutní poškození ledvin představuje běžnou komplikaci kriticky závažných stavů a je provázeno značnou mortalitou a morbiditou. Pokud je poškození ledvin natolik závažné, že vyžaduje dialyzační léčbu, mortalita podle řady prací přesahuje 50 %. Významné místo v léčbě poškození ledvin si nedávno vydobyly kontinuální metody náhrady funkce ledvin (CRRT – continuous renal replacement therapy), zahrnující kontinuální venovenózní hemodialýzu, kontinuální venovenózní hemofiltraci a kontinuální venovenózní hemodiafiltraci. Několik klinických studií prokázalo příznivější účinek CRRT proti intermitentní hemodialýze (IHD) na hemodynamickou stabilitu, clearance solutů a schopnost ultrafiltrace. Přímé porovnání obou metod je problematické, neboť u hemodynamicky nestabilních pacientů je větší pravděpodobnost zahájení léčby metodou CRRT. S tímto metodickým problémem se poměrně obtížně vyrovnávaly i některé recentní metaanalýzy, docházející nezdědky k závěru, že neexistuje dostatečný počet přesvědčivých argumentů svědčících ve prospěch jedné či druhé metody.

V této studii byla provedena analýza podsouboru ($n = 398$) pacientů z programu PICARD (Program to Improve Care in Acute Kidney Disease), kteří vyžadovali dialyzační léčbu, a byly vyhodnoceny klinické charakteristiky a další průběh onemocnění ve vazbě na zvolenou iniciační dialyzační léčbu (CRRT vs. IHD).

Pracovní hypotéza: Neupravené (neadjustované) výsledky přežívání nemocných vyzní ve prospěch metody IHD, zatímco v případě úpravy a korekce faktorů, které mohou mít povahu zkreslujícího či selekčního účinku, nebude prokázán významný rozdíl mezi oběma metodami.

Materiál a metody: Do studie byli vybráni pacienti z pěti středisek USA kooperujících na programu PICARD, kteří byli léčeni v letech 1999 až 2000 na jednotkách intenzivní péče (JIP) pro akutní poškození ledvin definované jako vzestup sérové koncentrace kreatininu ($S_{Kr} \geq 0,5$ mg/dl (tj. $42 \mu\text{mol/l}$) při bazální hodnotě $S_{Kr} < 1,5$ mg/dl, či vzestup $S_{Kr} \geq 1,0$ mg/dl při bazální hodnotě $S_{Kr} \geq 1,5$ mg/dl a < 5 mg/dl. Pacienti s bazální hodnotou $S_{Kr} \geq 5,0$ mg/dl nebyli do studie zařazeni. Bazální chronické onemocnění ledvin bylo definováno jako onemocnění s glomerulární filtrací < 30 ml/min na $1,73 \text{ m}^2$ (tzv. CKD stadium IV dle K/DOQI).

Statistická analýza: Kromě běžných statistických metod bylo do statistické analýzy zavedeno tzv. skóre náchylnosti (v angl. propensity score), při použití přidělené metody coby závislé proměnné (Rosenbaum PR, 1984). V observačních studiích, ve kterých nelze ovlivnit přiřazení pacienta k určitému konkrétnímu druhu léčby, představuje propensity score podmíněnou pravděpodobnost, že pacient je léčen určitým druhem léčby v závislosti na daných spoluproměnných. Pomocí propensity score lze do určité míry snížit předpojatost (tzv. bias) vůči jedné či druhé léčebné metodě a přiblížit se situaci, která by vznikla randomizací. Dostatečná diskriminační schopnost modelu byla testována plochou pod příjemcovou křivkou (vysoké hodnoty svědčí pro značnou diskriminační schopnost) a Hosmerův-Lemeshowův test posloužil ke kontrole správné funkce této statistické metody (nevýznamná hodnota χ^2 představuje absenci předpojatosti – tedy tzv. „bias“).

Výsledky: Z celkového počtu nemocných se závažným akutním poškozením ledvin vyžadujícím dialyzační léčbu, byla u 206 zahájena léčba CRRT a u 192 léčba IHD. Volba poskytnuté léčby

(CRRT/IHD) se významně lišila mezi jednotlivými středisky (CRRT zahájena ve 27 % na Vanderbilt University a v 61 % na University of California). Obecně vzato, měli nemocní léčení CRRT větší počet orgánového selhání a výraznější patofyziologické poruchy včetně hypotenze a tachykardie. U méně než 50 % nemocných byl v době zahájení dialyzační léčby přítomen katétr v plicnici (PA), přičemž větší výskyt byl u nemocných, u nichž byla zahájena CRRT. *Nezávislé faktory predikce přiřazení dialyzační metody* – Snížená pravděpodobnost přiřazení CRRT jako iniciální léčby byla zjištěna u starších osob a ne-bělochů, dále u osob s vyššími sérovými koncentracemi urey, kreatininu, vyšší hodnotou systolického krevního tlaku a při nepřítomnosti katétru v plicnici. Naopak pozitivní predikci přiřazení CRRT bylo možno pozorovat u osob s mnohočetným orgánovým selháním a pozitivní bilancí tekutin. Diskriminační schopnost a kalibrace modelu tzv. skóre náchylnosti byly uspokojivé (plocha pod křivkou = 0,87, resp. $\chi^2 = 0,64$). *Iniciální dialyzační metoda a mortalita* – Syrové mortalitní údaje svědčily v neprospěch nemocných léčených CRRT proti IHD (přežívání po 30 dnech 45 % vs. 58 %, $p = 0,006$). Po korekci na věk, jaterní selhání, sepsi apod. dosahovalo RR při léčbě CRRT 1,82 (95% IS 1,26–2,62). Při další úpravě pomocí propensity score se tento poměr prakticky nezměnil (RR 1,92; 95% IS 1,28–2,89).

Diskuse: Výsledky některých menších studií sice v minulosti naznačovaly možnost dosažení některých příznivějších parametrů při použití CRRT, avšak závěry některých dalších studií vyzněly nezdědk neurčitě či v některých případech i v neprospěch CRRT. V jedné z největších randomizovaných studií byla na souboru 166 nemocných pozorována vyšší úmrtnost u pacientů léčených CRRT proti IHD (60 % vs. 40 %, $p = 0,02$); tento trend se nezměnil ani po korekci na klinicky závažnější vstupní komorbidity ve skupině CRRT (Mehta RL, 2001). Metaanalýzy neprokázaly jednoznačnou výhodnost žádné z obou metod. Výsledky této studie, a to i po korekci pomocí „propensity score“ svědčily v neprospěch CRRT v porovnání s IHD. Ačkoli je třeba vzít v úvahu některé možné metodické problémy, které by mohly tyto výsledky ovlivnit, je otázkou, zda není třeba přehodnotit náš přístup k CRRT a její přínos pro kriticky nemocné s akutním poškozením ledvin.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.,
prof. MUDr. Miroslav Merta, CSc.

Tento článek přináší rozkol do dosud často proklamovaného tvrzení, že CRRT u nemocných na JIP s akutním poškozením ledvin je superiorní metodou, která může zlepšit jejich přežívání. Závěr této studie potvrzují některé další práce, např. Swartz et al. (Schwarz et al., 1999). V této studii bylo 349 nemocných s akutním poškozením ledvin léčeno buď IHD, či CRRT. Pokud se provedla jednorozměrová analýza, ukázalo se, že mortalita nemocných podstupujících CRRT byla až dvakrát vyšší než ve skupině léčené IHD (riziko úmrtí 2,03; $p < 0,01$). Pokud se ale ze skupiny nemocných léčených CRRT vyloučili ti, kteří měli extrémně vysoké riziko úmrtí a neměli být zařazeni (systolický TK < 90 mm Hg, vysoký bilirubin či setrvávání na CRRT < 48 h), pak bylo riziko úmrtí ve skupině CRRT i IHD stejné. Jako rizikové faktory úmrtí či trvalého renálního poškození byly identifikovány: vysoký věk, preexistující infekce či trauma, jaterní onemocnění jako primární diagnóza či elevace sérového bilirubinu. V závěru studie autor poukazuje na to, že horší přežívání nemocných na CRRT je dáno nikoli volbou této metody, ale větší komorbiditou a tíží stavu nemocných, kteří jsou k CRRT zařazováni (na rozdíl od IHD).

K opačnému závěru dospěla metaanalýza, která vyhodnocovala závěry 13 studií porovnávajících přežívání nemocných s akutním poškozením ledvin (Kellum et al., 2001). Pouze tři z nich byly randomizované a jen u šesti byl dodržen předpoklad zařazení dostatečného

RIFLE klasifikace (zjednodušené schéma)	
Definice	
Risk	Zvýšení sérového kreatininu s korespondujícím poklesem GF ≥ 50 % oproti bazálním hodnotám nebo snížení GF ≥ 25 % a současně snížení diurézy < 0,5 ml/kg/h po dobu delší než 6 hodin nebo absolutní vzestup kreatininu > 0,3 mg/dl (26,5 μ mol/l)
Injury	Dvojnásobné zvýšení sérového kreatininu nebo snížení diurézy < 0,5 ml/kg/h po dobu minimálně 12 hodin
Failure	Trojnásobné zvýšení sérového kreatininu nebo snížení GF > 75 % oproti bazálním hodnotám nebo snížení diurézy < 0,3 ml/kg/h po dobu > 24 hodin nebo anurie > 12 hodin nebo sérový kreatinin > 4 mg/dl (353,6 μ mol/l) s nárůstem o 0,5 mg/dl (42,2 μ mol/l) denně
Loss	RRT > 4 týdny s následným zlepšením renální funkce
End-stage kidney disease	Neobnovení renální funkce ani po čtyřech týdnech RRT

a srovnatelného počtu nemocných. Přes tyto nedostatky vycházel výsledek metaanalýzy z hlediska celkového přežívání nemocných lépe pro nemocné léčené CRRT (RR 0,48; IS 0,34–0,69). Nicméně autoři článku jsou velmi opatrní z hlediska jasných doporučení a navrhuji provádění větších a randomizovaných studií.

Ve článku je původně používané označení ARF (acute renal failure) nabazeno nově akceptovaným označením AKI (acute kidney injury). Incidence AKI se odhaduje na 1–31 % u hospitalizovaných nemocných a mortalita na AKI je velmi variabilní, pohybuje se v rozmezí 19–83 %. V nedávné době byla publikována klasifikace AKI, nazvaná RIFLE (Van Biesen et al., 2006) (viz tab.). Označení RIFLE je akronym pro definici tří stupňů závažnosti akutního selhání ledvin (R – risk, riziko, I – injury, poškození a F – failure, selhání) a dvou stupňů výsledného renálního poškození (L – loss, ztráta, E – end-stage kidney disease, konečné stadium ledvinového onemocnění).

Klasifikace RIFLE tak definuje závažnost renální dysfunkce na základě změn sérového kreatininu, změn GF a výdeje moči se současným zohledněním délky trvání a tíže poklesu renální funkce. Tato klasifikace také zohledňuje, zda nemocný s AKI byl pacient ambulantní, hospitalizovaný či léčený na JIP (významně vyšší incidence AKI u nemocných na JIP).

Literatura

- Kellum JA, Angus DC, Johnson JP, et al. Continuous versus intermittent renal replacement therapy: A meta-analysis. *Intensive Care Med* 2002;8:29–72.
- Mehta RL, McDonald B, Gabbai FB, et al., Collaborative Group for Treatment of ARF in the ICU. A randomized clinical trial of continuous versus intermittent dialysis for acute renal failure. *Kidney Int* 2001;60:1154–1163.
- Rosenbaum PR, Rubin DB. Reducing bias in observational studies using subclassification on the propensity score. *J Am Stat Assoc* 1984;79:516–524.
- Swartz RD, Messana JM, Orzol S, Port FK. Comparing continuous hemofiltration with hemodialysis in patients with severe acute renal failure. *Am J Kidney Dis* 1999;34:424–432.
- Van Biesen W, Vanholder R, Lameire N. Defining acute renal failure: RIFLE and beyond. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:1314–1319.

Kardiorenální efekt celecoxibu v porovnání s jinými nesteroidními antiflogistiky

Whelton A, Lefkowitz JL, West CR, Verburg KM. Cardiorenal effects of celecoxib as compared with the nonsteroidal anti-inflammatory drugs diclofenac and ibuprofen. *Kidney Int* 2006;70:1495–1502.

Neselektivní nesteroidní antiflogistika (NSA) jsou všeobecně dlouho používanou terapií pro léčbu bolesti a zánětlivá poškození kloubů. Blokáda obou izoenzymů cyklooxygenázy (COX-1 a COX-2) bohužel vede k vývoji řady nežádoucích účinků

lčby, které mohou někdy i ohrožovat život. Negativně mohou ovlivňovat výši krevního tlaku, renální funkce, agregabilitu trombocytů a zvyšují riziko krvácení do gastrointestinálního traktu. Celecoxib byl prvním ze skupiny selektivních inhibitorů COX-2, který byl vyvinut. V plné terapeutické dávce má srovnatelný účinek protizánětlivý a analgetický jako běžná NSA, přitom je jeho podávání spojeno s podstatně menším výskytem nežádoucích účinků na GIT systém a na funkci trombocytů. Neselektivní blokáda COX-1 a COX-2 snižuje uvolňování prostaglandinů, které hrají důležitou roli v perfuzi ledvin včetně ovlivňování cévního tonu a exkrece elektrolytů. Snižování jejich produkce má za následek vznik edémů s retencí tekutin a soli a destabilizaci krevního tlaku. Výsledkem elektrolytové dysbalance může být hyperkalémie a hyponatrémie, současně může dojít ke vzniku nefrotického syndromu při intersticiální nefritidě. U senzitivního organismu vystaveného dlouhodobějšímu účinku NSA se může vyvinout významné poškození ledvin. Původně se myslelo, že COX-2 se v ledvinách prakticky neexprimuje, a tudíž podávání inhibitorů COX-2 je bezpečné. Ukázalo se však, že izoenzym COX-2 je exprimován v macula densa a působí jako regulátor uvolňování reninu. Dále se exprimuje v buňkách kortikálních kanálů vzestupné části Henleovy kličky a buňkách dřeně, kde ovlivňuje průtok krve dřeně a hospodaření se solí. Výsledkem jejich podávání tak může být (stejně jako u NSA) vznik otoků, hypertenze a retence sodíku v počátečních dvou dnech užívání, který se většinou rychle vrací k normě.

Autoři použili pro sledování nežádoucích účinků NSA a coxibů data ze studie CLASS (Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study) u nemocných s revmatoidní artritidou či osteoartrózou. Porovnávali efekt supratrapeutických dávek celecoxibu (400 mg 2krát denně; 2–4násobek normálně podávaných dávek) a terapeutických dávek NSA (diclofenac 75 mg 2krát denně či ibuprofen 800 mg 3krát denně) na renální funkce a krevní tlak. Do studie bylo randomizováno celkem 8 059 nemocných, z nichž 7 968 nakonec dostalo studijní medikaci: 3 987 obdrželo celecoxib, 1 996 diclofenac a 1 985 ibuprofen. Studii dokončilo celkem 3 409 nemocných. Skupiny byly srovnatelné co do zastoupení pohlaví, věku (průměrně kolem 60 let), vstupního krevního tlaku (133/79,5 mm Hg; včetně počtu léčených hypertoniků) a hodnoty sérového kreatininu (a GF).

Pokud jde o účinek na krevní tlak, po podání celecoxibu došlo k novému vzniku hypertenze u 2 % nemocných, zatímco zhoršení stávající hypertenze se vyskytlo u 0,8 % pacientů (ve skupině s diclofenakem byla čísla prakticky totožná), ale u skupiny s ibuprofenem to bylo 3,1 % (signifikantní zvýšení v porovnání s celecoxibem, $p < 0,05$), resp. 1,2 %. Podstatně častěji se u všech skupin vyskytl vzestup systolického TK než diastolického TK. Ve skupině s celecoxibem se systolický TK zvýšil o více než 20 mm Hg oproti vstupním hodnotám u 5 % nemocných, ve skupině s diclofenakem u 6,6 % ($p < 0,05$; v porovnání s celecoxibem) a s ibuprofenem u 7,0 % pacientů ($p < 0,05$; v porovnání s celecoxibem). Ve skupině s ibuprofenem bylo nutné přidávat významně častěji do antihypertenzní kombinace diuretikum (5,2 % vs. 3,8 % v celecoxibové skupině, $p < 0,05$) a blokátory AT₁ receptoru pro angiotensin II (2,0 % vs. 0,9 %, $p < 0,01$). V ibuprofenové skupině byl také mnohem častěji pozorován vznik otoků než v ostatních skupinách ($p < 0,05$ v porovnání s celecoxibem), což korespondovalo s větší potřebou preskripce diuretik.

Vliv studijní medikace na renální funkci byl největší u diclofenaku, který vedl ke zvýšení sérové koncentrace kreatininu a současněmu snížení GF ($p < 0,05$ v porovnání s celecoxibem v obou případech). Sérová koncentrace kreatininu se zvýšila po celecoxibu v průměru o 0,8 μmol/l, po diclofenaku o 2,4 μmol/l, GF poklesla po diclofenaku o 0,05 ml/s. K maximálnímu zvýšení obou hodnot docházelo nejčastěji mezi 4.–13. týdnem sledování. Ke zvyšování sérové koncentrace kreatininu (a současně snižování GF) docházelo významně častěji u nemocných, kteří již vstupně

měli zhoršenou renální funkci. Frekvence výskytu hyperkalémie, hyponatrémie a poruch acidobazické rovnováhy byla velmi malá a nelišila se mezi skupinami. Stejně tak výskyt kardiovaskulárních komplikací byl velmi nízký.

Autoři tedy studii uzavírají tak, že i supratrapeutické dávky celecoxibu jsou z hlediska výskytu nežádoucích účinků srovnatelné či menší v porovnání s podáváním terapeutických dávek NSA.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Účinek nesteroidních antirevmatik na krevní tlak se projevil především zvýšením systolického TK. Podle řady studií včetně studie ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) je zvýšení systolického TK spojeno s větším rizikem vývoje srdečního selhání, cévních mozkových příhod, infarktu myokardu a náhlé smrti (ALLHAT, 2002). Jak se ale zdá, i některé léky ze skupiny coxibů (např. rofecoxib) mají významně negativní vliv na zvýšení TK, a tím i častější výskyt kardiovaskulárních komplikací (Whelton et al, 2004). Je tedy dosti pravděpodobné, že zde příslušnost k některé lékové skupině hraje menší roli než přesné „molekulární“ složení léku. Efekt, jímž rofecoxib, stejně jako většina NSA, může zvyšovat TK, je do určité míry dán (kromě ovlivnění renální hemodynamiky) i účinkem, který antagonizuje působení těchto antihypertenziv, hlavně inhibitorů ACE a beta-blokátorů. Rofecoxib v některých studiích negativně ovlivňoval nejen TK, ale byla publikována i data, kde rofecoxib v terapeutických dávkách (25 mg/den) signifikantně snižoval glomerulární filtraci při šestitýdenním podávání v porovnání s 200 mg celecoxibu (Whelton, 2001). U nemocných v rofecoxibové skupině byl také zaznamenán větší výskyt otoků, a tím i zvýšená potřeba podávání diuretik.

Z hlediska ovlivnění renální funkce tato studie potvrdila dlouho známý fakt, že ze skupiny NSA má diclofenac největší potenciál snižovat renální perfuzi, a tím glomerulární filtraci. Těto zkušenosti se často využívá i záměrně při tzv. medikamentózní nefrektomii. Jde o iatrogeně navozenou situaci, kdy chceme reverzibilně snížit perfuzi ledvin (nejčastěji při refrakterních formách nefrotického syndromu, které nereagují na podávání specifické terapie).

Za jeden z hlavních problémů studie lze považovat fakt, že dávky podávaných léků nemůžeme v případě ibuprofenu (ne již u diclofenaku) brát za ekvivalentní standardně doporučeným dávkám. Dle SPC je opravdu možné jako iniciační dávku ibuprofenu podat 2,4 g/den; standardní udržovací dávky se ale mají pohybovat mezi 0,6–1,8 g/den (tedy 800 mg maximálně 2krát denně). Z tohoto pohledu lze podávané dávky ibuprofenu považovat také za supratrapeutické, a lze tedy očekávat i větší výskyt nežádoucích účinků, včetně kardiorenálních.

Dalším určitým nedostatkem práce je to, že ve studii byl posuzován účinek sledovaných léků separovaně na systolický a diastolický TK. Podle doporučení Evropské společnosti pro hypertenzi a Evropské kardiologické společnosti by se (především u starších osob) měl posuzovat nežádoucí vliv jakékoli terapie s ohledem na to, jak ovlivňuje výši pulsního tlaku (systolický TK – diastolický TK). Zdá se totiž, že pulsní tlak je lepším prediktorem kardiovaskulárního rizika než samotný systolický či diastolický TK (J Hypertension, 2003).

Literatura

ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretics: The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). JAMA 2002;288:2981–2997.

Doporučení Evropské společnosti pro hypertenzi a Evropské kardiologické společnosti pro diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze. Přeloženo z: J Hypertension 2003;21:1011–1053.

Whelton A, Fort JG, Puma JA, et al. Cyclooxygenase-2-specific inhibitors and cardiorenal function: a randomized, controlled trial of celecoxib and rofecoxib in older hypertensive osteoarthritis patients. Am J Ther 2001; 8: 85–95.

Whelton A, Spalding W, White WB, et al. Rofecoxib increases cardiovascular events in arthritis patients but celecoxib and nonsteroidal anti-inflammatory drugs do not. J Am Coll Cardiol 2004;5(Suppl):415A–4143.

Ztráty svalové hmoty při selhání ledvin způsobené proteolýzou, nikoli malnutricí

Mitch WE. Proteolytic mechanisms, not malnutrition, cause loss of muscle mass in kidney failure. *J Ren Nutr* 2006; 16: 208-211

Hypalbuminurie a svalové atrofie jsou častým nálezem u nemocných s chronickým onemocněním ledvin a při dlouhodobém dialyzačním léčení. Tyto abnormality se často přičítají malnutrici, čímž se především rozumí neadekvátní dieta. Při hlubším rozboru je však zřejmé, že malnutrice je ve skutečnosti poměrně vzácnou příčinou vedoucí ke ztrátě svalové hmoty. Také nízká koncentrace albuminu často souvisí s přítomností chronického zánětu a aktivací specifických proteáz. U uremických jedinců představuje úvodní krok vedoucí k úbytku svalové tkáně zvýšenou aktivitou kaspázy 3. Tím se mění struktura svalu a zvýšená enzymatická aktivita je spojena s přítomností 14-kDa aktinových fragmentů v insolubilní frakci svalu. Dalším krokem v následné svalové degradaci je aktivace ubiquitin-proteasomového systému, který rychle degraduje proteiny změněné aktivitou kaspázy. Aktivace kaspázy 3 i ubiquitin-proteasomového systému se uskuteční při supresi buněčné signální dráhy aktivované inzulinem či faktorem 1 podobným inzulinu (dráha fosfatidylinositol 3-kináza/aktin).

Významnou roli v procesu svalové degradace hraje metabolická acidóza, která vedle proteinové degradace aktivuje i ireverzibilní oxidaci esenciálních aminokyselin. Také inzulinová rezistence přítomná u nemocných s chronickou nedostatečností ledvin vede ke stimulaci ubiquitin-proteasomového systému ve svalu s následnou akcelerací svalové atrofie. U dialyzovaných nemocných přistupuje i katabolický vliv bioinkompatibilní dialyzační membrány a zvýšení hladiny cirkulujících protizánětlivých cytokinů. Je velmi významné, že i relativně malé změny, které však trvají dlouhou dobu, mají významně katabolizující účinek.

V metabolických procesech byla v poslední době ukázána role tzv. E3 enzymů. Dva z nich (atrogin-1/MAFbx a MuRF1) hrají významnou roli v procesu degradace svalových proteinů. Oba enzymy jsou ve vysoké koncentraci ve svalu (až 20krát vyšší oproti normě) u krys s navozeným katabolismem.

V buněčné kultuře vede rychlé zvýšení hodnoty atrogin-1/MAFbx k rychlé degradaci proteinů.

U myši s vyřazeným genem kódujícím atrogin-1/MAFbx je degradace proteinů za stejné stimulační situace až o 50 % nižší. Při „knock-out“ genu pro MuRF1 pak klesá o 30 %.

Také inzulin a IGF-1 významně regulují svalový metabolismus. Stitt et al. (2004) popsali, že aktivace fosfatidylinositol-3-kinázy/aktin potlačuje aktivaci E3 enzymů.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Problematika úbytku svalové hmoty, ať již akutně při katabolickém „autokanibalismu“ či chronicky při procesech sarkopenie, se dostává do popředí zájmu i v klinické nefrologii. Hledají se cesty, jak správně a včas provést diagnózu, a jak dále postupovat v léčení.

V současné době je věnována značná pozornost zmíněnému proteasom-ubiquitinovému komplexu, který slouží jako marker proteolytické aktivity. Při stabilizovaném metabolickém stavu svalové koncentrace ubiquitinová mRNA nebyla zvýšena ani u dlouhodobě dialyzovaných nemocných. Dochází zřejmě k adaptivní odpovědi, down-regulaci koncentrace svalového ubiquitinu a aktivity dehydrogenáz rozvětvených aminokyselin, což metabolismus svalové tkáně snižuje.

Pro přesnou analýzu se formou svalové biopsie či během plánovaného operačního výkonu odebere nemocným vzorek příčně pruhované svalové

vinu (nejčastěji lýtkový sval či přímý břišní sval), ve kterém se po homogenizaci a chemické stabilizaci stanoví pomocí protilátky α -aktin. Pomocí další protilátky se následně stanoví 14kDa fragment aktinu. Vyšetření dokončí analýza Western blot. Odběr 30 mg svalové tkáně umožňuje i stanovení kontrolních vyšetření. Současně je výhodné vyšetření svalu i pomocí DEXA či CT. Degradace proteinů je pak v přímé korelaci s hodnotou aktinového 14kDa fragmentu. K léčebným opatřením patří úprava vnitřního prostředí (acidobazická rovnováha, ionogramu), glykémie a urikémie. Je nutné zajistit dostatečnou oxygenaci tkáně, proto je velmi významná i úprava KO. Byly popsány i příznivé účinky rHuEPO přímo ve svalové tkáni. Je nutný i dostatečný přísun výživného substrátu, tj. aminokyselin či proteinů doprovozených energií (1 g proteinů či aminokyselin na minimálně 30 kcal).

Vedle příjmu per os a výživy enterální se projevují otázky intradialyzační nutrice, ať již formou parenterálně či orálně-enterální. Intradialyzační parenterální nutrice je neúspěšnější z hlediska úpravy laboratorních parametrů malnutrice a proteosyntézy. Nevýhodou je relativně vysoká cena při dlouhodobém podávání. Intradialyzační dietní intervence, event. se suplementací výživovými nápoji (Nutridrink apod.) tak představuje neekonomičtější cestu úpravy metabolického stavu. Při její aplikaci, např. před operačním výkonem, je však nutné počítat s alespoň 10denní periodou účinné přípravy.

Literatura

- Ikizler TA, Pupim LB, Brouillette JR, et al. Hemodialysis stimulates muscle and whole body protein loss and alters substrate oxidation. *Am J Physiol* 2002;282:E107-E116.
- Kaysen Gam Dubin JA, Muller H-G, et al. Inflammation and reduced albumin synthesis associated with stable decline in serum albumin in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2004;65:1408-1415.
- Lee SW, Dai G, Hu Z, et al. Regulation of muscle protein degradation: Coordinated control of apoptotic and ubiquitin-proteasome systems by phosphatidylinositol 3 kinase. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1537-1545.
- Lim VS, Kopple JD. Protein metabolism in patients with chronic renal failure: Role of uremia and dialysis. *Kidney Int* 2000;58:1-10.
- Mitch WE. Malnutrition: A frequent misdiagnosis for hemodialysis patients. *J Clin Invest* 2002;110:437-439.
- Mitch WE, Bailey JL, Wang X, et al. Evaluation of signals activating ubiquitin-proteasome proteolysis in a model of muscle wasting. *Am J Physiol* 1999;276:1132-1138.
- Pupim LB, Flakoll PJ, Brouillette JR, et al. Intradialytic parenteral nutrition improves protein and energy homeostasis in chronic hemodialysis patients. *J Clin Invest* 2002;110:483-492.

Anémie po transplantaci ledviny: je čas ji léčit

Augustine JJ, Hricik, DE. Anemia after kidney transplantation: time of action. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2962-2963.

Zlepšené výsledky z hlediska časného rozvoje funkce transplantované ledviny by mohly paradoxně vést až k poklesu zájmu o dlouhodobé komplikace, související především s akcelerací rozvoje kardiovaskulárních komplikací – nejčastější příčiny úmrtí v dlouhodobém horizontu po úspěšné transplantaci. Jednou z těchto komplikací je i potransplantační renální anémie (PTA) (Mix et al., 2003; Vanrenterghem et al., 2003; Hricik et al., 2003). V běžné populaci vede chronická anémie k hypertrofií levé komory srdeční, což je dobře známý rizikový faktor kardiovaskulární mortality (Elhendy A et al., 2003; Al-Ahmad et al., 2001). I když se nabízí stejná analogie u nemocných po transplantaci, dosud chybějí větší studie, které by tento fakt též potvrdily. Současné studie u nemocných po transplantaci ledviny ukazují, že tzv. pozdní PTA (tj. anémie vyskytující se 12 a více měsíců po transplantaci) je přítomna s prevalencí 20-57 %. Hlavní příčinou zde představuje zřejmě snížená funkce transplantované ledviny. Již samotné snížení renální funkce je spojeno s kardiovaskulárními komplikacemi, proto je obtížné prokazovat izolovaný efekt anémie nezávisle na snížení renální funkce. Transplantovaní nemocní se však významně liší od nemocných netransplantovaných se souměřitelně sníženou renální funkcí, a to v dlouhodobém uží-

vání imunosupresivních léků, které mohou samy o sobě vyvolat či ovlivnit stupeň anémie. Značný rozptyl výskytu hodnot PTA významně závisí na podávání antiproliferačních imunosupresiv (jako jsou azathioprin, mykofenolát mofetil a sirolimus), které mohou v různém stupni inhibovat erytropoézu (Augustine et al., 2004). Dalšími faktory podílejícími se na rozvoji potransplantační renální anémie jsou vyšší věk, ženské pohlaví, věk dárce a příjemce, významně se podílí i podávání inhibitorů ACE či blokátorů AT_1 receptorů pro angiotensin II (Gupta, 2000). K pochopení patofyziologického mechanismu vzniku a rozvoje kardiovaskulárních komplikací po transplantaci ledviny je významné to, že i další imunosupresiva (kalcineurinové inhibitory) mohou přímo ovlivnit renální funkci či druhotně ovlivnit rizikové faktory, jako jsou hypertenze, hyperlipidémie či intolerance glukózy (kortikoidy, event. i kalcineurinové inhibitory).

V recentní studii zachytil Imoagene-Oyedeyi et al. (2006) výskyt potransplantační renální anémie na transplantačním oddělení univerzitního centra ve Filadelfii. Prevalence PTA činila v období 12 a více měsíců po transplantaci ledviny 20,3 %. Z antiproliferačních léků užívali všichni nemocní mykofenolát mofetil. Ve studii nebyl jednoznačně potvrzen vztah PTA k podávání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů AT_1 pro angiotensin II a ostatních rizikových faktorů anémie (pohlaví, věk příjemce a dárce) popsany v předchozích studiích. Byl však prokázán jednoznačný vztah mezi PTA a kardiovaskulární mortalitou. Anémie měla vliv i na celkovou mortalitu a byla překvapivě nezávislá na stupni snížené renální funkce.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Uvedená studie upozorňuje na významný faktor, kterému dosud není věnována u nemocných po transplantaci ledviny adekvátní pozornost, a to na tzv. potransplantační anémii. Anémie je běžným nálezem u nemocných bezprostředně po transplantaci a její stupeň je na jedné straně výsledkem úbytku erytrocytů u nemocných s chronickým selháním ledvin v dialyzačním léčení, a na druhé straně korekce rekombinantním erytropoetinem a preparáty železa. Renální anémie se při rozvoji funkce transplantované ledviny a adekvátním příjmu železa u nekomplikované nebo nemocného upravuje většinou do tří měsíců. Přetrvávající časná potransplantační anémie může signalizovat infekční proces bakteriální či virové etiologie, netoleranci imunosuprese či deficit v tvorbě erytrocytů (poškození kostní dřeně, nedostatek železa či poruchu jeho transportu a malnutrice). Pochopitelně se může jednat i o anémii poztrátovou, nejčastěji při krvácení do okolí štěpu, GIT či močových cest. Komentovaný článek však zaměřuje pozornost na tzv. pozdní formu renální anémie v období od 12 měsíců po transplantaci. S rozvojem transplantačního programu v ČR a rostoucím počtem transplantovaných nemocných roste i absolutní počet nemocných s potransplantační anémií. V dřívější době hrálo velmi významnou roli podávání kombinace imunosupresivní léčby užívající azathioprin (Imuran). Časté případy těžké anémie, ale i leukopenie a trombocytopenie, se vyskytovaly u nemocných, jimž byla plná dávka azathioprinu (100–200 mg) doplněna pro současnou přítomnou hyperurikémii antimetabolitem alopurinolem (Milurit v dávce 100 mg). K zabránění tohoto nepříznivého účinku byla při významné hyperurikémii (500 $\mu\text{mol/l}$) a podání alopurinolu nutná redukce dávky azathioprinu na 25 %. Mykofenolát mofetil sice tyto nepříznivé účinky nemá, nicméně studie Imoagene-Oyedey (2006) upozorňuje na zvýšené riziko u nemocných léčených MMF de novo a při vyšších dávkách tohoto léku. Dosud nezdopovězenou otázkou je, zda rozvoj anémie mohou významně ovlivnit také přidružené metabolické poruchy, jako je diabetes mellitus či viscerální obezita. Je nepochybné, že nevyrovnaný diabetes s hyperglykemiemi a metabolickou acidózou takovýto nepřímý vliv má. Centrální obezita je po transplantaci spojena se zvýšenými hodnotami adipokínů, CRP, IL-6 a TGF- β a mohla by touto cestou anémii ovlivňovat. Častější však bude zřejmě vliv poruchy resorpce železa, jeho transportu či protei-

nové malnutrice při protrahovaných bakteriálních, mykotických a virových infekcích. Pochopitelně, velmi významné je z tohoto aspektu i monitorace imunosuprese a její časná změna při netoleranci dané dávky či imunosupresivního schématu. Je zřejmé, že rozvoj kardiovaskulárních komplikací je přímo spojen s hypertrofií levé komory srdeční, rozvojem celkové endoteliální dysfunkce, a tedy se stupněm pozdní potransplantační renální anémie.

Literatura

- Al-Ahmad A, Rand WM, Manjunath G, et al. Reduced kidney function and anemia as risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:955–962.
- Augustine JJ, Knauss TC, Schulek JA, et al. Comparative effects of sirolimus and mycophenolate mofetil on erythropoiesis in kidney transplant patients. *Am J Transplant* 2004;4:2001–2006.
- Elhendy A, Modesto KM, Mahoney DW, et al. Prediction of mortality in patients with left ventricular hypertrophy by clinical, exercise stress, and echocardiographic data. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:129–135.
- Gupta M, Miller BA, Ahsan N, et al. Expression of angiotensin II type I receptor on erythroid progenitors of patients with posttransplant erythrocytosis. *Transplantation* 2000;70:1188–1194.
- Hricik DE. Anemia after kidney transplantation: Is the incidence increasing? *Am J Transplant* 2003;3:771–772.
- Imoagene-Oyedeyi AE, Rosas SE, Doyle AM, et al. Posttransplantation anemia at 12 months in kidney transplant recipients treated with mycophenolate mofetil: Risk factors and implications for mortality. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:3240–3247.
- Mix TC, Kazmi W, Khan S, et al. Anemia: A continuing problem following kidney transplantation. *Am J Transplant* 2003;3:1426–1433.
- Vanrenterghem Y, Ponticelli C, Morales JM, et al. Prevalence and management of anemia in renal transplant recipients: A European survey. *Am J Transplant* 2003;3:835–845.

Snižují inhibitory ACE riziko kardiovaskulárních příhod u dialyzovaných pacientů s hypertrofií levé komory?

Zannad F, Kessler M, Lebert P, et al. Prevention of cardiovascular events in end-stage renal disease: Results of a randomized trial of fosinopril and implications for future studies. *Kidney Int* 2006;70:1318–1324.

Přestože je kardiovaskulární mortalita hlavní příčinou vysoké mortality dialyzovaných pacientů, jsou prospektivní randomizované kontrolované studie zaměřené na její ovlivnění vzácné. Pacienti s pokročilým selháním ledvin včetně dialyzovaných pacientů byli vyřazeni z velkých primárně i sekundárně preventivních kardiologických studií a jedinou zatím ukončenou velkou studií zaměřenou cíleně na dialyzační populaci je nedávno publikovaná studie 4D (Wanner et al., 2005), která neprokázala příznivý vliv léčby atorvastatinem na kardiovaskulární mortalitu a morbiditu.

Cílem studie FOSIDIAL (Fosinopril in Dialysis Study) bylo zhodnotit bezpečnost a účinnost léčby inhibitorem ACE fosinoprilem na kardiovaskulární mortalitu a morbiditu u dialyzovaných pacientů s hypertrofií levé komory. Do studie byli zařazeni muži a postmenopauzální ženy ve věku 50–80 let, léčení hemodialýzou třikrát týdně alespoň šest měsíců, s hypertrofií levé komory definovanou jako index hmotnosti levé komory $> 130 \text{ g/m}^2$ u mužů a $> 100 \text{ g/m}^2$ u žen. Hlavními vylučovacími kritérii bylo aktuální užívání inhibitorů ACE, hyperkalémie ($> 6 \text{ mmol/l}$) nebo alergie na inhibitory ACE.

Po dvou týdnech (run-in period) léčby fosinoprilem v dávce 5 mg denně byli ze studie vyřazeni pacienti se symptomatickou hypotenzí nebo systolickým krevním tlakem nižším než 95 mm Hg. Ostatní pacienti byli poté randomizováni k 24měsíční léčbě fosinoprilem nebo placebem. Během 3–6týdenního titračního období byla dávka fosinoprilu v týdenních intervalech postupně zvyšována o 5 mg, až bylo dosaženo cílové dávky 20 mg denně. Bylo dovoleno užívat i jiná antihypertenziva s výjimkou inhibitorů ACE a antagonistů angiotensinu.

Primárním sledovaným parametrem byl výskyt kardiovaskulárních příhod definovaný jako kompozit kardiovaskulární smrti,

nefatálního infarktu myokardu, nestabilní anginy pectoris, cévní mozkové příhody, revaskularizace – perkutánní koronární intervence nebo aortokoronárního bypassu, hospitalizace pro srdeční selhání a úspěšně resuscitované srdeční zástavy. Sekundárními sledovanými parametry byly mj. změny v systolickém a diastolickém krevním tlaku a individuální komponenty kompozitního primárního sledovaného parametru.

Do studie bylo zařazeno celkem 417 pacientů ve 47 centrech, 397 pacientů bylo randomizováno (201 k placebu a 196 k fosinoprilu). Ze studie vypadlo 15 pacientů v důsledku transplantace ledvin, další dva pacienti byli ze sledování vyloučeni pro porušení protokolu, nakonec tedy bylo hodnoceno 380 pacientů. Vstupní parametry v obou skupinách byly sice podobné, ale pacienti randomizovaní k léčbě fosinoprilem měli významně vyšší index hmotnosti levé komory (179 vs. 169 g/m², $p = 0,001$) a trend k častějšímu výskytu diabetu (významně častěji užívali perorální antidiabetika), hyperlipidémie, ischemické choroby srdeční i dolních končetin, cévní mozkové příhody a předchozí transplantace ledvin. Pacienti randomizovaní k fosinoprilu byli také v době vstupu do studie déle léčeni náhradou funkce ledvin (5,3 vs. 4,4 roky, $p = 0,04$), naproti tomu pacienti randomizovaní k placebu měli významně vyšší BMI (27 vs. 26, $p = 0,02$).

Primární sledovaný parametr se vyskytl během dvou let pozorování u 32,7 % pacientů. Pomocí Coxova modelu proporcionálního rizika bylo možno ukázat, že významnými a nezávislými prediktory výskytu kardiovaskulárních příhod byly hmotnost levé komory, věk, diabetes mellitus, anamnéza ICHS, cévní mozkové příhody i ischemické choroby dolních končetin. Pacienti léčení fosinoprilem měli po korekci na tyto proměnné statisticky nevýznamný trend k nižšímu výskytu kardiovaskulárních příhod (relativní riziko 0,79, interval spolehlivosti 0,59–1,1; $p = 0,099$). Krevní tlak se u pacientů léčených fosinoprilem a placebem významně nelišil (byl ale přítomný trend k nižšímu systolickému tlaku u pacientů na fosinoprilu). Po rozdělení pacientů na vstupně normotenzní a hypertenzní bylo ale možno prokázat u vstupně hypertenzních pacientů statisticky významně větší vliv fosinoprilu na krevní tlak ve srovnání s placebem.

Po podání testovací dávky fosinoprilu mělo šest pacientů symptomatickou hypotenzi a nebylo randomizováno do studie. Pacienti léčení fosinoprilem měli statisticky významně častěji gastrointestinální nežádoucí účinky (17,5 vs. 9,5 %). Výskyt ostatních nežádoucích účinků se mezi pacienty na fosinoprilu a placebu významně nelišil. Vstupní sérové koncentrace kalia byly na začátku studie $4,9 \pm 0,8$ mmol/l) a během sledování významně nestoupily, nebyly zaznamenány ani významné rozdíly v kalémii mezi pacienty léčenými fosinoprilem a placebem.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, CSc.

U pacientů léčených fosinoprilem byl tedy po korekci na známé rizikové faktory zaznamenán trend k nižšímu výskytu kardiovaskulárních příhod. Srovnání dat před korekcí nemělo smysl vzhledem k významným rozdílům v bazálních parametrech mezi pacienty randomizovanými k fosinoprilu a placebu. Vzhledem k nižšímu než předpokládanému výskytu kardiovaskulárních příhod, neměla studie FOSIDIAL dostatečnou statistickou sílu, k průkazu příznivého efektu by tedy byla nutná studie většího rozsahu.

Informace o vlivu léčby inhibitory ACE na kardiovaskulární prognózu dialyzovaných pacientů chybějí. Pacienti se sníženou renální funkcí byli vyřazeni z velkých kardiovaskulárních studií s inhibitory ACE. Ve studiích HOPE, TRACE, SAVE a EUROPA byla vylučovací kritériem sérová koncentrace kreatininu vyšší než 200, 221, resp. 150 mmol/l. Nicméně např. sekundární analýza studie HOPE ukázala, že pacienti se zvýšenou sérovou koncentrací kreatininu (980 pacientů s kreatininem > 124 μ mol/l) profitují z léčby inhibitory ACE

minimálně stejně jako pacienti s normální renální funkcí (Mann et al., 2001).

Vliv inhibitorů ACE na kardiovaskulární prognózu je možné u dialyzovaných pacientů posoudit jen na podkladě retrospektivních analýz. V malé studii (Efrati et al., 2002) mělo 60 dialyzovaných pacientů léčených inhibitory ACE významně nižší mortalitu než 66 dialyzovaných pacientů, jimž inhibitory ACE předepsány nebyly (relativní riziko 0,48; $p = 0,002$). Jiná retrospektivní studie z jednoho centra (McCullough et al., 2002) ukázala, že podskupina 386 dialyzovaných pacientů, přijatých na koronární jednotku pro srdeční selhání nebo akutní koronární příhodu, léčených inhibitory ACE, měla o 37 % nižší mortalitu než pacienti, kteří v posledních třech letech před přijetím na koronární jednotku inhibitory ACE neužívali. Největší retrospektivní analýza (Berger et al., 2003) identifikovala v rámci Cooperative Cardiovascular Project mezi 146 765 pacienty staršími 65 let s akutním infarktem myokardu 1 025 chronicky hemodialyzovaných pacientů. Inhibitory ACE byly v této skupině podávány významně méně často než u nedialyzovaných pacientů (27,6 vs. 37,2 %, $p < 0,001$). Dialyzovaní pacienti užívající inhibitory ACE měli ve srovnání s dialyzovanými pacienty, kteří inhibitory ACE neužívali významně nižší 30denní mortalitu (17,3 vs. 33,4 %; $p < 0,001$, relativní riziko 0,58).

Ačkoli citované retrospektivní analýzy ukazují na možný příznivý účinek inhibitorů ACE i u hemodialyzovaných pacientů, pro potvrzení jsou nutné prospektivní randomizované kontrolované studie dostatečného rozsahu. FOSIDIAL je první (bohužel nedostatečně velký) pokus o podobnou studii. Studie ukázala, že podávání inhibitorů ACE dialyzovaným pacientům je velmi dobře tolerováno a spojeno s minimálním rizikem hyperkalémie. Na základě výskytu kardiovaskulárních příhod ve studii FOSIDIAL bylo možno vypočítat, že pro dosažení 90% statistické síly k detekci 33% snížení výskytu kardiovaskulárních příhod ve větvi léčené inhibitorem ACE by bylo třeba zařadit do studie celkem cca 1 000 pacientů. Vzhledem k trendu příznivého účinku fosinoprilu a omezeným možnostem ovlivnit v této vysoce rizikové skupině kardiovaskulární mortalitu jsou určité další prospektivní randomizované kontrolované studie s inhibitory ACE u dialyzovaných pacientů velmi potřebné.

Literatura

- Berger AK, Duval S, Krumholz HM. Aspirin, beta-blocker, and angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with end-stage renal disease and an acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:201–208.
- Efrati S, Zaidenstein R, Dishy V, et al. ACE inhibitors and survival of hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002;40:1023–1029.
- Mann JF, Gerstein HC, et al. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med* 2001;134:629–636.
- McCullough PA, Sandberg KR, Yee J, et al. Mortality benefit of hemodialysis patients. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2002;3:188–191.
- Wanner C, Krane V, Marz W, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005;353:238–248.

Normalizace hemoglobinu nesnižuje u pacientů s chronickým onemocněním ledvin kardiovaskulární morbiditu a mortalitu

Druke TB, Locatelli F, Clyne N, et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006;355:2071–2084.

Singh AK, Szczech L, Tang KL, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006;355:2085–2098.

Progrese chronické renální insuficience je spojena s rozvojem anémie z nedostatku erythropoetinu. Léčba rekombinantním erythropoetinem zvyšuje kvalitu života pacientů s renální anémií. Retrospektivní analýzy ukázaly u dialyzovaných pacientů souvislost anémie s mortalitou a malé intervenční studie naznačily

možnost, že by léčba anémie mohla snížit riziko vývoje nebo progresu hypertrofie levé komory srdeční a event. i snížit kardiovaskulární mortalitu dialyzovaných pacientů. Normalizace hematokritu u dialyzovaných pacientů se srdečním onemocněním ale kardiovaskulární mortalitu a morbiditu nesnížila (Besarab et al., 1998).

Východiskem obou studií publikovaných ve stejném listopadovém čísle *New England Journal of Medicine* byl předpoklad, že časná léčba anémie rekombinantním erythropoetinem může mít na rozvoj kardiovaskulárních komplikací lepší účinek než pozdní léčba již rozvinutých a pravděpodobně ireverzibilních komplikací.

Do studie CHOIR (Correction of Hemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency, Singh et al., 2006) bylo zařazeno celkem 1 432 pacientů starších 18 let s chronickým onemocněním ledvin a glomerulární filtrací vypočtenou dle studie MDRD v rozmezí 15–50 ml/min (stadium CKD III–IV) a koncentrací hemoglobinu < 110 g/l ze 130 center v USA. Pacienti byli původně randomizováni podle vysoké (130–135 g/l), nebo nízké (105–110 g/l) cílové koncentrace hemoglobinu; v roce 2003 byla cílová hodnota hemoglobinu změněna na 135, resp. 113 g/l. Epoetin α byl podáván subkutánně jednou týdně, u pacientů se stabilním hemoglobinem byl interval podávání prodloužen na dva týdny. Primárním sledovaným parametrem byl čas do dosažení jednoho z následujících sledovaných parametrů: smrti, infarktu myokardu, hospitalizace pro srdeční selhání (nebylo započteno převodnění vyžadující dialyzační léčbu) nebo cévní mozkové příhody. Dalšími sledovanými parametry byly čas do zahájení náhrady funkce ledvin, hospitalizace pro kardiovaskulární nebo jakékoli onemocnění a kvalita života. Studie byla předčasně ukončena v květnu 2005, protože již nebylo pravděpodobné, že by mohl být prokázán příznivý efekt dosažení vyšší koncentrace hemoglobinu na sledované parametry. Střední doba sledování všech pacientů byla 16 měsíců. Mezi pacienty randomizovanými k vyšší a nižší koncentraci hemoglobinu nebyly významné rozdíly s výjimkou častější anamnézy hypertenze a aortokoronárního bypassu u pacientů randomizovaných k vyššímu hemoglobinu. Systolický krevní tlak se v průběhu studie v obou větvích nelišil, diastolický krevní tlak byl u pacientů s vyšším cílovým hemoglobinem mírně, ale statisticky významně vyšší (rozdíl byl na konci studie 0,9 mm Hg). V průběhu studie stoupla koncentrace hemoglobinu o 25 g/l ve skupině s vysokým cílovým hemoglobinem a o 12 g/l ve skupině s nízkým cílovým hemoglobinem. Týdenní dávka epoetinu α byla ve skupině s vyšším cílovým hemoglobinem 11 215 jednotek a u pacientů s nízkým cílovým hemoglobinem 6 276 jednotek.

Primární sledovaný parametr se vyskytl u 17,5 % pacientů s vysokým cílovým hemoglobinem a u 13,5 % pacientů s nízkým cílovým hemoglobinem ($p = 0,03$; relativní riziko 1,34). Rozdíly mezi oběma skupinami v jednotlivých komponentách složeného primárního sledovaného parametru nebyly statisticky významné, ale u pacientů s vysokým cílovým hemoglobinem byl patrný trend k vyšší mortalitě i k častějším hospitalizacím pro srdeční selhání. Mezi oběma skupinami nebyl významný rozdíl v procentu pacientů, u nichž bylo nutno zahájit náhradu funkce ledvin. Při hodnocení kvality života rovněž nebyly mezi oběma skupinami statisticky významné rozdíly; rozdíly nebyly ani ve výskytu závažných nežádoucích účinků, s výjimkou srdečního selhání, které se vyskytlo častěji u pacientů s vyšším cílovým hemoglobinem (11,2 vs. 7,4 %; $p = 0,02$).

V evropské studii CREATE (Cardiovascular Risk Reduction by Early Anemia Treatment with Epoetin Beta, Druke et al., 2006) bylo 603 pacientů starších než 18 let s glomerulární filtrací 15–35 ml/min/1,73 m² (kalkulovanou dle Cockcrofta a Gaulta), s krevním tlakem nižším než 170/95 mm Hg a mírnou až střední anémií (hodnota hemoglobinu 110–125 g/l) randomizováno k cílovému hemoglobinu v normálním rozmezí (130–150 g/l) nebo subnormálním rozmezí (105–115 g/l). Podávání epoetinu β sub-

kutánně bylo ve skupině s vysokým cílovým hemoglobinem zahájeno ihned po randomizaci, ve skupině s nízkým cílovým hemoglobinem jen při poklesu hemoglobinu pod 105 g/l. Zatímco ve skupině s vysokým cílovým hemoglobinem bylo epoetinem β léčeno 98 % pacientů, ve skupině s nízkým cílovým hemoglobinem to bylo na začátku studie 32 % a na konci studie 76 % pacientů. Primárním sledovaným parametrem byl čas do dosažení jedné z osmi kardiovaskulárních událostí (náhlé smrti, infarktu myokardu, akutního srdečního selhání, cévní mozkové příhody, transitorní ischemické ataky, anginy pectoris vyžadující hospitalizaci, komplikace ischemické choroby dolních končetin – amputace nebo nekrózy, nebo srdeční arytmie vyžadující hospitalizaci), sekundárními sledovanými parametry byly index hmotnosti levé komory, kvalita života a progres chronické renální insuficience.

Během tříletého sledování nebyla pravděpodobnost výskytu první kardiovaskulární události významně ovlivněna (přes určitý trend k vyššímu počtu událostí ve skupině s vyšším cílovým hemoglobinem), rychlost poklesu glomerulární filtrace byla rovněž v obou skupinách stejná, ale dialýza byla zahájena u většího počtu pacientů s vyšším cílovým hemoglobinem (127 vs. 111 pacientů; $p = 0,03$). Systolický i diastolický krevní tlak byl v obou skupinách srovnatelný. Index hmotnosti levé komory se v průběhu sledování ani v jedné skupině významně nezměnil a zůstal v obou skupinách stejný. Pacienti s vyšším cílovým hemoglobinem měli ve srovnání s pacienty s nižším cílovým hemoglobinem lepší kvalitu života dle dotazníku SF-36 (celkově i ve fyzických a mentálních parametrech). Obě skupiny se nelišily výskytem všech nežádoucích účinků, ale hypertenze (definovaná jako systolický krevní tlak > 160 mm Hg) a bolesti hlavy se vyskytovaly častěji u pacientů s vyšším cílovým hemoglobinem.

Sekundární analýza ukázala, že statisticky nevýznamný trend k vyšší kardiovaskulární mortalitě a morbiditě u pacientů s vyšším cílovým hemoglobinem byl způsoben vyšším výskytem kardiovaskulárních příhod (24 vs. 8 %) u pacientů již dialyzovaných, u dosud nedialyzovaných pacientů s vyšším cílovým hemoglobinem byl počet kardiovaskulárních příhod ve srovnání s pacienty s nižším cílovým hemoglobinem nižší (24 vs. 39 %).

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, CSc.

Studie CHOIR ani studie CREATE tedy neprokázaly u dosud nedialyzovaných pacientů s chronickou renální insuficiencí příznivý efekt na kardiovaskulární morbiditu/mortalitu ani na rychlost progresu chronické renální insuficience.

Dosažení vyšších koncentrací hemoglobinu může být sice bezpečné a může mít příznivý vliv na kvalitu života dialyzovaných i ještě nedialyzovaných pacientů s chronickým onemocněním ledvin (Furuland et al., 2003), žádná z předchozích randomizovaných kontrolovaných studií s časným podáváním erythropoetinu nebo s vyššími cílovými hodnotami erythropoetinu ale také nepotvrdila příznivý vliv této léčby na kardiovaskulární mortalitu a morbiditu.

V kanadské studii (Levin et al., 2005) nesnížilo u dosud nedialyzovaných pacientů s chronickou renální insuficiencí časné podávání erythropoetinu s vyšší cílovou koncentrací hemoglobinu riziko vývoje či progresu hypertrofie levé komory srdeční. Progrese hypertrofie levé komory srdeční je zřejmě u predialyzovaných pacientů více než na stupni anémie závislá na kontrole krevního tlaku a extracelulárního volumu (McMahon et al., 2004). Dosažení vyšší cílové koncentrace hemoglobinu nesnížilo u pacientů zabývajících dialyzační léčbu riziko progresu hypertrofie či dilatace levé komory srdeční (Parfrey et al., 2005).

Některé menší studie (např. Gowda et al., 2004) naznačovaly možnost zpomalení progresu chronické renální insuficience u pacientů, kteří jsou časně léčeni hemoglobinem, studie CHOIR ale tato pozorování nepotvrdila, ve studii CREATE bylo dokonce u pacientů s vyšším cílovým hemoglobinem riziko progresu vyšší (ale kritéria pro zahájení

dialýzy nebyla ve studii definována), a to přesto, že krevní tlak byl u pacientů s vyšším i nižším cílovým hemoglobinem srovnatelný.

Přestože byla v americké studii CHOIR vyšší cílová hodnota hemoglobinu 135 g/l, průměrná dosažená hodnota byla u pacientů s vyšším cílovým hemoglobinem pouze 126 g/l. Je tedy možné, že i koncentrace hemoglobinu nižší než 130 g/l mohou být u predialyzovaných pacientů spojeny s vyšším kardiovaskulárním rizikem a ve světle této studie by dle jejích autorů měla být přehodnocena současná doporučení K/DOQI pro léčbu anémie (2006), dle nichž má být cílová hodnota hemoglobinu 110–130 g/l. Autoři studie CHOIR sami navrhuji cílový hemoglobin v rozmezí 110–120 g/l, protože vyšší cílové koncentrace mohou zvyšovat kardiovaskulární riziko, a přitom nezvyšují kvalitu života a jsou spojeny s vyššími náklady na léčbu.

V evropské studii CREATE nebylo u pacientů s vyšším cílovým hemoglobinem na rozdíl od americké studie CHOIR kardiovaskulární riziko statisticky významně zvýšeno (dle sekundární analýzy bylo dokonce u dosud nedialyzovaných pacientů s vyšším cílovým hemoglobinem nižší), a to přesto, že u pacientů bylo dosaženo vyšší cílové hodnoty hemoglobinu než ve studii CHOIR (135 vs. 126 g/l). Ve studii CREATE bylo také na rozdíl od studie CHOIR pozorováno zvýšení kvality života u pacientů s vyšším cílovým hemoglobinem. Mezi pacienty zařazenými do obou studií ale byly výrazné rozdíly. Ve studii CHOIR bylo jen 62 % pacientů bělošského původu, ve srovnání se studií CREATE měli pacienti ve studii CHOIR třikrát vyšší roční výskyt kardiovaskulárních příhod, dostávali dvakrát vyšší dávky rekombinovaného erythropoetinu a dosažený hemoglobin ve většině s nižším cílovým hemoglobinem byl nižší. Pacienti zařazení do studie CHOIR měli tedy zřejmě vyšší kardiovaskulární riziko. Výskyt kardiovaskulárních příhod ve studii CREATE byl výrazně nižší, než se očekávalo (6 vs. 15 % ročně, do studie byli zřejmě jednotlivými centry zařazováni spíše pacienti s nižším kardiovaskulárním rizikem, péče o pacienty zařazené do studie byla zřejmě nadstandardně dobrá, např. ve srovnání s běžnou predializační populací byla většina pacientů léčena inhibitory ACE a antagonisty angiotensinu). Srovnání výsledků studií CHOIR a CREATE tedy potvrzuje, že normalizace hemoglobinu může být nebezpečná zejména u pacientů se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem.

Vyšší koncentrace hemoglobinu by měly teoreticky u pacientů s chronickým onemocněním ledvin snížit tkáňovou hypoxii a oxidační stres (s potenciálním účinkem na progresi chronické renální insuficience), a zabránit tak rozvoji hyperkinetické cirkulace a excentrické hypertrofie levé komory srdeční. Proč tedy nesnižuje normalizace hemoglobinu ani kardiovaskulární morbiditu/mortalitu, ani nezpomaluje progresi chronické renální insuficience, ani nevede k regresi hypertrofie levé komory srdeční? V úvahu připadají hemodynamické (tkáňová vazokonstrikce, hypertenze) a reologické (vyšší viskozita krve, vyšší riziko trombózy) důvody, příčinou ale může být vyšší příjem železa spojený s léčbou rekombinantním erythropoetinem, zvyšující oxidační stres (Remuzzi, Ingelfinger, 2006). Dieta s nízkým obsahem železa může snižovat progresi chronické renální insuficience (Facchini, Saylor, 2003) a u diabetiků byla spojena s nižší koronární mortalitou (Key et al., 1999).

Na základě výsledků studií CHOIR a CREATE tedy nelze u dosud nedialyzovaných pacientů s chronickou renální insuficiencí normalizaci hemoglobinu doporučit a optimální cílovou hodnotu hemoglobinu pro tyto nemocné bude nutno teprve definovat, zatím lze zřejmě (alespoň pro evropskou populaci) akceptovat rozmezí 110–130 g/l doporučené K/DOQI (2006). Další informace o přínosu, event. rizicích normalizace hemoglobinu u pacientů s chronickým selháním ledvin jistě přinesou výsledky dalších velkých randomizovaných kontrolovaných studií, např. studie TREAT (Mix et al., 2005).

Literatura

Besarab A, Bolton WK, Browne JK, et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. N Engl J Med 1998;339:584–590.
Facchini FS, Saylor KL. A low-iron-available, polyphenol-enriched, carbohydrate-restricted diet to slow progression of diabetic nephropathy. Diabetes 2003;52:1204–1209.

Furuland H, Linde T, Ahlmen J, et al. A randomized controlled trial of haemoglobin normalization with epoetin alfa in pre-dialysis and dialysis patients. Nephrol Dial Transplant 2003;18:353–361.

K/DOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 2006;47(Suppl 3):S11–S145.

Key TJ, Fraser GE, Thorogood M, et al. Mortality in vegetarians and nonvegetarians: detailed findings form a collaborative analysis of 5 prospective studies. Am J Clin Nutr 1999;70:Suppl 5:S16S–S24S.

Levin A, Djurdjev O, Thompson C, et al. Canadian randomized trial of hemoglobin maintenance to prevent or delay left ventricular mass growth in patients with CKD. Am J Kidney Dis 2005;46:799–811.

McMahon LP, Roger SD, Levin A, et al. Development, prevention, and potential reversal of left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease. J Am Soc Nephrol 2004;15:1640–1647.

Mix TC, Brenner RM, Cooper ME, et al. Rationale – Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy (TREAT): evolving the management of cardiovascular risk in patients with chronic kidney disease. Am Heart J 2005;149:408–413.

Parfrey PS, Foley RN, Wittreich BH, et al. Double-blind comparison of full and partial anemia correction in incident hemodialysis patients without symptomatic heart disease. J Am Soc Nephrol 2005;16:2180–2189.

Remuzzi G, Ingelfinger JR. Correction of anemia – payoffs and problems. N Engl J Med 2006;355:2144–2146.

Zkrácená indukce imunosuprese s ATG po transplantaci ledviny

Brennan DC, Daller JA, Lake KD, Cibrik D, Del Castillo D for the Thymoglobulin Induction Study Group. Rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab for induction in renal transplantation. N Engl J Med 2006;355:1967–77.

Akutní rejekce a opožděný rozvoj funkce štěpu představují A nejčastější krátkodobé komplikace po transplantaci ledviny, které ovlivňují dlouhodobé výsledky. Ledviny odebrané od dárců se smrtí mozku přitom vykazují častěji akutní rejekce i opožděný rozvoj funkce štěpu. Indukční imunosuprese představuje možnost, jak snížit výskyt těchto komplikací. V USA má indukční léčbu téměř 70 % nemocných po transplantaci ledviny. Jako indukční preparáty se nejčastěji používají králíčí antithymocytární globulin, antilymfocytární globulin a dále nedepleční monoklonální protilátky proti receptoru pro interleukin 2, basiliximab a daclizumab.

Králíčí antithymocytární globulin (r-ATG) býval v minulosti podáván jako indukční preparát v denních infuzích po dobu 7–14 dní. Pokud je tato léčba zahájena intraoperačně, je spojena se signifikantním snížením výskytu akutních rejekcí a opožděného rozvoje funkce štěpu. Přitom jak dlouhodobé, tak i krátkodobé podávání mají podobné výsledky. Basiliximab je obvykle podáván ve dvou dávkách, intraoperačně a 4. pooperační den. Cílem této komentované studie bylo porovnat účinnost dvou indukčních režimů založených na krátkodobém podávání r-ATG a basiliximabu.

Šlo se o prospektivní, randomizovanou, mezinárodní studii s cílem porovnat bezpečnost a účinnost těchto dvou preparátů u nemocných s vysokým rizikem akutní rejekce nebo opožděného rozvoje funkce transplantované ledviny odebrané od dárců se smrtí mozku. R-ATG byl aplikován v dávkách 1,5 mg/kg s tím, že první dávka byla podána při operaci před reperfuzí, další dávky byly podávány denně do čtvrtého dne s tím, že celková dávka byla 7,5 mg/kg. Dávka byla snížena na polovinu, pokud se objevila trombocytopenie < 80 000/ml, anebo celkový počet neutrofilů byl < 3 000/ml. Pokud tyto počty klesly pod 50 000, resp. 1 500, byla léčba r-ATG zastavena. Basiliximab byl podáván ve standardní dávce 20 mg při transplantaci před reperfuzí a druhá dávka byla podána čtvrtý den po transplantaci.

Obě skupiny byly léčeny udržovací imunosupresí založenou na cyklosporinu A (CsA), mykofenolát mofetilu (MMF) a prednisonu. CsA byl podán tehdy, pokud byla zaznamenána produkce moči > 1,5 l/d po dva dny, anebo pokud klesla sérová koncentrace kreatininu pod 265 μmol/l po dvou dnech, anebo pokud klesl sérový kreatinin pod 50 % výchozích hodnot před transplantací. Každopádně ale byl CsA aplikován po čtvrtém pooperačním dnu, protože cílové koncentrace cyklosporinu (rozdílné podle praxe

jednotlivých center) musely být dosaženy do 10. pooperačního dne. Léčba s MMF ($2 \times 1\,000$ mg) byla zahájena již před transplantací a pokračovala bezprostředně poté, co to dovolil stav nemocného. Léčba s MMF byla zastavena, pokud počet neutrofilů klesl pod $3\,500/\text{ml}$. Methylprednisolon byl aplikován v dávce 7 mg/kg před podáním r-ATG anebo basiliximabu a po transplantaci dostávali pacienti steroidy podle místní praxe s tím, že šestý měsíc po transplantaci byla dávka prednisonu 5 mg/den .

Nemocní, kteří měli protilátky proti CMV nebo obdrželi ledvinu od dárce s protilátkami proti CMV, byli léčeni standardní profylaxí ganciclovirem (i.v. a následně p.o.) po dobu 90 dní.

Primárním sledovaným ukazatelem studie byl první výskyt akutní rejekce nebo opožděný rozvoj funkce štěpu, ztráta štěpu či úmrtí. Opožděný rozvoj funkce štěpu byl definován jako potřeba dialýzy během prvního týdne po transplantaci. Za pomalý rozvoj funkce štěpu byly označovány případy, kdy pátý den po transplantaci byla koncentrace kreatininu $> 3,0\text{ mg/dl}$ a dialýzy nebylo potřeba. Do studie bylo zařazeno 278 nemocných z USA a z Evropy, 141 obdrželo r-ATG a 137 basiliximab.

Po 12 měsících byl výskyt kombinace sledovaných ukazatelů v obou skupinách podobný. Ve skupině s indukcí r-ATG mělo o něco méně nemocných akutní rejekce ($15,6$ vs. $25,5\%$). Podobně se těžké rejekce vyžadující léčbu antithymocytárními globuliny vyskytly častěji ve skupině s basiliximabem ($1,4$ vs. $8,0\%$). Výskyt opožděného rozvoje funkce štěpu byl v obou skupinách podobný ($40,4$ vs. $44,5\%$), stejně jako pomalý rozvoj funkce štěpu ($23,4$ vs. $26,3\%$). Rovněž ztráty štěpů ($9,2$ vs. $10,2\%$) a úmrtí nemocných ($4,3$ vs. $4,4\%$) se vyskytly v obou skupinách podobně často. Nepřekvapuje, že se trombocytopenie a leukopenie vyskytly častěji ve skupině s r-ATG ($p < 0,001$). Po 14 dnech tyto rozdíly již ale nebyly pozorovány. Infekce se častěji vyskytly ve skupině s r-ATG ($85,8$ vs. $75,2\%$), především šlo o infekce močových cest. Výskyt CMV infekcí byl vyšší ve skupině s basiliximabem než s r-ATG. Malignity se během sledování vyskytly u pěti nemocných po léčbě r-ATG a jen v jednom případě po basiliximabu.

Autoři uzavírají, že použití r-ATG nemělo žádný vliv na riziko vzniku opožděného rozvoje funkce štěpu, ale signifikantně snížilo výskyt akutních rejekcí včetně těch závažných, vyžadujících léčbu antilymfocytárními preparáty.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

V transplantologii se nestává příliš často, aby byly výsledky klinických studií publikovány ve dvou nejvýznamnějších klinických časopisech – v New England Journal of Medicine nebo v Lancetu. Tato komentovaná studie vyšla v listopadovém čísle N Engl J Med, a proto je zařazena do aktuálního čísla naší Postgraduální nefrologie v rozsáhlejší verzi, než tomu bývá obvykle.

Tato studie se zabývala zkráceným podáním indukční imunosuprese králíciím antithymocytárním globulinem (Thymoglobulin®, Genzyme). Thymoglobulin je imunosupresivum, které obsahuje cytotoxické protilátky namířené proti antigenům exprimovaným na lidských lymfocytech T. Imunosupresivní účinky tohoto preparátu se vysvětlují odstraněním lymfocytů T z cirkulace a modulací aktivace těchto buněk zahrnující také tzv. homing lymfocytů do uzlin a vlastní cytotoxické schopnosti lymfocytů T.

V minulosti bývalo zvykem podávat indukční antilymfocytární imunosupresi až po operačním výkonu v průběhu tzv. nultého nebo

dokonce až prvního dne po transplantaci. Tento přístup je ale v současnosti opouštěn a ATG se podává již před reperfuzí při operaci. Existují pro to dobré důvody. Předně se ukázalo, že ischemicko/reperfúzní (I/R) poškození transplantované ledviny je do značné míry zprostředkováno lymfocyty T a jejich působky (Savranský et al., 2006). V experimentu proto blokáda funkce lymfocytů nebo přímo jejich deplece zabránila vážnějšímu I/R inzultu projevujícím se klinicky jako opožděný rozvoj funkce štěpu (Burne-Taney et al., 2005). Výskyt opožděného rozvoje funkce štěpu byl v obou ramenech komentované studie obdobný. Je tak jedno, zda je obsazen receptor pro interleukin 2 (anti-CD25), nebo zda jsou z oběhu eliminovány lymfocyty T.

Autoři pozorovali nižší výskyt akutních rejekcí ve skupině s indukcí s ATG. To ale není překvapivé. Autoři si pro svou studii vybrali nemocné s rizikem vzniku akutní tubulární nekrózy – více než polovina nemocných měla studenou ischemii delší než 24 hodin, frekvence panel reaktivních protilátek (PRA) byl v obou ramenech nízký ($6,3$ vs. $5,7\%$). Je ale známo, že sama akutní tubulární nekróza a smrt mozku dárce zvyšují riziko vzniku akutních rejekcí. Monoklonální protilátky proti receptoru pro interleukin 2 (anti-CD25 – basiliximab, daclizumab) se používají jako indukční imunosuprese u nemocných s běžným rizikem vzniku akutní rejekce, rozhodně se ale nehodí pro rizikové nemocné. Pro ně je vhodnější používat depleční preparáty, které z cirkulace odstraňují lymfocyty T přímo. Monoklonální protilátky anti-CD25 blokuji funkci lymfocytů T tím, že obsadí tento receptor, a lymfocyt tak není schopen klonální aktivace pod vlivem interleukinu 2.

V současné době je ve Spojených státech amerických trend používat indukční imunosupresi u většiny nemocných (Shapiro et al., 2005). U transplantací ledvin od žijících dárce se častěji používají monoklonální protilátky anti-CD25 a po transplantaci od zemřelých dárce zase ATG.

Týdenní nebo delší podávání ATG je problematické z jednoho důvodu. Často se totiž vyskytují nežádoucí účinky, které zabrání opětovnému podání, a často tak není podáno dostatečné množství tohoto preparátu. Zkrácené podání ATG se tak zdá být výhodné i z těchto důvodů. Je jistě otázkou, jak by studie dopadla, kdyby byli vybráni nemocní s vysokým imunologickým rizikem (s frekvencí PRA $> 50\%$) a ATG bylo podáváno kratší dobu.

Zajímavé je, že se cytomegalovirová nemoc vyskytla častěji ve skupině s basiliximabem, nehledě na profylaxi ganciclovirem. Vysvětlení může spočívat v tom, že právě tyto nemocní vyžadovali častěji podání ATG pro rezistentní nebo závažné akutní rejekce.

Tato studie prokázala, že zkrácené podávání je bezpečné a účinné (alespoň v rozsahu 12 měsíců) u nemocných po transplantaci kadaverózní ledviny s delším ischemickým časem. Bylo by jistě zajímavé vědět, zda by i jednorázové podání ATG na operačním sále bylo stejně účinné. Jak již bylo uvedeno, indukční imunosuprese se masivně používá v USA, v Evropě většina center používá ATG pouze v případě vyšší frekvence PRA ($> 30\text{--}50\%$). Jednou z možných komplikací této indukce je výskyt malignit, které představují závažný problém současné transplantologie. Je tak jistě zajímavé, jaký bude výskyt malignit v obou skupinách po delším časovém období. Každopádně je tato studie nejvýznamnější transplantologickou studií publikovanou v druhém pololetí letošního roku, tedy alespoň co se impact faktoru týče.

Literatura

- Burne-Taney MJ, Yokota-Ikeda N, Rabb H. Effects of combined T- and B-cell deficiency on murine ischemia reperfusion injury. Am J Transplant 2005;5:1186–1193.
- Savranský V, Molls RR, Burne-Taney M, et al. Role of the T-cell receptor in kidney ischemia-reperfusion injury. Kidney Int 2006;69:233–238.
- Shapiro R, Young JB, Milford EL, et al. Immunosuppression: evolution in practice and trends, 1993–2003. Am J Transplant 2005;5(4 Pt 2):874–886.

POSTGRADUÁLNÍ NEFROLOGIE

Ročník 4, 2006
Rejstřík věcný

Akutní selhání ledvin

- „Nízká dávka“ dopaminu zhoršuje renální perfuzi u nemocných s akutním selháním ledvin – Lauschke 36
- Přetrvávání kriticky nemocných s akutním renálním poškozením s ohledem na volbu dialyzační metody – Cho 84
- N-acetylcystein v prevenci akutního selhání ledvin při operačních výkonech – Macedo 57

Albuminurie

- Albuminurie může u normotenzních osob předcházet vývoji hypertenze – Brantsma 7
- Zvýšený význam močového albuminu v predikci (rozvoje) diabetické nefropatie – Caramori 24

Amyloidóza

- Současné terapeutické postupy u amyloidózy ledvin – R. Ryšavá 50

Anémie

- Anémie po transplantaci ledviny: je čas ji léčit – Augustine 87
- Normalizace hemoglobinu nesnižuje u pacientů s chronickým onemocněním ledvin kardiovaskulární morbiditu a mortalitu – Druke a Singh 89

Biopsie

- Postup při zpracování renálních biopsií – Amann 30
- Glomerulární objem u subklinických rejeckí – Ibernnon 62

Celiakie

- Představuje celiakie zvýšené riziko vzniku renálních onemocnění? – Ludvigsson 70

Dimethylarginin

- Asymetrický dimethylarginin jako cíl farmakoterapie – Beltowski 35
- Symetrický dimethylarginin jako endogenní marker renální funkce – Kielstein 76

Diabetes mellitus

- Inhibitory ACE a antagonisté angiotensinu jsou starším pacientům s diabetem podávány stále nedostatečně – Winklemayer 20
- Zvýšené riziko výskytu urátových konkrementů u nemocných s DM 2. typu – Daudon 54

Diabetická nefropatie

- Inhibitory ACE a antagonisté angiotensinu jsou starším pacientům s diabetem podávány stále nedostatečně – Winklemayer 20
- Zvýšený význam močového albuminu v predikci (rozvoje) diabetické nefropatie – Caramori 24

Genetika

- Dědičná onemocnění ledvin v éře molekulární biologie – M. Merta 82
- DNA polymorfismy u ledvinových onemocnění – Mondry 83

Glomerulární filtrace

- Je nutný 24hodinový sběr moči pro přesné stanovení proteinurie a glomerulární filtrace? – Schück 34
- Léčba IgA nefropatie – Barratt 37
- Stanovení kreatininu metodou ID-MS – Vickery 77

Glomerulonefritida

- Představuje celiakie zvýšené riziko vzniku renálních onemocnění? – Ludvigsson 70

- Kterí pacienti s idiopatickou membranózní nefropatií mohou být úspěšně léčeni rituximabem? – Ruggerenti 73

Hemodialyzační léčba

- Pokles mortality spojený s pomalejší ultrafiltrací při delší době hemodialyzační léčby – Saran 29
- Domácí hemodialýza – Macgregor 52
- Metabolismus svalových proteinů při dialýze – Bohé 58
- Je intervenční léčba ICHS u hemodialyzovaných nemocných spojena s lepší prognózou než medikamentózní? – Yasuda 71
- Minimálně invazivní metoda úpravy cévního zkratu spojeného se steal syndromem – Goel 77
- Přetrvávání kriticky nemocných s akutním renálním poškozením s ohledem na volbu dialyzační metody – Cho 84
- Ztráty svalové hmoty při selhání ledvin způsobené proteolýzou, nikoli malnutricí – Mitch 87

Hepatorenální syndrom

- Průběh hepatorenálního syndromu typu 1 po transplantaci jater – Marik 23

Hyperlipidémie

- Nové možnosti léčby hyperlipidemií u nemocných po transplantaci ledviny – Buchanan 18

Hyperoxalurie

- Kombinovaná transplantace jater a ledviny: léčba primární hyperoxalurie typu 1 – Nissel 63

Hypertenze

- Albuminurie může u normotenzních osob předcházet vývoji hypertenze – Brantsma 7
- Kombinovaná terapie arteriální hypertenze – Neutel 42
- Lze snížit riziko vývoje hypertenze léčbou prehypertenzních pacientů antagonisty angiotensinu? – Julius 47
- Kardioresenální účinek celecoxibu v porovnání s jinými nesteroidními antiflogistiky – Whelton 85

Hyponatrémie

- Těžká hyponatrémie u hospitalizovaných nemocných – Hoorn 10

Chronické onemocnění ledvin

- Světový den ledvin – World Kidney Day 2
- Pravastatin snižuje kardiovaskulární riziko u diabetiků s chronickým onemocněním ledvin a normální až středně sníženou funkcí ledvin – Tonelli 5
- Můžeme zastavit progresi chronického onemocnění ledvin inhibicí exprese genu pro TGF-β1? – Matsuda 6
- Ztráty svalové hmoty při selhání ledvin způsobené proteolýzou, nikoli malnutricí – Mitch 87

Chronické selhání ledvin

- Jaká je prognóza pacientů s těžkou chronickou renální insuficiencí? – Evans 22
- Bezpečnost gadolinia u nemocných s chronickou renální insuficiencí stupně 3 a 4 – Ergün 26
- Jaké jsou příčiny rozdílů v incidenci terminálního selhání ledvin v různých populacích? – ERSD Incidence Study Group 59
- Sérové koncentrace fetuinu-A nejsou u pacientů s chronickou renální insuficiencí sníženy – Ix 60

Může být zničení ledvinových kmenových buněk příčinou progresse chronické renální insuficience? – Sagrinati	74
Normalizace hemoglobinu nesnižuje u pacientů s chronickým onemocněním ledvin kardiovaskulární morbiditu a mortalitu – Druke a Singh	89
Imunosuprese	
Průjem u nemocných po transplantaci ledviny – Maes	19
Vysazení imunosupresivní terapie u nemocných s proliferativní lupusovou nefritidou – Moroni	38
Kombinace tacrolimu a sirolimu není pro dlouhodobou funkci transplantované ledviny výhodná – Gallon	41
Současné možnosti a úskalí imunosuprese po transplantaci ledviny – Viklický	66
Zkrácená indukce imunosuprese s ATG po transplantaci ledviny – Brennan	91
Inhibitory systému RAA	
Inhibitory ACE a antagonisté angiotensinu jsou starším pacientům s diabetem podávány stále nedostatečně – Winklemayer	20
Vysoká dávka antagonisty angiotensinu může být více renoprotektivní než standardní dávka – Aranda	46
Lze snížit riziko vývoje hypertenze léčbou prehypertenčních pacientů antagonisty angiotensinu? – Julius	47
Snižují inhibitory ACE riziko kardiovaskulárních příhod u dialyzovaných pacientů s hypertrofií levé komory? – Zannad	88
Infekce	
Hantavirové infekce – Muranyi	13
Infekční komplikace po transplantaci ledviny: epidemiologie a rizikové faktory – Alangaden	68
Intrarenální oxygenace	
Hodnocení intrarenální oxygenace v průběhu vodní diurézy prostřednictvím metody BOLD MRI – Tumkur	79
Kardiovaskulární riziko	
Pravastatin snižuje kardiovaskulární riziko u diabetiků s chronickým onemocněním ledvin a normální až středně sníženou funkcí ledvin – Tonelli	5
Sérové koncentrace fetuinu-A nejsou u pacientů s chronickou renální insuficiencí sníženy – Ix	60
Je intervenční léčba ICHS u hemodialyzovaných nemocných spojena s lepší prognózou než medikamentózní? – Yasuda	71
Kardiorenální účinek celecoxibu v porovnání s jinými nesteroidními antiflogistiky – Whelton	85
Snižují inhibitory ACE riziko kardiovaskulárních příhod u dialyzovaných pacientů s hypertrofií levé komory? – Zannad	88
Normalizace hemoglobinu nesnižuje u pacientů s chronickým onemocněním ledvin kardiovaskulární morbiditu a mortalitu – Druke a Singh	89
Kortikoidy	
Dexamethason a porušený transport nefrinu v důsledku stresu v endoplazmatickém retikulu – Fujii	27
Lupusová nefritida	
Vysazení imunosupresivní terapie u nemocných s proliferativní lupusovou nefritidou – Moroni	38
Nefrotický syndrom	
Dexamethason a porušený transport nefrinu v důsledku stresu v endoplazmatickém retikulu – Fujii	27
Obezita	
Obezita a transplantace ledviny – Gore	8
Peritoneální dialýza	
Role aquaporinu v peritoneální dialýze – Ni	44
Kvantitativní stanovení hustoty peritoneálních cév a vaskulopatií u peritoneálně dialyzovaných pacientů – Sherif	55
Perspektivy	
Progrese chronických nefropatií, co je nového? – Tesař	2
Je nutný 24hodinový sběr moči pro přesné stanovení proteinurie a glomerulární filtrace? – Schüick	34
Současné terapeutické postupy u amyloidózy ledvin – Ryšavá	50
Současné možnosti a úskalí imunosuprese po transplantaci ledviny – Viklický	66
Dědičná onemocnění ledvin v éře molekulární biologie – Merta	82
Progrese chronické renální insuficience	
Progrese chronických nefropatií, co je nového? – Tesař	2
Můžeme zastavit progresi chronického onemocnění ledvin inhibicí exprese genu pro TGF-β1? – Matsuda	6
Rejekce	
Další poznatky o humorálních rejekcích transplantované ledviny – Sun	40
Glomerulární objem u subklinických rejekcí – Ibernón	62
Renální perfuze	
„Nízká dávka“ dopaminu zhoršuje renální perfuzi u nemocných s akutním selháním ledvin – Lauschke	36
Transplantace ledvin	
Obezita a transplantace ledviny – Gore	8
Nové možnosti transplantace ledviny od žijících dárců? – Stegall	9
Nové možnosti léčby hyperlipidemií u nemocných po transplantaci ledviny – Buchanan	18
Průjem u nemocných po transplantaci ledviny – Maes	19
Průběh hepatorenálního syndromu typu 1 po transplantaci jater – Marik	23
Další poznatky o humorálních rejekcích transplantované ledviny – Sun	40
Kombinace tacrolimu a sirolimu není pro dlouhodobou funkci transplantované ledviny výhodná – Gallon	41
Současné možnosti a úskalí imunosuprese po transplantaci ledviny – Viklický	66
Infekční komplikace po transplantaci ledviny: epidemiologie a rizikové faktory – Alangaden	68
Anémie po transplantaci ledviny: je čas ji léčit – Augustine	87
Zkrácená indukce imunosuprese s ATG po transplantaci ledviny – Brennan	91
Transplantace ledviny a jater	
Kombinovaná transplantace jater a ledviny: léčba primární hyperoxalurie typu 1 – Nissel	63
Urolitiáza	
Zvýšené riziko výskytu urátových konkrementů u nemocných s DM 2. typu – Daudon	54
Zobrazovací metody	
Bezpečnost gadolinia u nemocných s chronickou renální insuficiencí stupně 3 a 4 – Ergün	26
Žijící dárci ledvin	
Nové možnosti transplantace ledviny od žijících dárců? – Stegall	9

POSTGRADUÁLNÍ NEFROLOGIE

Ročník 4, 2006

Rejstřík jmenný

(původní komentované práce, řazené abecedně podle prvního autora)

Alangaden GJ, et al. Infectious complications after kidney transplantation: current epidemiology and associated risk factors. <i>Clin Transplant</i> 2006;20:401–409	68	Fujii Y, et al. The effect of dexamethasone on defective nephrin transport caused by ER stress: a potential mechanism for the therapeutic action of glucocorticoids in the acquired glomerular diseases. <i>Kidney Int</i> 2006;69:1350–1359	27
Amann K, et al. What you should know about the work-up of a renal biopsy. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2006;21:1157–1161	30	Gallon L, et al. Long-term renal allograft function on a tacrolimus-based, pred-free maintenance immunosuppression comparing sirolimus vs. MMF. <i>Am J Transplant</i> 2006;6:1617–1623	41
Aranda P, et al. Long-term renoprotective effects of standard versus high doses of telmisartan in hypertensive nondiabetic nephropathies. <i>Am J Kidney Dis</i> 2006;46:1074–1079	46	Goel N, et al. Minimally Invasive Limited Ligation Endoluminal-assisted Revision (MILLER) for treatment of dialysis access-associated steal syndrome. <i>Kidney Int</i> 2006;70:765–770	77
Augustin JJ, et al. Anemia after kidney transplantation: time of action. <i>J Am Soc Nephrol</i> 2006;17:2962–2963	87	Gore JL, et al. Obesity and outcome following renal transplantation. <i>Am J Transplant</i> 2006;6:357–363	8
Barratt J, et al. Treatment of IgA nephropathy. <i>Kidney Int</i> 2006;69:1934–1938	37	Hoorn EJ, et al. Development of severe hyponatraemia in hospitalized patients: treatment-related risk factors and inadequate management. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2006;21:70–76	10
Beltowski J, et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) as a target for pharmacotherapy. <i>Pharmacol Rep</i> 2006;58:159–178	35	Cho KC, et al. Survival by dialysis modality in critically ill patients with acute kidney injury <i>J Am Soc Nephrol</i> 2006;17:3132–3138.	84
Bohé J, et al. Muscle protein metabolism during hemodialysis. <i>J Ren Nutr</i> 2006;1:3–16	58	Ibernon M, et al. Subclinical rejection impairs glomerular adaptation after renal transplantation. <i>Kidney Int</i> 2006;70:557–561	62
Brantsma AH, et al. Urinary albumin excretion as a predictor of the development of hypertension in the general population. <i>J Am Soc Nephrol</i> 2006;17:331–335	7	Ix JH, et al. Fetuin-A and kidney function in persons with coronary artery disease – data from the heart and soul study. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2006;21:2144–2151	60
Brennan DC, et al. Rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab for induction in renal transplantation. <i>N Engl J Med</i> 2006;355:1967–1977.	91	Julius S, et al. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. <i>N Engl J Med</i> 2006;354:1685–1697	47
Buchanan C, et al. A retrospective analysis of ezetimibe treatment in renal transplant recipients. <i>Am J Transplant</i> 2006;6:770–774	18	Kielstein JT, et al. Symmetric dimethylarginine (SDNA) as endogenous marker of renal function – a metaanalysis. <i>Nephrol Dial Transpl</i> 2006;21:2446–2451	76
Caramori ML, et al. Enhancing the predictive value of urinary albumin for diabetic nephropathy. <i>J Am Soc Nephrol</i> 2006;17:339–352	24	Lauschke A, et al. „Low-dose“ dopamin worsens renal perfusion in patients with renal failure. <i>Kidney Int</i> 2006;69:1669–1674	36
Daudon M, et al. Type 2 diabetes increases the risk for uric acid stones. <i>J Am Soc Nephrol</i> 2006;17:2026–2033	54	Ludvigsson JF, et al. Celiac disease and risk of renal disease – a general population cohort study. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2006;21:1809–1815	70
Drueke TB, et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. <i>N Engl J Med</i> 2006;355:2071–2084.	89	Macedo E, et al. Lack of protection of N-acetylcysteine (NAC) in acute renal failure related to elective aortic aneurysm repair – a randomized controlled trial. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2006;21:1863–1869	57
Ergün I, et al. The safety of gadolinium in patients with stage 3 and 4 renal failure. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2006;21:697–700	26	Macgregor MS, et al. Home haemodialysis – international trends and variation. <i>Nephrol Dial Translant</i> 2006;21:1934–1945	52
Evans M, et al. The natural history of chronic renal failure: results from an unselected, population-based, inception cohort in Sweden. <i>Am J Kidney Dis</i> 2005;46:863–870	22		

Maes B, et al. Severe diarrhoea in renal transplant patients: results of the DIDACT study. <i>Am J Transplant</i> 2006;6:1466–1472	19	Sherif AM, et al. Quantitative assessment of the peritoneal vessel density and vasculopathy in CAPD patients. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2006;21:1675–1681	55
Marik PE, et al. The course of type 1 hepato-renal syndrome post liver transplantation. <i>Nephrol Dial Transpl</i> 2006;21:478–482	23	Singh AK, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. <i>N Engl J Med</i> 2006;355:2085–2098	89
Matsuda H, et al. Development of gene silencing pyrroleimidazole polyamide targeting the TGF- β 1 promoter for treatment of progressive renal diseases. <i>J Am Soc Nephrol</i> 2006;17:422–432	6	Stegall MD, et al. A comparison of plasmapheresis versus high-dose IVIG desensitization in renal allograft recipients with high levels of donor specific alloantibody. <i>Am J Transplant</i> 2006;6:346–351	9
Mitch EW. Proteolytic mechanisms, not malnutrition, cause loss of muscle mass in kidney failure. <i>J Ren Nutrition</i> 2006;16:208–211.	87	Sun Q, et al. Late and early C4d-positive acute rejection: Different clinico-histopathological subentities in renal transplantation. <i>Kidney Int</i> 2006;70:377–383	40
Mondry A, et al. DNA polymorphisms and renal disease: a critical appraisal of studies presented at the annual ERA/EDTA and ASN conferences in 2004 and 2005. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2006;21:2775–2779	83	The ESRD incidence Study Group. Geographic, ethnic, age-related and temporal variation in the incidence of end-stage renal disease in Europe, Canada and the Asia-Pacific region, 1998–2002. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2006;21:2178–2183	59
Moroni G, et al. Withdrawal of therapy in patients with proliferative lupus nephritis: long-term follow-up. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2006;21:1541–1548	38	The World Kidney Day – an idea time has come. <i>Am J Kidney Dis</i> 2006;47:375–377	2
Muranyi W, et al. Hantavirus infection. <i>J Am Soc Nephrol</i> 2005;16:3669–3679	13	Tonelli M, et al. Effect of pravastatin in people with diabetes and chronic kidney disease. <i>J Am Soc Nephrol</i> 2005;16:3748–3754	5
Neutel JM. The role of combination therapy in the management of hypertension. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2006;21:1469–1473	42	Tumkur SM, et al. Evaluation of intra-renal oxygenation during water diuresis: a time-resolved study using BOLD MRI. <i>Kidney Int</i> 2006;70:139–143	79
Ni J, et al. Aquaporin-1 plays an essential role in water permeability and ultrafiltration during peritoneal dialysis. <i>Kidney Int</i> 2006;69:1518–1525	44	Vickery S, et al. Does the ID-MS traceable MDRD equation work and is it suitable for use with compensated Jaffé and enzymatic creatinine assays? <i>Nephrol Dial Transpl</i> 2006;24:2439–2445	77
Nissel R, et al. Body growth after combined liver-kidney transplantation in children with primary hyperoxaluria type 1. <i>Transplantation</i> 2006;82:48–54	63	Whelton A, et al. Cardiorenal effects of celecoxib as compared with the nonsteroidal anti-inflammatory drugs diclofenac and ibuprofen. <i>Kidney Int</i> 2006;70:1495–1502	85
Ruggenenti P, et al. Rituximab for idiopathic membranous nephropathy: who can benefit? <i>Clin J Am Soc Nephrol</i> 2006;1:738–748	73	Winklemayer C, et al. Underuse of ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers in elderly patients with diabetes. <i>Am J Kidney Dis</i> 2005;46:1080–1087	20
Sagrinati C, et al. Isolation and characterization of multipotent progenitor cells from the Bowman's capsule of adult human kidneys. <i>J Am Soc Nephrol</i> 2006;17:2443–2456	74	Yasuda K, et al. Comparison of percutaneous coronary intervention with medication in the treatment of coronary artery disease in hemodialysis patients. <i>J Am Soc Nephrol</i> 2006;17:2322–2332	71
Saran R, et al. Longer treatment time and slower ultrafiltration in hemodialysis: associations with reduced mortality in the DOPPS. <i>Kidney Int</i> 2006;69:1222–1228	29	Zannad F, et al. Prevention of cardiovascular events in end-stage renal disease: results of a randomized trial of fosiopril and implication for future studies. <i>Kidney Int</i> 2006;70:1318–1324	88

PF 2007

Všem čtenářům děkujeme za přízeň v roce 2006 a těšíme se na shledanou v roce 2007.

Redakce