

POSTGRADUÁLNÍ NEFROLOGIE

VÝBĚR ZE SVĚTOVÉ LITERATURY S KLINICKÝMI KOMENTÁŘI

Ročník IV Číslo 3

Srpen 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

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

Prof. MUDr. Otto Schüick, DrSc.
Klinika nefrologie TC IKEM, 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 Vklíček, CSc.,
Klinika nefrologie TC IKEM, Praha

Informační bulletin
Postgraduální nefrologie

Vydává jako čtvrtletník

 **MEDICAL TRIBUNE CZ**

Redakce:
Mgr. D. Lipovská

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

Zástupce:
MUDr. E. Houbová

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

Copyright © 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: Je nutný 24hodinový sběr moči pro přesné stanovení proteinurie a glomerulární filtrace?* 34
- *Asymetrický dimethylarginin jako cíl farmakoterapie* 35
- *„Nízká dávka“ dopaminu zhoršuje renální perfuzi u nemocných s akutním selbáním ledvin* 36
- *Léčba IgA nefropatie* 37
- *Vysazení imunosupresivní terapie u nemocných s proliferativní lupusovou nefritidou* 39
- *Další poznatky o humorálních rejekcích transplantované ledviny* 40
- *Kombinace tacrolimu a sirolimu není pro dlouhodobou funkci transplantované ledviny výhodná* 41
- *Kombinovaná terapie arteriální hypertenze* 42
- *Role aquaporinu v peritoneální dialýze* 44
- *Vysoká dávka antagonisty angiotensinu může být více renoprotektivní než standardní dávka* 46
- *Lze snížit riziko vývoje hypertenze léčbou prehypertenčních pacientů antagonisty angiotensinu?* 47



www.nefrol.cz

Vydávají:

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



Perspektivy: Je nutný 24hodinový sběr moči pro přesné stanovení proteinurie a glomerulární filtrace?

Prof. MUDr. Otto Schück, DrSc.

Přesné vyšetření renálních funkcí vyžaduje znalost objemu moči vytvořené v definovaném časovém intervalu. Z těchto důvodů se v minulosti přesné funkční vyšetřování ledvin provádělo za podmínek cévkování močového měchýře (Smith, 1951). Pochopitelně, že v současnosti – z důvodů dobře známých – se cévkování močového měchýře z důvodů přesného funkčního vyšetření neprovádí.

Přesný sběr moči za 24 hodin při spontánní mikci vyžaduje velmi dobrou spolupráci vyšetřované osoby. Tato podmínka však často není splněna a za určitých okolností je nesplnitelná (malé děti, senioři s poruchou vyprazdňování močového měchýře a řada dalších okolností).

S určitým zjednodušením lze říci, že otázka přesného posouzení renální funkce bez nutnosti přesného sběru moči (nebo bez nutnosti vyšetřovat moč) se stala jedním z významných problémů současné klinické nefrologie.

Domníváme se, že současnou situaci v této problematice lze charakterizovat následujícím způsobem.

1. Přesné stanovení proteinurie a albuminurie za 24 hodin lze s přijatelnou chybou nahradit měřením poměru mezi močovou koncentrací proteinu (U_{PROT}) či albuminu (U_{Alb}) a močovou koncentrací kreatininu (U_{kr}) v ranním vzorku moči. Mezi hodnotou poměru $U_{\text{PROT}}/U_{\text{kr}}$ a vyloučeným množstvím proteinu, stejně jako poměru $U_{\text{Alb}}/U_{\text{kr}}$, byla prokázána významná závislost (Ruggenenti et al., 1998).
2. Měření glomerulární filtrace na podkladě 24hodinového sběru moči je v praxi realizováno měřením renální clearance kreatininu (C_{kr}). Je dobře známo, že C_{kr} není přesným ukazatelem GFR a že difference mezi C_{kr} a GFR se zvyšuje se stupněm renální funkce. Výzkumy z posledních let ukazují, že hodnotu GFR je možno posoudit na podkladě formulí, které ke svému výpočtu užívají plazmatickou koncentraci kreatininu (P_{kr}), a některých kliniky snadno dostupných údajů (věk, pohlaví, tělesná hmotnost). Nejznámější a v současné době nejužívanější jsou vzorec Cockcrofta a Gaulta a zkrácená formule MDRD (Modification of Diet in Renal Disease). V současné době je věnováno mnoho studií, které analyzují vztah mezi GFR odhadnutou na podkladě predikčních formulí a hodnotu GFR přesně změřenou. Současnou situaci

v této problematice je možno hodnotit takto: Na podkladě predikčních formulí nelze GFR přesně posoudit. Užití těchto formulí má řadu limitací (Stevens et al., 2006). Nicméně tyto formule podávají lepší odhad GFR než pouhá hodnota P_{kr} . Predikční formule GFR v současné době nemohou nahradit přesné měření GFR vyžadující přesný sběr moči v definovaném časovém intervalu.

Dle současných znalostí se měření sérové koncentrace cystatinu C jeví jako metoda, která je schopna citlivěji odhalit relativně nevelký pokles GFR než P_{kr} , avšak je nepravděpodobné, že by mohlo nahradit přesné měření GFR (Mussap, Plebani, 2004).

3. Přesné měření GFR vyžaduje přesný sběr moči. Tato podmínka je splňována tím, že přesný sběr je realizován v kratším (nikoli 24hodinovým) časovém intervalu. Trvání močové periody je voleno tak, aby pravděpodobný objem reziduální moči v měchýři byl co nejmenší. Vyžaduje se, aby objem moči činil alespoň 3 ml/min. Této podmínce vyhovujeme tím, že vyšetření se provádí za podmínek vodní nálože (většinou 10 ml/kg). Doba trvání sběrné periody se pohybuje v rozmezí 60–90 minut. Moč je sbírána spontánní mikcí. Další podmínkou je, aby plazmatická koncentrace látky, s jejíž pomocí GFR vyšetřujeme, byla během sběrné močové periody konstantní. K tomuto účelu užíváme měření renální clearance inulinu (resp. polyfruktosanu) nebo některých látek značených izotopy (nejčastěji iothalamát nebo DTPA) (Mariat et al., 2004).

Literatura

- Mariat C, Alamartine E, Barthelemy JC, et al. Assessing renal graft function in clinical trials: Can tests predicting glomerular filtration rate substitute for a reference method? *Kidney Int* 2004;65:289–297.
- Mussap M, Plebani M. Biochemistry and clinical role of human cystatin C. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2004;41:467–550.
- Ruggenenti P, Gaspari F, Perna A, et al. Cross sectional longitudinal study of spot morning urine protein: creatinine ratio, 24 hour urine protein excretion rate, glomerular filtration rate, and end stage renal failure in chronic renal disease in patients without diabetes. *Brit Med J* 1998;316:504–509.
- Smith HW. The kidney, structure and function in health and disease. New York, Oxford University Press, 1951.
- Stevens LA, Coresh Y, Greene T, et al. Assessing kidney function – measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl Med J* 2006;254:2473–2483.

Asymetrický dimethylarginin jako cíl farmakoterapie

Beltoński J, Kedra A. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) as a target for pharmacotherapy. *Pharmacol Rep* 2006;58:159–178.

Asymetrický dimethylarginin (ADMA) je syntetizován methylací argininu z proteinového zbytku enzymem protein-arginin-transferázou (PRMT), a vzniká tedy při proteolýze. ADMA je kompetitivní inhibitor NO syntázy a může významně snížit účinek NO. ADMA se vylučuje renální exkrecí nebo je metabolizován prostřednictvím dimethylarginin-dimethylaminohydrolázy (DDAH) na citrulin a dimethylamin. Vedle ADMA se PRMT účastní na syntéze dvou dalších methylargininů, tj. nomomethylargininu (L-NMMA) a syntetického dimethylargininu (SDMA). L-NMMA inhibuje také NO syntázu, ale jeho koncentrace v cirkulaci je mnohem nižší než u ADMA. SDMA je z tohoto aspektu inaktivní. Plazmatická koncentrace ADMA je významně zvýšena u nemocných v chronické renální insuficienci a selhání, ale také po transplantaci ledviny v závislosti na funkci ledviny.

Střední zvýšení ADMA bylo opakovaně popsáno u řady dalších chorob a metabolických odchylek, jako jsou hyperlipidémie, diabetes mellitus, arteriální hypertenze, hyperhomocysteinémie či srdeční selhání. Bylo opakovaně prokázáno, že zvýšená koncentrace ADMA pozitivně koreluje s markery aterosklerózy, jako je např. tloušťka intimy-media karotické arterie a má i prediktivní hodnotu pro akutní kardiovaskulární komplikace v prospektivních studiích.

Teoreticky může docházet ke zvýšení ADMA čtyřmi mechanismy: 1) zvýšenou methylací proteinů enzymem PRMT, 2) akcentovanou proteolýzou a vznikem preformovaných methylargininů, 3) porušenou renální exkrecí a 4) poruchou metabolismu DDAH.

Ke zvýšení ADMA může dojít po hypervolemických stavech, jakou jsou srdeční a renální selhání či zvýšený přísun soli. Také u hyperkatabolických stavů (např. endotoxémie, hyperparathyreóza, rhabdomyolýza) byly zjištěny zvýšené hodnoty plazmatické ADMA. Porušená renální eliminace vede k retenci a zvýšení hodnot ADMA při snížení funkce ledvin, ale může se také podílet na zvýšení ADMA při hemoragickém či septickém šoku. Zdá se však, že celkově je nejčastějším mechanismem vedoucím k akumulaci ADMA porušený metabolismus DDAH, na kterém se mohou podílet i aktivity prozánětlivých cytokinů, a vedou k vyšším hodnotám u nemocných s jaterní dysfunkcí.

NO, produkovaný kontinuálně endoteliálními buňkami, je základním antiaterogenním faktorem: inhibuje oxidaci LDL, redukuje adhezi monocytů k endoteliu a proliferaci buněk hladké svaloviny či snižuje aktivitu krevních destiček. Naopak ADMA stimuluje řadu procesů spojených s aterosklerózou, jako je zvýšená adhezivita monocytů, exprese proinflamatorických a chemotaktických faktorů, akumulace oxidovaných LDL v makrofázích apod. U nemocných v chronické renální insuficienci je zvýšení ADMA doprovázeno i zvýšením SDMA.

Účinek léků na metabolismus ADMA

1. **Inhibitory ACE, blokátory receptorů AT_1 pro angiotensin II (ARB) a antagonisté aldosteronu** jsou látky určené hlavně k léčbě hypertenze, srdečního selhání a ovlivnění proteinurie u nefrologicky nemocných. Ačkoli bylo v řadě studií prokázáno, že podávání těchto látek snižuje plazmatickou koncentraci ADMA, mechanismus, jímž inhibitory RAAS ovlivňují metabolismus ADMA, není dosud jasný. Angiotensin II zvyšuje tvorbu ROS prostřednictvím cévní NADPH oxidázy. Po inaktivaci DDAH prostřednictvím ROS, inhibitor ACE a ARB mohou ovlivnit ADMA snížením oxidačního stresu.
2. **Statiny** jsou kompetitivní inhibitory 3-hydroxy-3-methylglutaryl-koenzym A reduktázy – limitního enzymu biosyntézy cholesterolu. Vedle snížení plazmatické koncentrace cholesterolu zvyšují expresi eNOS, inhibují adhezi leukocytů a destiček k endotelu, proliferaci buněk hladké svaloviny cév a snižují oxidační stres. Ačkoli tedy významně ovlivňují hyperlipidémii a ROS, nebyl dosud prokázán vliv na koncentraci ADMA v krátkodobější studii (jedinou výjimkou byl rosuvastatin v šestitýdenní studii s poklesem ADMA o 18 %).
3. **Fibráty** – agonisté peroxisomového proliferatorního aktivatorního receptoru α (PPAR- α) ovlivňující hladinu triglyceridů – neměly ve starších studiích prokazatelný vliv na hladinu ADMA. Nověji se ukázalo, že fibráty mohou koncentraci ADMA snížit. Podání niacinu ovlivňuje též hyperlipidémii; v dávce 1,5–2 g/den po dobu šesti týdnů snížil niacin ADMA o 8–12 %. Možným mechanismem je, že niacin redukuje syntézu methylargininů, protože při metabolismu niacinu je vysoce aktivní methylace (kompetice s methylací proteinů).
Thiazolidindiony, agonisté peroxisomového proliferatorního aktivatorního receptoru γ (PPAR- γ), které se podílejí na kontrole diferenciace adipocytů a sacharidovém metabolismu, mohou ovlivněním inzulínové rezistence ovlivnit i koncentrace ADMA (rosiglitazon 4 mg/den týdně + 8 mg/den po 8 týdnů snížil ADMA o 30 %).
4. **Estrogeny** mohou významně ovlivnit metabolismus ADMA, což souvisí s jejich celkovým ochranným účinkem na kardiovaskulární aparát. Nicméně jejich praktické užití je nevelké a celkový dopad na procesy provázející endoteliální dysfunkci limitované. Fytoestrogeny neměly žádný prokazatelný účinek.
5. **Kyselina acetylsalicylová** může svým antioxidačním účinkem snížit koncentraci ADMA. Podobný nálezný byl prokázán i při **podávání vitaminů ovlivňujících metabolismus homocysteinu**, především pak podávání kyseliny listové (5 g/den týdně, dále 1 mg/d po 37 týdnů). Plazmatická koncentrace homocysteinu klesla až o 5 % a ADMA až o 70 %. Při podávání **ω -3-polynenasycených mastných kyselin a retinoidů** nebyl prokázán významnější vliv na hladinu ADMA. Naproti tomu, podávání **rekombinantního lidského erythropoetinu (EPO)** bylo spojeno se zvýšením ADMA ve spojení se zvýšenou tvorbou ROS. Tento nálezný však nebyl nověji prokázán.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Výzkum v problematice ADMA probíhá již téměř patnáct let a není pochyb v tom, že ADMA je syntetizován v savčích buňkách a ovlivňuje aktivitu NOS za fyziologických i patofyziologických podmínek. Nicméně, zvláště u nemocných v renální insuficienci není zcela jasné, zda ADMA je pouze retenčním produktem při snížené renální funkci, a tedy jeho metabolizaci, či je přímo uremickým toxinem ovlivňujícím rozvoj kardiovaskulárních komplikací. Studie u nemocných po transplantaci ledviny ukázaly, že s rozvojem renální funkce původně velmi zvýšená koncentrace ADMA klesá, ale při výborné funkci transplantované ledviny zůstává dvoj- až trojnásobně vyšší než u zdravých jedinců. (Podobné nálezy zjišťujeme i u některých adipocytokinů, jako je leptin či adiponektin, a u homocysteinu). Nepochybně zde tedy hrají roli další, ne dosud objasněné faktory, jako je např. inzulinorezistence, hypertenze, obezita a pravděpodobně též užívání imunosupresiv. Také samotné stanovení ADMA v plazmě neodpovídá jeho koncentraci v buňkách a významnou roli hraje i přísun či rozpad proteinů (arginin).

Přes všechna tato úskalí je zřejmé, že farmakologickému ovlivnění ADMA se věnuje velké úsilí. Uvedené skupiny léků mohou z tohoto hlediska hrát významnou roli, i když nejvíce podporujících důkazů bylo zatím spojeno s podáváním inhibitorů ACE, sartanů a estrogenů, zatímco studie s fibráty, thiazolidindiony, metforminem, ASA a ω -3 MK vyžaduje další potvrzení. V publikaci udávaný nepříznivý účinek rHuEPO však nebyl na EDTA kongresu 2006 v prezentované experimentální studii skupiny prof. Flisera potvrzen.

Literatura

- Fleck C, Schweitzer F, Karge E, et al. Serum concentrations of asymmetric (ADMA) and symmetric (SDMA) dimethylarginine in patients with chronic kidney diseases. Clin Chim Acta, 2003, 336, 1–12.
- Ito A, Egashira K, Narishige T, et al. Angiotensin-converting enzyme activity is involved in the mechanism of increased endogenous nitric oxide synthase inhibitor in patients with type 2 diabetes mellitus. Circ J, 2002, 66, 811–815.
- Kielstein JT, Zoccali C. Asymmetric dimethylarginine: a cardiovascular risk factor and a uremic toxin coming of age? Am J Kidney Dis 2005;46:186–202.
- Lu TM, Ding YA, Leu HB, et al. Effect of rosuvastatin on plasma levels of asymmetric dimethylarginine in patients with hypercholesterolemia. Am J Cardiol 2004;94:157–161.
- Westphal S, Borucki K, Luley C, et al. Treatment with niacin lowers ADMA. Atherosclerosis, 2006, 184, 448–450.

„Nízká dávka“ dopaminu zhoršuje renální perfuzi u nemocných s akutním selháním ledvin

Lauschke A, Teichgräber UKM, Frei U, Eckart, KU. „Low-dose“ dopamin worsens renal perfusion in patients with renal failure. Kidney Int 2006;69:1669–1674.

Nízké, tzv. perfuzní dávky dopaminu se dosud často užívají na jednotkách intenzivní péče pro předpokládaný renoprotektivní efekt, ale řada prospektivních i retrospektivních studií v poslední době tento účinek nepotvrdila. Vzhledem k heterogenitě sledovaných pacientů chyběla dosud prospektivní, dvojité slepá, randomizovaná

kontrolovaná studie s cross-over designem, kterou realizovali výše uvedení autoři v souboru celkem 40 nemocných: 10 nemocných bez známek akutního selhání ledvin (ARF) a 30 s ARF (z nichž 20 nedostávalo noradrenalin a 10 ano). Nemocní byli hospitalizováni na jednotce intenzivní péče Univerzitní kliniky v Charité v Berlíně. Základní diagnózy byly značně heterogenní (kardiovaskulární výkony, krvácení do GIT, akutní koronární syndrom a srdeční selhání komplikované močovou infekcí), dva nemocní byli ventilováni. Ve skupině ARF bylo ventilováno 73 % nemocných a základní diagnózy zahrnují sepsi, pankreatitidu, pneumonii, srdeční selhání, krvácení do GIT a CNS.

Jedenáct nemocných s ARF bylo oligoanurických. Pomocí dopplerovské sonografie byl měřen index rezistence (RI) a pulsatilní index (PI) při podávání dopaminu v dávce 2 μ g/kg/min a placebo ve čtyřech následujících periodách po 60 min u všech vybraných skupin.

Byl prokázán rozdíl mezi skupinou bez ARF, kde byl vasodilatační účinek částečně prokázán, a skupinou s ARF, kde podání dopaminu indukovalo paradoxně vasokonstrikci, a to především ve skupině nad 55 roků věku (22 nemocných) bez ohledu na systémovou hemodynamiku, a dále u nemocných bez podávání noradrenalinu. Dle autorů studie jsou tak přineseny důkazy o tom, že nízké dávky dopaminu nevedou při ARF k vasodilataci, a tedy k podpoře perfuze i diurézy, ale naopak renální perfuzi zhoršují.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Dopamin je endogenní katecholamin, který ovlivňuje více katecholaminových receptorů v závislosti na podané dávce. Infuzní podávání dávky 2–5 μ g/kg/min má primárně dopaminergní účinek, zatímco u dávky převyšující 5 μ g/kg/min převažuje účinek β -adrenergní s ovlivněním účinku α -adrenergního. Déle než tři poslední desetiletí se tyto nízké dávky dopaminu (< 5 μ g/kg/min) široce užívaly v intenzivní medicíně s vizí pozitivního renoprotektivního účinku. Podkladem pro tyto hypotézy byly nálezy u zdravých jedinců a experimentálních zvířat, u nichž podávání nízkých dávek dopaminu vedlo k vasodilataci, vzestupu průtoku krve ledvinou a zvýšení diurézy. Předpokládalo se, že dopamin v této dávce může též snížit vasokonstrikci vyvolanou noradrenalinem, a to 1) stimulací dopaminergních receptorů-1 v renálních cévách, 2) dopaminergních receptorů-2 inhibujícími uvolnění noradrenalinu z presynaptického nervového zakončení a 3) ovlivněním receptorů-1 a -2 v tubulárních buňkách inhibujícími $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATPázu}$, a tím indukující natriurézu. V poslední době však byly tyto účinky u nefrologických nemocných zpochybňovány. Některé studie ukazovaly vliv alespoň na diurézu. Prospektivní randomizovaná kontrolovaná studie Australské a Novozélandské společnosti intenzivní péče však žádné pozitivní účinky nepotvrdila. Navíc ukázala, že nízké dávky dopaminu nezastaví rozvoj ARF a jeho reverzibilitu, ani neovlivní potřebu dialyzačního léčení. Z komentovaného článku navíc vyplývá, že je rozdíl v účinku dopaminu u nemocných bez ARF (částečný

vliv) a s ARF (zhoršená perfuze), a to i vzhledem k věku (horší výsledky nad 55 roků věku).

Je tedy zřejmé, že systematické podávání nízkých dávek dopaminu u nemocných s koncentrací kreatininu $> 200 \mu\text{g/l}$ nemá prokazatelně žádné krátko- ani dlouhodobé pozitivní účinky.

Literatura

Bellomo R, Chapman M, Finfer S, et al. Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomised trial. Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group. Lancet 2000;356:2139–2143.

Carcoana OV, Hines RL. Is renal dose dopamine protective or therapeutic? Yes. Crit Care Clin 1996;12:677–685.

Denton MD, Chertow GM, Brady HR. 'Renal-dose' dopamine for the treatment of acute renal failure: scientific rationale experimental studies and clinical trials. Kidney Int 1996;50:4–14.

Léčba IgA nefropatie

Barratt J, Feehally J. Treatment of IgA nephropathy. Kidney Int 2006;69:1934–1938.

Nefropatie s ukládáním depozit z imunoglobulinu A (IgAN) je nejčastější idiopatickou glomerulonefritidou ve všech zemích, kde se provádějí renální biopsie, a představuje důležitou příčinu konečného selhání ledvin. Proto má léčba tohoto onemocnění vedoucí ke zpomalení progresu choroby zásadní medicínsko-ekonomický dopad. Přibližně 25 až 30 % nemocných s IgAN progreduje během 20–25 let trvání onemocnění do stadia terminálního selhání ledvin. Jen asi 10 % neléčených nemocných může spontánně stabilizovat či znormálnit patologický nález v močovém sedimentu. Na progresi onemocnění má jistě vliv nejen histologický nález v renální biopsii, ale i kontrola krevního tlaku a velikost proteinurie (i když podle některých studií mohou tyto faktory ovlivňovat progresi IgAN jen ze 30 %).

Bohužel, k dispozici je stále velmi málo randomizovaných terapeutických studií, které by navíc měly dobře navržené uspořádání (včetně definování cílových parametrů a stratifikace pacientů) a zahrnovaly některé nezbytné kroky, požadované pro současné studie. Důvodem může být nejspíše pomalá progresie IgAN, což vyžaduje nemocné sledovat v dlouhém časovém intervalu, navíc by studie zahrnující větší počet nemocných musela mít nepochybně mezinárodní rozměr. Autoři této práce si dali za cíl kriticky zhodnotit dostupné randomizované kontrolované studie a vytvořit určité doporučení pro léčbu nemocných s IgAN.

Klinicky se IgAN manifestuje asymptomatickou mikroskopickou hematurií s proteinurií či bez ní. S postupujícím věkem se zvyšuje pravděpodobnost současného výskytu zhoršené renální funkce a hypertenze jako první manifestace onemocnění. Makroskopická hematurie, nastupující po infekci horních cest dýchacích, se typicky vyskytuje ve druhé až třetí dekádě života, a prakticky nikdy se s ní nesetkáme po 40. roce života. Nefrotický syndrom (často při koincidenci IgAN s minimálními změnami glomerulů), stejně jako akutní renální selhání u IgAN, je popisován zhruba u 5 % nemocných. Akutní renální selhání může být způsobeno současně přítomnou akutní tubulární nekrozou či srpkovitou formou nefritidy.

Léčebné strategie IgA nefropatie	
Klinické projevy IgAN	Doporučená terapie
Opakované makroskopické HU se zachovanou renální funkcí	Bez specifické terapie (ATB ani tonsilektomie neovlivňují průběh)
Proteinurie $< 1 \text{ g/24 h} \pm$ mikroskop. HU	Bez specifické terapie
Proteinurie $> 1 \text{ g/24 h} \pm$ mikroskop. HU	Kombinace inhibitorů ACE + sartanů
Akutní renální selhání Akutní tubulární nekróza Srpkovitá IgAN (s malými a nechronickými změnami) Indukce (~ 8 týdnů)	Podpůrná léčba Prednison 0,5–1 mg/kg/den + cyklofosamid 2 mg/kg/den Prednison v sestupné dávce + azathioprin 2,5 mg/kg/den
Udržovací léčba	
Nefrotický syndrom S minimálními změnami dle ELMI	Prednison 0,5–1 mg/kg/den 8 týdnů, dále dle odezvy
Se strukturálními změnami glomerulů	Bez specifické léčby
Hypertenze	Cílový TK u nemocných s proteinurií $> 1 \text{ g/24 h}$ by měl být 125/75 mm Hg Nejlépe inhibitory ACE + sartany

Stále neexistuje léčba, která by zabránila mesangiální depozici IgA, a tak se **většina léčebných opatření** zaměřuje na redukcii imunitní a zánětlivé odpovědi v glomerulech a tubulo-intersticiu. Základní přehled léčebné strategie je shrnut v tabulce.

Rekurentní makroskopická hematurie. Její epizody spontánně vymizí většinou do dvou až tří dnů. Jsou spouštěny infekcemi postihujícími hlavně sliznice horních cest dýchacích. Profylaktická terapie antibiotiky neovlivní dobu trvání hematurie ani celkovou prognózu nemocných. Dříve hojně prováděná tonsilektomie má nyní zastánce především v Japonsku, odkud pocházejí i dvě randomizované studie. Závěry těchto studií ale nejsou z hlediska dlouhodobé prognózy onemocnění jednoznačné.

Izolovaná mikroskopická hematurie bez/s malou proteinurií. Je obecně akceptováno, že tito nemocní s proteinurií $< 1 \text{ g/den}$ nevyžadují specifickou terapii, pouze sledování.

Srpkovitá forma IgAN. Tato forma IgAN má i přes podávání kombinované imunosupresivní terapie horší prognózu než srpkovité formy ANCA-asociovaných vaskulitid. Udává se, že renální přežívání srpkovité IgAN je 50 % v prvním roce a jen 20 % v pátém roce od stanovení diagnózy. Pro léčbu této formy IgAN chybějí randomizované kontrolované studie. Ojedinelé práce doporučují kromě kombinované imunosuprese provádět i plazmaferézy. Podle doporučení autorů článku by ke kombinované léčbě vysokými dávkami kortikosteroidů a cyklofosfamidem měli být indikováni nemocní s více než 10 % srpků v renální biopsii, s aktivními známkami glomerulárního či tubulo-intersticiálního poškození a bez známek chronického poškození, u nichž dochází k rychlému zhoršování renální funkce.

Nefrotický syndrom u IgAN. Terapeutický zásah se v tomto případě musí striktně opírat o výsledek renální biopsie. Velkou proteinurií totiž může způsobit koincidenci IgAN s minimálními změnami glomerulů, ale i těžké strukturální poškození glomerulů (popřípadě intersticiální změny), vedoucí k progresivní renální dysfunkci. V prvním případě je indikována léčba kortikosteroidy, ve druhém jen léčba symptomatická.

Pozvolna progredující IgAN. Jako tato forma IgAN je většinou definována skupina nemocných s proteinurií mezi 1–3 g/den, hypertenzí a mírně redukovanou renální funkcí v době stanovení diagnózy. Překvapivě v málo studiích se autoři opírají o histologická data, na rozdíl např. od studií se SLE nefritidou. Specifická léčba této skupiny nemocných není definována. Existuje ale několik možných přístupů a faktorů, které se v léčbě uplatňují.

Kontrola krevního tlaku (TK): U nemocných s IgAN a proteinurií > 1 g/den je doporučována cílová hodnota TK 125/75 mm Hg. Z důvodu maximální suprese systému renin-angiotensin, a tím i redukce proteinurie, jsou léky první volby k dosažení cílových hodnot TK inhibitory ACE. Studie COOPERATE ukázala aditivní účinek podávání blokátorů receptorů AT₁ pro angiotensin II a inhibitorů ACE na pokles proteinurie, aniž by současně došlo k poklesu TK.

Léčba ovlivňující imunitní a zánětlivou odpověď. Podávání kortikosteroidů u tohoto typu IgAN autoři doporučují pouze u nemocných s přetrvávající proteinurií > 1 g/den i přes účinnou kontrolu TK (< 125/75 mm Hg) a současnou léčbu kombinací inhibitorů ACE + sartan. Pro podávání cyklofosfamidů a mykofenolát mofetilu u této formy IgAN jsou dle autorů slabá data, a nelze je tedy v této indikaci doporučit. Stejně tak neuspokojivá jsou data týkající se podávání rybího tuku, warfarinu, urokinázy či antiagregační terapie.

Na závěr autoři poukazují na nutnost zahájit rozsáhlé, dlouhodobé studie, kde kromě zkoumání různých léčebných režimů by byl naplněn předpoklad maximální kontroly TK při použití kombinace léků blokujících RAS systém.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Článek, který je ve stejném časopise publikován ihned za výše uvedeným, se také zabývá léčbou IgAN (Appel et al., 2006). Autoři si v něm kladou několik otázek, na které se snaží najít odpověď. V odpovědi na otázku, proč bychom měli léčit IgAN, se kromě známého faktu nezpochybnitelně progresivního charakteru onemocnění uvádí i další argument, a sice vliv chronické renální insuficience a proteinurie na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu. A vzhledem k tomu, že IgAN postihuje především mladé jedince, je nutné se pokusit tento rizikový faktor omezit. Na otázku, které nemocné s IgAN přednostně léčit, lze odpovědět, že ty nejrizikovější. A kteří to jsou? Dle zde citované práce ti s hodnotou kreatininu > 130 μmol/l, GF < 1,3 ml/s a proteinurií > 2,3 g/den. V mnohorozměrové analýze vyšly u této skupiny nemocných jako nezávislé rizikové faktory progresu hodnoty TK a velikost proteinurie. Každý vzestup středního arteriálního tlaku o 10 mm Hg je spojen s poklesem GF o 0,03 ml/s/rok a zvýšení proteinurie o každé 2 g/24 h snižuje GF o 0,05 ml/s/rok.

Pokud jde o hodnocení účinnosti kombinované imunosupresivní terapie u nemocných s progresivní formou IgAN, je jednou z nejvíce citovaných práce Ballardieho a Robertse (2002). V této studii bylo celkem 38 nemocných se sérovou koncentrací kreatininu > 130 μmol/l randomizováno buď k terapii placebem, či kombinaci prednisonu (dávka 40 mg/den; redukováno

během dvou let na udržovací dávku 10 mg/den) a cyklofosfamidů (v dávce 1,5 mg/kg/den), který byl po třech měsících vyměněn za azathioprin v dávce 1,5 mg/den. Nemocní byli léčeni nejméně dva roky a celková doba sledování byla šest let. Výsledky renálního přežívání, a tedy zpomalení progresu IgAN, byly v léčené skupině výrazně lepší (ve druhém roce 82 vs. 68 %, ve třetím roce 82 vs. 47 % a v pátém roce sledování 72 vs. 6 %). Této studii lze ale vytknout několik důležitých nedostatků. Kromě potenciální myelotoxicity (a dalších nežádoucích účinků) při dlouhodobé terapii je to především to, že nebyly plně vyčerpány možnosti symptomatické léčby, tzn. že jen část nemocných byla léčena inhibitory ACE a nemocní léčení sartany dokonce nebyli do studie vůbec zařazeni. Nebylo tedy vůbec využito duální blokády renin-angiotensinového systému, což samo osobě mohlo výrazně zpomalit jak progresi onemocnění, tak minimálně proteinurii (která je nepochybně důležitým faktorem progresu). Na druhou stranu, na rozdíl od celé řady jiných prací o IgAN, zde byla snaha zohlednit podíl histologických změn na progresi onemocnění.

Později publikovaná metaanalýza Strippoliho (Strippoli et al., 2003) ale pozitivní efekt cytotoxické terapie na zpomalení progresu IgAN nepotvrdila. Stejně tak nebyl v této analýze prokázán pozitivní účinek cyklosporinu A.

Celkem čtyři práce také vyhodnocovaly efekt podávání rybího oleje (kombinace EPA – eicosapentaenová kyseliny a DHA – docosahexaenové kyseliny). Nejnadějnější z nich byla práce Donadia (2004), kde nemocní denně konzumovali 12 g rybího oleje. Efekt byl především v ovlivnění metabolismu arachidonové kyseliny a blokování pro-zánětlivých působků. Výsledky metaanalýzy těchto čtyř studií ale celkový účinek této terapie nepovažují za jednoznačný.

Závěrem lze konstatovat, že nám stále chybí silná data pro léčbu IgAN, která by vycházela ze závěrů multicentrických randomizovaných studií, kde by byl léčen větší počet nemocných.

Literatura

- Appel GB, Walkman M. The IgA nephropathy treatment dilemma. *Kidney Int* 2006;69:1939–1944.
- Ballardie FW, Roberts ISD. Controlled prospective trial of prednisolone nad cytotoxics in progressive IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:142–148.
- Donadio JV, Grande JP. The role of fish oil/omega-3 fatty acids in the treatment of IgA nephropathy. *Semin Nephrol* 2004;24:225–243.
- Strippoli GF, Manno C, Schena FP. An „evidence-based“ survey of therapeutic options for IgA nephropathy: assessment and criticism. *Am J Kidney Dis* 2003;41:1129–1139.

Vysazení imunosupresivní terapie u nemocných s proliferativní lupusovou nefritidou

Moroni G, Gallelli B, Quaglini S, Banfi G, Rivolta E, Messa P, Ponticelli C. Withdrawal of therapy in patients with proliferative lupus nephritis: long-term follow-up. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:1541–1548.

Autoři článku si dali za úkol posoudit možnost vysazení imunosupresivní terapie u nemocných s proliferativními formami lupusové nefritidy (LN) z retrospektivně vyhodnocených dat.

Obecně panuje shoda v tom, že z hlediska zabránění ireverzibilního poškození renálního parenchymu je nezbytné včas odhalit nastupující relaps LN, a ten pak agresivně léčit. Řada studií totiž potvrzuje, že opakované relapsy LN jsou velmi silným prediktorem progresu renální insuficience. Poměrně dobře jsou v současné době nastaveny režimy pro indukční léčbu a délku jejího trvání (4–6 měsíců). Na druhou stranu velmi mlhavě jsou definovány režimy pro udržovací léčbu, především z hlediska délky jejího trvání. Dlouhodobá léčba totiž nemocné ohrožuje vedlejšími účinky, které jsou s jejím užíváním spojeny. Týká se to jak kortikosteroidů, tak alkylačních látek či inhibitorů syntézy purinů a pyrimidinů. Je známo, že nemocní se SLE mají zvýšenou incidenci kardiovaskulárních onemocnění, a to jak z důvodu možné přítomnosti antifosfolipidového syndromu, tak především předčasného výskytu aterosklerózy. Pravděpodobnost vzniku akutního infarktu myokardu je u nemocných se SLE obecně pětikrát vyšší, u mladých žen pak až 50krát vyšší v porovnání s věkově odpovídající zdravou populací. A právě vznik aterosklerózy negativně ovlivňuje dlouhodobá kortikoterapie. Navíc je spojena s rizikem dalších známých komplikací (diabetes mellitus, myopatie, oční postižení, osteoporóza, hypertenze). Cytotoxické léky kromě myelotoxického účinku mohou významně ovlivňovat fertilitu těchto mladých pacientek.

Do studie bylo zařazeno 32 z celkového počtu 102 nemocných s lupusovou nefritidou, kteří byli na pracovišti autorů sledováni od roku 1973. U čtyř nemocných byla v biopsii kromě proliferativních forem LN III. a IV. typu zjištěna také spoluúčast neproliferativní nefritidy V. typu. Pacienti (průměrný věk 26 let, 2 muži/30 žen), u nichž byla kortikoterapie a/nebo cytotoxická léčba postupně vysazována, museli splňovat nejméně šest měsíců kritéria kompletní či partiální remise onemocnění: inaktivní LN (normální sérové koncentrace kreatininu, proteinurie < 1 g/den, neaktivní močový sediment) a bez známek extrarenálního postižení. Pacienti byli rozděleni do skupiny 1 (po celou dobu sledování nevyvinuli relaps), skupiny 2 (vyvinuli renální relaps) a skupiny 3 (kontrolní skupina z těch nemocných, u nichž terapie nemohla být vysazena).

Nefritický relaps byl definován jako vzestup sérové koncentrace kreatininu o více než 30 % oproti předcházejícím hodnotám spolu s aktivním močovým sedimentem a jakýmkoli vzestupem proteinurie. Jako nefrotický relaps byl označován vzestup proteinurie o více než 2 g/den, pokud vstupně byla < 3,5 g/den, či došlo ke zdvojnásobení proteinurie v případě, že vstupně byla > 3,5 g/den, za současně stabilní renální funkce. Renální selhání bylo definováno jako zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu trvající déle než šest měsíců při hodnotě > 176 $\mu\text{mol/l}$. Naopak kompletní remise byla definována jako sérová koncentrace kreatininu < 100 $\mu\text{mol/l}$, proteinurie < 0,2 g/den a negativní močový sediment. Partiální remise se od kompletní lišila jen velikostí proteinurie, která byla v rozmezí 0,2–2,0 g/den.

Imunosupresivní léčba byla vysazena u 32 nemocných v průměru po 38 měsících od provedení renální biopsie.

V té době bylo 24 nemocných v kompletní remisi, zbylých osm mělo medián proteinurie 1,05 g/den. Následně byli nemocní sledováni v průměru 203 měsíců. Kritéria pro zařazení do skupiny jedna splnilo celkem 15 nemocných. Ve skupině dvě bylo 17 pacientů, medián doby do vzniku relapsu byl 34 měsíců. S ohledem na charakter relapsů bylo pět nefritických, osm nefrotických a čtyři extra-renální. Celkem byly pozorovány dva faktory, jimiž se obě skupiny významně lišily: jednak celkovou dobou trvání léčby, jednak celkovou dobou trvání remise. Ve skupině 1 (bez relapsu) trvala celková doba léčby 57 měsíců oproti 30 měsícům ve skupině 2 (s relapsem) ($p < 0,009$), a celková doba trvání remise byla v první skupině 24 měsíců oproti 12 měsícům ve skupině druhé ($p < 0,02$). Určitý vliv zde mohlo sehrát i to, že ve skupině 2 bylo méně nemocných léčeno kombinovanou imunosupresivní terapií (jen 59 % vs. 93 % ve skupině 1). Léčba kortikosteroidy byla srovnatelná jak co do typu, tak dávek podávaných preparátů. Při pokračování sledování zůstalo 12 nemocných ve skupině jedna v kompletní remisi, dva nemocní měli malou proteinurii a jedna nemocná zemřela (krvácení do mozku při pozitivitě antifosfolipidových protilátek). U skupiny dvě, kde byla po vzniku relapsu zahájena kombinovaná imunosupresivní léčba, se v dalším sledování 14 nemocných dostalo opět do kompletní remise, jeden nemocný měl malou proteinurii, u jednoho došlo ke zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu i přes léčbu a jedna nemocná zemřela (na následky sekundárního karcinomu prsu).

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Jak již bylo zmíněno v úvodu článku, panuje všeobecná shoda v délce trvání indukční terapie u nemocných s proliferativními formami LN (4–6 měsíců). Následně by nemocní, z nichž většina dosáhne kompletní či partiální remise, měli být převedeni na udržovací terapii. Řada studií publikovaných v současnosti léčí nemocné v udržovací fázi 24 (Ginzler et al., 2005), resp. 36 měsíců (Contreras et al., 2004). Houssiau ve svém přehledovém článku o terapeutických přístupech k nemocným s LN nedává jednoznačnou odpověď na délku podávání udržovací terapie, nicméně nepřímou z práce vyplývá, že nemocní profitují z dlouhodobé (≥ 5 let) udržovací terapie, která stabilizuje renální funkci a do určité míry i močové nálezy (Houssiau, 2004). Dlouhodobá kombinovaná imunosuprese je ale nepochybně spojena s řadou nežádoucích účinků.

Podobnou otázkou jako autoři článku se zabývali také Groot-scholtenová a spol. ve své metaanalýze (2006). Autoři zde z řady prací zkalkulovali četnost renálních relapsů na 4 až 20/100 pacientů za rok. Tento velký rozptyl relapsů samozřejmě závisel na postavení jednotlivých studií a délce sledování. Výskyt relapsů byl ovlivněn několika faktory: 1) indukční léčbou: větší riziko relapsů u nemocných léčených jen monoterapií kortikoidy v porovnání s léčbou kombinací prednison a cyklofosfamid; 2) iniciální odpovědí na léčbu: větší riziko relapsu u nemocných, kteří dosáhli jen partiální remise v porovnání s kompletními remisemi;

3) demografickými daty: větší riziko relapsů u mladších nemocných, černochů a žen; 4) histologickými parametry: větší incidence relapsů u nemocných s vysokým indexem aktivity/chronicity ve vstupní renální biopsii. Pokud bychom chtěli přistoupit k vysazování terapie, pak je nutné nemocné pečlivě kontrolovat. Kromě renálních parametrů a močových nálezů je vhodná častá kontrola imunologických parametrů aktivity onemocnění, a to složek komplementu C3 a C4 a anti-dsDNA. V současné době se také jeví velmi užitečným stanovování koncentrace anti-C1q protilátek, které jsou velmi citlivým ukazatelem renální aktivity. V závěru dává autorka doporučení, že ukončení imunosupresivní terapie u nemocných bělošského původu s proliferativní formou LN je možné za předpokladu, že byli léčeni po dobu minimálně pěti let od stanovení diagnózy LN, že dosáhli současné jak klinické, tak laboratorní remise (a to včetně imunologické). Vysazování terapie musí být velmi pozvolné. Tyto předpoklady splní pravděpodobně jedna třetina z těchto nemocných. Další třetina ale i přes terapii pozvolna progreduje do chronické renální insuficience s postupnou ztrátou renální funkce.

Literatura

- Contreras G, Pardo V, Leclercq B, et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2004;350:971–980.
- Ginzler EM, Dopleit MA, Aranow C, et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2005; 353:2219–2228.
- Grootsholten C, Berden JHM. Discontinuation of immunosuppression in proliferative lupus nephritis: is it possible? *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:1465–1469.
- Houssiau F. Management of lupus nephritis: an update. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2694–2704.

Další poznatky o humorálních rejekcích transplantované ledviny

Sun Q, Liu ZH, Ji S, et al. Late and early C4d-positive acute rejection: Different clinico-histopathological subentities in renal transplantation. *Kidney Int* 2006;70:377–383.

Rejekce zprostředkovaná protilátkami proti alloantigenu představuje významnou příčinu ztráty transplantované ledviny. Depozice složky komplementu C4d v peritubulárních kapilárách má 95% senzitivitu a specifitu pro přítomnost cirkulujících protilátek proti dárcovskému HLA, a je proto považována za významnou pomůcku při diagnostice humorální rejekce. Dokonce bylo prokázáno, že přítomnost složky komplementu C4d v biopsii štěpu časně po transplantaci ledviny více pomáhá diagnostice humorální rejekce než samotný průkaz těchto protilátek v séru. Bylo rovněž zjištěno, že osud štěpů postižených časnou akutní humorální rejekcí (do 14. dne) je lepší než v případě jejich pozdějšího výskytu.

Je známo, že pozdní akutní celulární rejekční epizody mají horší následky než ty časně. V současnosti bylo prokázáno, že až 40 % histologických preparátů u nemocných s pozdní celulární rejekcí vykazuje pozitivitu barvení proti C4d. Tato studie si kladla za cíl porovnat klinické a histopatologické nálezy u humorální rejekce v různém časovém období po transplantaci ledviny.

Autoři analyzovaly osudy 56 nemocných se steroid-rezistentními rejekcemi a současně s pozitivitou C4d barvením. Rejekci mělo velmi brzy po transplantaci (do 14. dne) 28 z těchto nemocných (VER), pět nemocných v období od 15. do 180. dne po transplantaci (ER) a 23 nemocných mělo tuto rejekci déle než 180. den po transplantaci (LR). Všechny tři skupiny se nelišily v demografických ukazatelích dárců a příjemců, nemocní s velmi časnou rejekcí měli vyšší frekvenci protilátek proti HLA. Mezi nemocnými s ER a LR bylo více těch, kteří si vysadili imunosupresi sami (nespolupráce). Zajímavé bylo, že nemocní s velmi časnou rejekcí měli i horečku. Pozdní rejekce byly zase spojeny s poklesem koncentrací albuminu a hemoglobinu.

Ve všech skupinách byla v histologických preparátech patrna přítomnost mononukleárních buněk v okolí peritubulárních kapilár s glomeruly, tubulitida byla přítomna u 42,5 % velmi časných rejekcí, kdežto u časných rejekcí po 14. dnu to bylo u 80 % nemocných (u pozdních rejekcí to bylo u 78 % nemocných). Pokud byly podávány anti-CD25 monoklonální protilátky, byl výskyt buněčného infiltrátu také významně nižší. Přítomnost fibrózy v intersticiu byla u pozdních rejekcí pochopitelně vyšší. Pozdní humorální rejekce byly také často spojeny s rejekcí II a III podle Banffské klasifikace.

Všichni nemocní dostali jako lék volby methylprednisolon 500 mg po tři následující dny a byli převedeni na tacrolimus s mykofenolátem, pokud tuto léčbu předtím již neměli. Imunoadsorpcie byla provedena jen u šesti nemocných (20 % nemocných). Jednorocní přežití štěpů bylo v případě velmi časných rejekcí 96,4 %, časných rejekcí 60 % a pozdních rejekcí 52 %. Autoři uzavírají, že rejekce zprostředkované protilátkami (humorální rejekce) se liší svými projevy i následky podle doby svého vzniku, a je tedy nutné k nim přistupovat individuálně.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Tato práce je dalším příspěvkem do diskuse o diagnostice, charakteru a léčbě humorálních rejekcí po transplantaci ledviny. Jejich výskyt byl dříve nejasný, i když se o nich dlouho mluvilo. Problém spočíval v jejich diagnostice. Feucht byl první, kdo upozornil na možnost průkazu štěpného produktu komplementu C4d v peritubulárních kapilárách po navázání protilátek proti dárcovskému HLA (Feucht et al., 1993). Do Banffské klasifikace pak byla humorální rejekce zapracována podstatně později, v roce 2003. V principu jsou podle tohoto doplnku Banffské klasifikace (Racusen et al., 2003) rozpoznávány humorální rejekce v případě průkazu protilátek pro HLA dárce I. až III. typu (viz tab.) (není-li možno protilátky prokázat, jde podle klasifikace o podezření).

Typ humorální rejekce

I. ATN-like	C4d+, minimální zánět
II. Kapilární marginace/trombóza	C4d+
III. Arteriální	v3, C4d+

Přístup k léčbě humorálních rejekcí se zjevně liší podle toho, jsou-li diagnostikovány časné (akutní humorální rejekce) po transplantaci, kdy je léčba agresivní, či později (chronická humorální rejekce), kdy agresivní přístup již nemá cenu. V případě akutní humorální rejekce bylo dosaženo úspěchů s opakovanými plazmaferézami a podáním imunoglobulinů, zkoušeli se imunoabsorpce a dosud není jasná role rituximabu (anti CD20). V případě současného výskytu celulární rejekce je léčba posilována kortikoidy anebo anti-lymfocytárními globuliny. Výskyt těchto závažných rejekcí byl vyšší v těch centrech, která provádějí transplantace od HLA nebo ABO nekompatibilních dárců. Pozdní chronická humorální rejekce spíše odráží nedokonalou imunosupresi nebo non-compliance a asi jedinou dosud známou možností je převod nemocných na léčbu tacrolimem a mykofenolát mofetilem se steroidy.

Práce čínských autorů vzbuzuje mnoho otázek, i když vyšla v *Kidney International*. Předně přístup k léčbě jednotlivých typů rejekcí byl uniformní, plazmaferézy ani imunoglobuliny nebyly podávány a imunoabsorpce byla provedena jen u šesti z 56 nemocných. Methylprednisolon sám o sobě jistě nestačí, uvážíme-li, že v souboru byli i nemocní s rejekcí III dle Banffské klasifikace z roku 1997. Rovněž diagnostika se opírala jen o přítomnost C4d v peritubulárních kapilárách, a nikoli o cross-match. Zvláště u časných a pozdních rejekcí je pak otázkou, zda byla opravdu humorální odpověď aktivní, protože složka komplementu C4d může přetrvávat v cévách po řadu týdnů, i když se již další protilátky netvoří. Na druhou stranu, velmi časné rejekce (do 14 dní) byly zřejmě popsány správně, protože je známo, že časné po transplantaci je tato depozice přítomna vždy při aktivní humorální imunitní odpovědi. Je také zajímavé, že autoři rozdělili tyto rejekce na velmi časné a časné a že mezi nimi viděli klinické i histologické rozdíly. Osobně se domnívám, že akutní humorální rejekce se vyskytuje velmi brzy po transplantaci (do 14–21 dní) a že tzv. časná a pozdní rejekce (tedy podle autorů vzniklé od 16. dne do půl roku a po půl roce po transplantaci) představuje jen konglomerát velmi časných rejekcí vzniklých po 14. dnu, nebo ty, které probíhaly pomalu a byly bržděny do určité míry imunosupresí. Ta však nebyla dostatečně účinná, a tak pomalu vznikala i intersticiální fibróza a dysfunkce štěpu. Překvapivý je ze současného pohledu i přístup k velmi časným humorálním rejekcím. Ty se totiž léčí většinou minimálně kombinací plazmaferéz a imunoglobulinů, řada center pak k této léčbě přidává rituximab (monoklonální protilátka proti CD20 na B lymfocytech). Autoři článku ale použili methylprednisolon a jen u šesti nemocných pak imunoabsorpce. Možná byl tento přístup ovlivněn ekonomickými důvody, protože systém zdravotního pojištění v Číně má asi své limity, existuje-li. Každopádně výsledky této léčby byly výborné a srovnatelné s dražší „západní“ léčbou. Jak již ale bylo uvedeno, popis souboru a způsobu léčby je tak nedokonalý, že dost dobře nelze výsledky této jinak velmi aktuální studie generalizovat.

Literatura

Feucht HE, Schneeberger H, Hillebrand G, et al. Capillary deposition of C4d complement fragment and early renal graft loss. *Kidney Int* 1993; 43:1333–1348.

Racusen LC, Colvin RB, Solez K, et al. Antibody-mediated rejection criteria – an addition to the Banff 97 classification of renal allograft rejection. *Am J Transplant*. 2003 Jun;3(6):708–714.

Kombinace tacrolimu a sirolimu není pro dlouhodobou funkci transplantované ledviny výhodná

Gallon L, Perico N, Dimitrov BD, et al. Long-term renal allograft function on a tacrolimus-based, pred-free maintenance immunosuppression comparing sirolimus vs. MMF. *Am J Transplant* 2006;6:1617–1623.

Je dobře známo, že se v poslední době zlepšily krátkodobé výsledky transplantací ledvin. V delším časovém odstupu od transplantace se dlouhodobé výsledky příliš nezměnily. Dlouhodobá funkce štěpu může být negativně ovlivněna hyperlipidemií, diabetem i hypertenzí, na jejichž vzniku se mimo jiné podílejí významnou měrou kortikosteryoidy. Dalším významným faktorem ovlivňujícím negativně dlouhodobé výsledky transplantací ledvin je nefrotoxicita kalcineurinových inhibitorů, především cyklosporinu A i tacrolimu. Druhý jmenovaný však vykazuje menší nefrotoxicke účinky, a možná i proto se používá ve většině center USA jako základní imunosuprese po transplantaci ledviny. Mykofenolát mofetil (MMF) a sirolimus (rapamycin) pak představují významná aditivní imunosupresiva, která umožňují podávání nižšího dávkování inhibitorů kalcineurinu. Velké studie v nedávné minulosti prokázaly, že kombinace cyklosporinu a sirolimu vede oproti kombinaci s MMF k významně kratšímu přežití štěpů. Kombinace tacrolimu a MMF je bezpečná a účinná, dlouhodobé výsledky kombinace tacrolimu a sirolimu ale není dosud prokázána.

Proto byla uskutečněna tato studie, která prospektivně porovnávala dva udržovací imunosupresivní protokoly bez kortikoidů (tacrolimus + MMF vs. tacrolimus + sirolimus). Studie byla koncipována jako pilotní, otevřená, prospektivní a randomizovaná, která se uskutečnila v jednom centru. Primárním cílem bylo přežití štěpů i nemocných po třech letech léčby touto kombinací. Sekundárními cíli byly výskyt akutních rejekcí, renální funkce ve třetím roce odhadnutá pomocí vzorce MDRD, počet pacientů, u nichž byla léčba steroidy nezbytná, a konečně výskyt nežádoucích účinků (hyperlipidémie a infekce). Imunosupresivní režim sestával z úvodního bolu steroidů, s jejichž podáváním se potom dále nepokračovalo, a nultý a druhý den po transplantaci byl nemocným podán basiliximab, monoklonální protilátka proti receptoru pro interleukin 2. Cílové koncentrace tacrolimu byly nejdříve 8–10 během prvních tří měsíců a následně se dále snižovaly. MMF byl podáván v dávce 1 000 mg dvakrát denně a dávka byla upravována podle výskytu leukopenie. Sirolimus byl podáván od prvního operačního dne v dávce 3 mg jednou denně a cílové koncentrace byly 7–10 ng/ml/den. Do studie bylo nakonec zahrnuto 90 nemocných, 46 ve skupině s MMF a 44 ve skupině se sirolimem. Jeden pacient ve skupině s MMF léčbu nedokončil, ve druhé skupině se sirolimem to bylo sedm nemocných.

Třileté přežití štěpů podle Kaplana a Meiera se v obou skupinách lišilo (84 % ve skupině tacrolimus + sirolimus a 98 % ve skupině s tacrolimem + MMF), ve skupině se si-

rolimem selhalo šest štěpů, ve druhé skupině to byl pouze jeden štěp. Rozdíly v přežití nemocných nebyly zaznamenány. Akutní rejekci ve skupině se sirolimem mělo 29 % nemocných, kdežto ve skupině s MMF to bylo jen u 17 % nemocných. Rovněž renální funkce odhadnutá podle vzorce MDRD byla lepší u nemocných léčených tacrolimem + MMF. Ve skupině s MMF byl zaznamenán trend k leukopenii, nemocní se sirolimem pak měli významně vyšší koncentrace cholesterolu. Léčba s MMF byla ukončena u jednoho nemocného pro leukopenii a průjem, kdežto u nemocných se sirolimem to byla hyperlipidémie (jednoukrát) a problematické hojení operační rány (6 nemocných). Nemocní léčení sirolimem měli rovněž vyšší zastoupení v nutné konkomitanti léčbě steroidy, což odráží uvedený vyšší výskyt rejekcí.

Autoři této studie tak, podobně jako tomu bylo ve studiích s cyklosporinem, prokázali, že dlouhodobá léčba tacrolimem a sirolimem je spojena s horšími výsledky než při kombinaci s MMF, a to i při režimu bez kortikoidů.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Tato studie je další příspěvkem k diskusi o vhodnosti kombinace dvou makrolidových imunosupresiv, tacrolimu a sirolimu. Před více než deseti lety byla tato kombinace nepředstavitelná, především pro data ze studií in-vitro, která prokázala jejich vzájemný antagonizující účinek. Oba preparáty se váží na stejný vazebný protein (FKBP), a tak se zdálo, že jejich společné použití nebude nikdy možné. První klinické pozorování MacDonalda (2001) po transplantaci ledviny a pankreatu a zkušenosti s Edmontonským protokolem po transplantaci Langerhansových ostrůvků pak potvrdily, že tato kombinace poskytuje adekvátní a účinnou imunosupresi s malým výskytem akutních rejekcí. Proto byla následně provedena řada studií, které prokázaly, že krátkodobé výsledky této kombinace jsou i po transplantaci ledviny velmi uspokojivé (Vítko et al., 2006), i když výskyt nežádoucích účinků byl alarmující. V dlouhodobém sledování však, podobně jako v případě kombinace cyklosporinu a sirolimu, dochází u řady nemocných k projevům nefrotoxicity spolu s horší renální funkcí. Dlouhodobé studie však dosud chybějí. V této komentované studii byl použit navíc protokol s rychlým vysazením steroidů. Tento režim ale nebyl v případě skupiny léčené tacrolimem a sirolimem příliš úspěšný. Předně se opět potvrdilo, že sirolimus není vhodné podávat od prvního dne po transplantaci, protože je pro své antiproliferační účinky spojen s opožděným hojením operační rány. V tomto případě bylo šest nemocných ze studie vyřazeno, a to mohlo také ovlivnit i tříleté výsledky. Překvapivý je i vyšší výskyt rejekcí ve skupině s tacrolimem a sirolimem (bez steroidů). Dosavadní zkušenosti s touto kombinací se steroidy ukazovaly na nižší výskyt akutních rejekcí (Vítko et al., 2006). Vysvětlení tohoto faktu asi není jednoduché a lze spekulovat o nutnosti léčby s vyššími cílovými koncentracemi tacrolimu v případě, kdy nejsou použity steroidy. Tato studie ale poskytla další robustní údaje, které nás, spolu se zkušenostmi z dalších studií (Meier-Kriesche et al., 2005), opravňují k závěru, že dlouhodobá léčba kombinací tacrolimu a sirolimu

při běžném dávkování (i bez steroidů) není vhodná. Vzhledem k velmi dobrým výsledkům při použití standardní imunosuprese je tak testování dalších možností této kombinace velmi problematické. Jednou z možností se asi jeví velká, kontrolovaná a multicentrická studie, která by mohla potvrdit bezpečnost kombinace minimálních dávek jednoho z preparátů. Zdá se tak, že v současnosti lze tuto kombinaci použít (při běžném dávkování se steroidy) jen přechodně a s cílem kontrolovat pokračující a špatně zvladatelnou rejekci transplantované ledviny.

Literatura

MacDonald A. Improving tolerability of immunosuppressive regimens. Transplantation 2001;72(Suppl):S105–S112.

Vitko S, Wlodarczyk Z, Kyllonen L, et al. Tacrolimus combined with two different dosages of sirolimus in kidney transplantation: results of a multicenter study. Am J Transplant 2006;6:531–538.

Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR. Sirolimus in combination with tacrolimus is associated with worse renal allograft survival compared to mycophenolate mofetil combined with tacrolimus. Am J Transplant 2005;5:2273–2280.

Kombinovaná terapie arteriální hypertenze

Neutel JM. The role of combination therapy in the management of hypertension. Nephrol Dial Transplant 2006;21:1469–1473.

Velké metaanalýzy hypertenzních pacientů jasně prokazují, že vzestup systolického TK v každé věkové skupině je spojen s velmi výrazným vzestupem kardiovaskulárního nemoci (Lewington, 2002). Při každém zvýšení systolického TK o 20 mm Hg či zvýšení diastolického TK o 10 mm Hg se zdvojnásobuje riziko kardiovaskulárního onemocnění. A naopak – výsledky metaanalýz studií zabývajících se léčbou systolické hypertenze prokázaly, že snížení systolického TK o každých 20 mm Hg je provázeno snížením kardiovaskulární nemoci zhruba o 40–45 % (Staessen, 2001). Z uvedených údajů vyplývá význam arteriální hypertenze pro kardiovaskulární riziko i příznivý dopad léčby hypertenze pro snížení tohoto rizika. Navzdory těmto nálezům ukazují dostupné epidemiologické údaje z celého světa, že TK < 140/90 mm Hg dosahuje méně než jedna třetina nemocných s arteriální hypertenzí. Jde o nemocné, u nichž byla stanovena diagnóza arteriální hypertenze a také zahájena její léčba, avšak z určitých důvodů byla kontrola hypertenze ponechána na neuspokojivých hodnotách.

Příčiny neuspokojivé kontroly arteriální hypertenze: V současné době je k dispozici více než 125 antihypertenzních léků, a to léků velmi účinných. Je tedy otázkou, proč zůstává kontrola hypertenze na této neuspokojivé úrovni a v čem bychom měli změnit náš přístup, aby se tento stav změnil. Jednou z možných příčin neuspokojivé kontroly arteriální hypertenze je dosud používaný princip odstupňované léčby, resp. léčby hypertenze postupnými kroky („stepped care approach“). V rámci tohoto léčebného přístupu k chronicky nemocným je doporučena léčba omezeným počtem léků v co nejnižším dávkování. Ačkoli je tento koncept v platnosti nejméně posledních 30 let, lze z dosavadních výsledků kontroly hypertenze (tj. zlepšení kontroly hypertenze za

uvedené období pouze o 5 %) rozumně soudit, že nesplnil očekávání a selhal. Důvod selhání spočívá v mechanismu protichůdného působení žádoucích vs. nežádoucích účinků léku, který se uplatňuje při zvyšování dávky antihypertenziva. V závislosti na vazbě dávka – účinek je klinik v rámci konceptu odstupňované léčby nucen při zvyšování dávky antihypertenziva zvolit ten důležitější přínos daného léku (dosažení antihypertenzního účinku vs. vyšší výskyt nežádoucích účinků). Často je tak adekvátní kontrola arteriální hypertenze obětována na úkor zachování nežádoucích účinků na přijatelné úrovni.

Řešení: kombinovaná léčba – větší účinnost: Řešení uvedeného problému spočívá v uplatnění kombinované léčby. Z hlediska účinnosti lze uvést, že použití kombinace dvou antihypertenzních látek je vždy spojeno s větším účinkem než podání jedné látky ve vysoké dávce. Jako příklad lze uvést kombinaci malé dávky hydrochlorothiazidu (HCT) (6,25 mg) + malé dávky bisoprololu (10 mg), která je účinnější než každá z obou samostatných látek podaných samostatně ve vysoké dávce (HCT 25 mg či bisoprolol 40 mg) (Frishman, 1994). Podobné výsledky lze pozorovat při porovnání kombinace některého blokátoru receptorů pro angiotensin II (ARB) + malé dávky HCT (12,5 mg) versus vysoké dávky ARB v monoterapii (Chrysant, 2004). Pro klinické účely je důležité zjištění, že použití kombinace komplementárních látek (pro léčbu hypertenze) je zhruba trojnásobně výhodnější v porovnání se zvyšováním jedné látky použité v monoterapii.

Kombinovaná léčba – menší počet nežádoucích účinků: Použití kombinované léčby je provázeno stejným či menším počtem nežádoucích účinků než při použití jedné látky o vyšší dávce v monoterapii. Zatímco např. užití beta-blokátorů či diuretik ve vyšších dávkách je spojeno s výskytem značného počtu nežádoucích účinků, vede kombinace těchto léků k výraznému poklesu TK při výskytu nežádoucích účinků s četností srovnatelnou s podáním placeba. Přidání inhibitoru ACE do kombinace k blokátoru kalciového kanálu dihydropyridinového typu vede ke snížení výskytu otoků, a to přes větší pokles TK, než při podání blokátoru kalciového kanálu v monoterapii (zprostředkováno snížením kapilárního tlaku při kombinované léčbě). Podobně mohou být nežádoucí metabolické účinky diuretik zmírněny po přidání ARB či inhibitorů ACE. Za určitých okolností lze tak složením látek v kombinaci dosáhnout, aby byl vektor účinku a bezpečnosti zaměřen při podání léčby stejným směrem.

Role fixních terapií: Tento koncept umožnil použít vyšší dávky fixních kombinací. Zatímco běžná dávka HCT užívaného v monoterapii nepřesahuje obvykle 12,5 mg, obsahují mnohé nové fixní kombinace antihypertenzních látek HCT v dávce 25 mg. Ukázalo se totiž, že přidáním 12,5 mg HCT ke stávající kombinaci inhibitor ACE + HCT (v dávce 12,5 mg) lze dosáhnout dalšího výrazného poklesu TK při přijatelném vzestupu nežádoucích účinků. Compliance u nemocných léčených fixní kombinací léčbou bývá zvýšená v důsledku jednoduššího léčebného režimu (jednodušší dávkování nebo menší počet užívaných tablet). Další výhodou je skutečnost, že díky rychlejší úpravě arteriální hypertenze lze dosáhnout časnější redukce kardiovaskulárních příhod.

Je obava z nadměrné léčby oprávněná? V praxi je často snížení TK do rozmezí normálních hodnot vnímáno jako zcela uspokojivý výsledek antihypertenzní léčby. Ve světle údajů zdůrazňujících potřebu docílit nízkých hodnot TK, coby předpokladu prevence kardiovaskulárních příhod, se jeví kombinace léků jako velmi dobře odůvodnitelná, pokud přispěje k uspokojivé kontrole hypertenze, často s hodnotami TK nižšími, než jakých by bylo možno dosáhnout pouhou monoterapií.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Miroslav Merta, CSc.

Skutečnost, že zvýšené hodnoty TK představují pro nemocné významné kardiovaskulární riziko, dokazuje řada studií. Ve studii UKDPS byly léčeny dvě skupiny nemocných diabetiků s arteriální hypertenzí – jedna s adekvátní kontrolou TK a druhá s neuspokojivými hodnotami TK. Rozdíl v dosažených hodnotách TK mezi oběma skupinami byl 10/5 mm Hg. I přes tento zdánlivě nevelký rozdíl v úrovni kompenzace TK byl rozdíl ve výskytu kardiovaskulárních komplikací značný – ve skupině s uspokojivou kontrolou hypertenze vzniklo o 44 % cévních mozkových příhod (CMP) a o 21 % infarktů myokardu (IM) méně než ve skupině nemocných léčených méně intenzivně. Podobně příznivý trend bylo možno pozorovat ve studii HOT (resp. její diabetické větvi), kde při každém poklesu diastolického TK o 2 mm Hg se snížil počet kardiovaskulárních příhod (CMP o 10 % a koronárních příhod o 7 %) (Hansson, 1998). Tyto trendy se samozřejmě promítají do (stále se snižujících) cílových hodnot TK, která jsou součástí doporučení pro léčbu hypertenze vytvářených pod záštitou World Health Organization-International Society of Hypertension (WHO-ISH) a dalších odborných organizací.

Důvodů, které způsobují, že skutečná situace v klinické praxi se do značné míry liší či nedosahuje hodnot doporučovaných v rámci guidelines, je řada. Uplatňují se faktory subjektivní i objektivní povahy, které byly či jsou předmětem mnoha analýz. Významný podíl na (ne)dodržení optimální korekce TK má jistě i konkrétní taktika farmakologické léčby. Spolu s potřebou dosáhnout podstatně nižších cílových hodnot TK než v minulosti a zřetelně se rozšiřující paletou antihypertenzních látek nabývá charakter volby antihypertenziva první volby nových rozměrů. Mnohem více než v minulosti je třeba k uspokojení potřeb vázaných na uspokojivou kompenzaci TK (v souladu s dnešními požadavky na relativně nízké cílové hodnoty TK) sáhnout ke kombinované léčbě. Na druhé straně lze mnohem snáze než v minulosti takovou (kombinovanou) léčbu, která by zaručila dobrou snášenlivost z hlediska výskytu nežádoucích účinků a která by také splňovala některé specifické požadavky (např. nefroprotektivit u nemocných s chronickou nefropatií, přednostně poskytovanou inhibitory ACE nebo ARB), pacientovi poskytnout.

Co brání širšímu uplatnění kombinované antihypertenzní léčby? K nejdůležitějším příčinám patří patrně určitý konzervatismus a tradiční přístup k odstupňované léčbě arteriální hypertenze, podepřený nezřídka dlouhodobou zkušeností. K tomu, aby byla taktika kombinované léčby více používána, je nezbytné,

aby byly dostatečně známy a vyzdvíženy ty výhodné kombinace léků, v jejichž rámci lze kombinací docílit zvýšené účinnosti za cenu malého zvýšení nežádoucích účinků (či lépe za neutrálního/příznivého působení na vedlejší účinky). Je nutno zdůraznit, že ne všechny kombinace antihypertenziv mají tyto vlastnosti. Obava z možných negativních dopadů některých kombinací antihypertenzních léků je patrně jedním z důvodů určité zdrženlivosti vůči aplikaci kombinované léčby.

Závěrem: Použití kombinované léčby v první linii léčby arteriální hypertenze představuje významný prostředek, jak lze docílit účinnější kontroly hypertenze ve srovnání s tradiční taktikou odstupňované antihypertenzní léčby, a zaslouhuje si proto zvýšenou pozornost.

Literatura

- Chrysant SG, Weber MA, Wang AC, Hinman DJ. Evaluation of antihypertensive therapy with the combination of olmesartan medoxomil and hydrochlorothiazide. *Am J Hypertens* 2004;17:252–259.
- Frishman WH, Bryzinski BS, Coulson LR, et al. A multifactorial trial design to assess combination therapy in hypertension. Treatment with bisoprolol and hydrochlorothiazide. *Arch Intern Med* 1994;154:1461–1468.
- Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *HOT Study Group. Lancet* 1998;351:1755–1762.
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data from one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903–1913.
- Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet* 2001;358:1305–1315.

Role aquaporinu v peritoneální dialýze

Ni J, Verbavatz J-M, Rippe A, Boisdé I, Moulin P, Rippe B, Verkman AS, Devuyst O. Aquaporin-1 plays an essential role in water permeability and ultrafiltration during peritoneal dialysis. *Kidney Int* 2006;69:1518–1525.

Ni a spol. se v editoriale publikovaném v květnovém čísle *Kidney Int* zabývali významem aquaporinu-1 (AQP1) pro propustnost pro vodu a ultrafiltraci (UF) během peritoneální dialýzy (PD).

Kapacita peritoneální membrány pro UF je významným faktorem predikce prognózy a mortality PD pacientů (Churchill, 1998). Selhání ultrafiltrační schopnosti je nejčastější abnormalitou u pacientů dlouhodobě léčených PD a patří k hlavním příčinám technického selhání (Davies, 1998). B. Rippe a spol. navrhli před 15 lety na podkladě počítačových simulací „třípórový model“ k popisu procesů výměny tekutin odehrávajících se na peritoneální membráně (Rippe, 1991). Tento model umožnil dlouhodobou monitoraci pacientů a úpravu dialyzační léčby. U třípórového modelu se předpokládá, že hlavní transportní překážku peritonea tvoří endotel kapilár. „Malé póry“ (poloměr 40–50 Å), které odpovídají štěrbinám mezi buňkami endotelu, jsou odpovědné asi za 95 % hydraulické vodivosti (UF koeficient, L_p S). Druhá populace pórů, tzv. „velké póry“ (poloměr 250 Å), která má původ v interendoteliálních venulárních mezerách, odpovídá za 5 % UF koeficientu. Tyto póry se uplatňují v transportu makromolekul. Ačkoli tvoří méně než 0,01 %

z celkového počtu pórů, zprostředkovávají významnou měrou přesun plazmy z krve do peritoneální dutiny UF mechanismem. Třetí populace pórů se skládá z „ultramalých pórů“ lokalizovaných v endoteliálních buňkách, které jsou specifické pro vodu. Odpovídají přibližně za 1–2 % hydraulické vodivosti, tzn. nepřispívají významně k celkovému UF koeficientu. Vzhledem k tomu, že nepropouštějí soluty a usnadňují transport vody, jsou tyto ultramale póry extrémně důležité pro krystaloidní osmózu. Předpokládá se, že zprostředkovávají asi polovinu ultrafiltrace, a odpovídají za pokles koncentrace sodíku v dialyzátu („sodium sieving“) v průběhu nálože dialyzačního roztoku obsahující hypertonicou glukózu.

Pochopení role a molekulární podstaty ultramalých pórů má zásadní klinický význam, jelikož vazba mezi integritou ultramalých pórů a UF kapacitou a „prosíváním“ sodíku je jednou z nejvíce diskutovaných záležitostí v peritoneální dialýze. Z dostupných údajů lze vyvodit, že na molekulární úrovni odpovídají zmiňovaným ultramalým pórům vodní kanály tvořené AQP1.

Ni a spol. se za použití myšího modelu pokusili charakterizovat expresi AQP genu na peritoneální membráně, a podat tak přímý důkaz o úloze AQP1 v transportních procesech na peritoneu. *Metody:* Ve studii byly použity myši s chybějícím AQP1 (Ma, 1998). Transportní děje na myším peritoneu byly studovány za pomoci peritoneálního ekvilibračního testu (PET) při použití dialyzátu s obsahem 7% glukózy. Po 0, 30, 60 a 120 minutách od napuštění 2 ml roztoku do peritoneální dutiny byly odebrány vzorky krve a dialyzátu. Ke konci prodlevy byla měřena čistá UF. Byly rovněž stanoveny hodnoty nitritů a nitrátů. Transport malých solutů byl odvozen z transportních charakteristik urey a glukózy. Za účelem zjištění volumových křivek a iniciální UF bylo do peritoneální dutiny instilováno 2,5 ml 3,86% glukózy obsahující sérový albumin (značený I¹²⁵). Vzorky krve a dialyzátu byly odečítány v gama-counteru. Na konci prodlevy byly myši utráceny a vzorky tkáně byly odebrány na fixaci (nástěnné a viscerální peritoneum) a mRNA/protein extrakci (viscerální peritoneum). Celková RNA z myšího viscerálního peritonea byla extrahována (Trizolem) a po dalších úpravách vyšetřena za použití definovaných primerů. Byly stanoveny hladiny mRNA cílových genů metodou RT-PCR. Byly použity protilátky proti AQP1, proti eNOS, proti CD31, proti dalším AQP a některým dalším působkům. Vzorky viscerálního a parietálního peritonea byly fixovány v paraformaldehydu a uloženy do parafinu a následně zpracovány příslušnými barveními a imunohistochemickými postupy. Mikrovaskulární hustota byla vyhodnocena na podkladě stanovení protilátkové reakce proti CD31. Myší peritoneum bylo vyšetřeno ultrastrukturálně a také pomocí barvení zlatem (imunogold).

Výsledky: Proti divokému typu Aqp1 myši (Aqp1^{+/+}) měly myši Aqp1^{-/-} nižší hmotnost, plazmatickou ureu a hodnotu středního tlaku. U „mezitypu“ (Aqp1^{+/-}) se uvedené parametry pohybovaly mezi Aqp1^{+/+} a Aqp1^{-/-}. U myši Aqp1^{-/-} byla

zřetelná porucha koncentrační schopnosti ledvin (přítomna polyurie). Nejvýznamnější izoformou AQP na myším peritoneu byl AQP1. Korové a glykosylované izoformy AQP1 byly identifikovány na viscerálním peritoneu Aqp1^{+/+} myši. U Aqp1^{+/+} myši došlo k 50% redukci hustoty exprese Aqp1. Dalece AQP1 nebyla provázána změnami endoteliálních proteinů. Delece AQP1 nebyla provázána strukturálními změnami viscerálního či parietálního peritonea a/nebo změnami v hustotě cévního zásobení. AQP1 byl lokalizován výhradně v endotelu lemujícím peritoneální kapiláry či venuly Aqp1^{+/+} myši. Imunogold elektronovou mikroskopií a ultrastrukturálním vyšetřením byla rovněž prokázána silná pozitivita AQP1 v endotelu peritoneálních kapilár (při negativitě AQP1 v mezoteliálních buňkách) u Aqp1^{+/+}. U myši Aqp1^{+/+} byla pozitivita slabší a u Aqp1^{-/-} myši dle očekávání nebyla přítomnost AQP1 prokazatelná. U myši Aqp1^{+/+} bylo možno navodit podáním PD roztoku typické změny v „prosívání“ (sieving) sodíku, progresivní reabsorpci glukózy z dialyzátu a čisté UF. Aqp1^{-/-} myši ztratily zcela schopnost prosít sodík a dosáhly 50% poklesu čisté UF, zatímco reabsorpce glukózy z dialyzátu a poměr osmolality D/P ve 30. minutě zůstaly nezměněny. Transport malých solutů byl ve všech třech skupinách myši obdobný. Iniciální UF se zřetelně lišily: 33,5 μl/min u Aqp1^{+/+} myši, 22 μl/min u Aqp1^{+/+} myši a 10 μl/min u Aqp1^{-/-} myši.

Diskuse: Výsledky studie jednoznačně prokázaly, že AQP1 zprostředkovává iniciální transport bezsolutové vody (hodnocený dle prosívání sodíku) a rovněž polovinu UF v průběhu PD prováděné u myšího modelu. Uvedené změny, pozorované u Aqp1^{-/-} myši se přitom odehrávají beze změny v mikrovaskulární struktuře. Studie zřetelně podporuje již dříve formulovanou hypotézu o tom, že funkční ztráta AQP1 je příčinou ztráty prosívací schopnosti peritonea pro sodík. Delece AQP1 u testovaných zvířat navodila ztrátu prosívací schopnosti peritonea pro sodík. Druhým nejvýznamnějším výsledkem studie je potvrzení další predikce třípórového modelu týkající se UF. Studie potvrdila, že AQP1 zprostředkovává asi 50 % čisté UF (v průběhu hypertonické nálože), aniž by ovlivňovala transport malých solutů.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Miroslav Merta, CSc.

Podstatnou část transportní bariéry pro peritoneální dialýzu tvoří endotel krevních kapilár. Cévní zásobení charakteru mikrovaskulatury se nachází v tkáni přiléhající na peritoneum (Flessner, 2005). Teorie pórů uplatňujících se v kapilárním transportu byla vznesena zhruba před 60 lety. K původní představě o dvou základních typech pórů (velkých, umožňujících transport makromolekul a bílkovin, a malých, umožňujících transport menších solutů, např. iontů, glukózy) se posléze přidružila úvaha o třetím typu pórů, umožňujících pouze transport vody. Tento typ pórů je za podmínek izotonického prostředí po obou stranách vaskulární bariéry, tj. lumenální a intersticiální, relativně nedů-

ležitý. Při peritoneální dialýze se však situace zásadně mění, neboť díky influxu glukózy z dialyzačního roztoku se v intersticiální oblasti výrazně zvyšuje osmotický tlak. Z důvodu vzniklého rozdílu mezi zvýšeným osmotickým tlakem na straně intersticiální a nezměněným na straně lumenální dochází k osmóze či UF z lumina do intersticia. Tento přebytek tekutin je následně z těla pacienta odstraněn. Teprve klinické pozorování rychlého poklesu sodíku v dialyzátu, ke kterému pravidelně dochází v prvních 10–20 minutách po napuštění hypertonického dialyzačního roztoku do peritoneální dutiny, přivedlo Rippa k formulaci „třípórové teorie“. Podle třípórového modelu přibližně 50 % vody bromadící se v peritoneální dutině během PD přestupuje transportní bariéru právě prostřednictvím transcelulárních (či „pouze-vodních“) pórů. Vzhledem k tomu, že soluty touto transportní drahou neprojdou, vytváří se bezsolutová UF, vedoucí následně k poklesu sodíku v dialyzátu během časné fáze osmotického procesu.

Objev AQP1 začátkem 90. let 20. století znamenal novou etapu ve výzkumu peritonea. Podařilo se dokázat, že inhibicí kanálů zprostředkovaných AQP1 (chloridem rtuťnatým) dochází při PD k výraznému poklesu filtrace tekutiny z tkáně do peritoneální dutiny. Následně Yang a spol. (1999) použili transgenní AQP1 knockoutované myši k tomu, aby prokázali, že vyřazení AQP1 je v případě PD prováděné s hypertonickým roztokem spojeno s poklesem UF přibližně o 60 %. Tyto výsledky experimentálních studií byly v podstatě v souladu s teoretickými předpoklady Rippova třípórového modelu. V klinické praxi se ztráta UF bezsolutové vody během iniciální fáze PD prodlevy, označovala jako selhání UF a vysvětlovala se funkční poruchou či ztrátou AQP1 (Smit, 2004). V komentované práci se Ni a spol. podařilo na modelu transgenních AQP1 knockoutovaných myši potvrdit význam AQP1 kanálu pro UF a pro vysvětlení fenoménu „prosívání sodíku“ a dále prokázat lokalizaci AQP1 na peritoneu (exprese AQP1 v endotelu).

Uvedená studie znamená nepochybný přínos nejen pro samotnou teorii transportu solutů a vody přes PD membránu. Vnáší a rozvíjí experimentální postupy kombinující užití transgenních zvířat, užití metodik molekulární biologie, zavedení PD techniky na experimentálních zvířatech a využití vysoce sofistikovaných morfometrických metod. Jedná se o slibný přístup, který snad umožní vysvětlit či pochopit i takové klinicky významné děje, jako jsou změny filtrační schopnosti bezsolutové vody a čisté UF během peritonitidy či zánětlivých procesů na pobřišnici.

Literatura

- Churchill DN, Thorpe KE, Nolph KD, et al. Increased peritoneal membrane transport is associated with decreased patient, and technique survival for continuous peritoneal dialysis patients. The Canada-USA (CANUSA) Peritoneal Dialysis Study Group. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:1285–1292.
- Davies SJ, Phillips L, Griffiths AM, et al. What really happens to people on long-term peritoneal dialysis? *Kidney Int* 1998;54:2207–2217.
- Rippe, B. A three-pore model of peritoneal transport. *Perit Dial Int* 1993;13(Suppl 2):S1–S4.
- Smit, W, Struijk, DG, Ho-Dac-Pannekeet, MM, Krediet RT. Quantification of free water transport in peritoneal dialysis. *Kidney Int* 2004;66:849–854.
- Yang, B, Folkesson, HG, Yang, J, et al. Reduced osmotic water permeability of the peritoneal barrier in aquaporin-1 knockout mice. *Am J Physiol* 1999;276:C76–C81.

Vysoká dávka antagonisty angiotensinu může být více renoprotektivní než standardní dávka

Aranda P, Segura J, Ruilope LM, et al. Long-term renoprotective effects of standard versus high doses of telmisartan in hypertensive nondiabetic nephropathies. *Am J Kidney Dis* 2005;46:1074–1079.

Renoprotektivní účinek inhibitorů angiotensin konvertujícího enzymu i blokátorů receptorů AT_1 pro angiotensin II (antagonistů angiotensinu) byl přesvědčivě demonstrován v řadě velkých randomizovaných prospektivních klinických studií jak u pacientů s diabetickou nefropatií (Parving et al., 2001; Lewis et al., 2001), tak i u nediabetických onemocnění ledvin. Inhibitory ACE či antagonisté angiotensinu ale obvykle riziko progresu chronického onemocnění ledvin jen snižují (o 30–50 %), chronická renální insuficience tedy přes léčbu těmito léky u většiny pacientů dále (být pomaleji, resp. u menší části pacientů) progreduje do terminálního selhání ledvin. Jedním z důvodů může být nekompletní blokáda systému renin-angiotensin-aldosteron, která by mohla být zlepšena např. kombinací inhibitorů ACE s antagonisty angiotensinu (Nakao et al., 2003) nebo s antagonisty aldosteronu. Současné dávky antagonistů angiotensinu mohou být dle některých prací nedostatečné, blokují jen cca 40 % receptorů AT_1 (Forclaz et al., 2003). Zvýšení dávky antagonisty angiotensinu by tak mohlo mít podobný účinek jako kombinace antagonisty angiotensinu s inhibitorem ACE.

V komentované španělské studii bylo 78 hypertenzních nediabetických pacientů (71,8 % mužů) starších 18 let (průměrného věku $43,5 \pm 13,2$ let) s biopicky prokázanou chronickou proteinurickou nefropatií randomizováno ke standardní (80 mg jednou denně) nebo vysoké (80 mg 2× denně) dávce telmisartanu a sledováno po dobu $24,6 \pm 2,2$ měsíce. Před zahájením vlastní studie byli pacienti ponecháni čtyři týdny na své původní antihypertenzní medikaci s výjimkou inhibitorů ACE a antagonistů angiotensinu, v průběhu sledování bylo možno k doporučené dávce telmisartanu přidat jakoukoli další antihypertenzní medikaci s výjimkou inhibitorů ACE a antagonistů angiotensinu tak, aby bylo dosaženo cílového krevního tlaku nižšího než 130/80 mm Hg. Pacientům bylo doporučeno omezení soli (na 4–6 g denně) a bílkovin (0,7–0,8 g/kg/den) v dietě.

Pacienti v obou skupinách se vstupně nelišili věkem, zastoupením pohlaví, BMI, výší krevního tlaku ($134,3 \pm 13$ vs. $138,1 \pm 13$ mm Hg), renální funkcí ani proteinurií a měli srovnatelnou kontrolu krevního tlaku i v průběhu sledování. Rovněž zastoupení glomerulopatií bylo v obou skupinách podobné (IgA nefropatie 42,5 % vs. 44 %, membranózní nefropatie 27,5 % vs. 23,7 %, fokálně segmentální glomeruloskleróza 10 % vs. 10,5 % a nefroskleróza 20 % vs. 21,1 %). Z dalších antihypertenziv podávaných k dosažení cílového krevního tlaku užívalo 52,5 %, resp. 57,9 % pacientů diuretika, často se používaly také blokátory kalciových kanálů a alfa-blokátory. Pacienti v obou skupi-

nách se nelišili ani v zastoupení jednotlivých skupin antihypertenziv, ani v počtu užívaných antihypertenziv, ani v užívání statinů, allopurinolu a antiagregancií.

Ve skupině léčené 80 mg telmisartanu denně stoupla v průběhu sledování sérová koncentrace kreatininu významně ze 141 ± 52 na 239 ± 80 $\mu\text{mol/l}$ ($p < 0,01$), zatímco u pacientů léčených 160 mg telmisartanu denně se koncentrace kreatininu v průběhu sledování významně nezměnila (141 ± 62 vs. 141 ± 71 $\mu\text{mol/l}$). Podobně u pacientů na standardní dávce telmisartanu klesla v průběhu sledování významně clearance kreatininu z $1,13 \pm 0,50$ na $0,83 \pm 0,57$ ml/s/1,73 m^2 ($p < 0,01$), u pacientů na vyšší dávce telmisartanu se clearance kreatininu v průběhu sledování významně nezměnila (67 ± 38 vs. 74 ± 38 ml/s/1,73 m^2).

Pokles proteinurie v průběhu sledování byl významný v obou skupinách, byl však statisticky významně vyšší u pacientů na vyšší dávce telmisartanu. Proteinurie nižší než 0,3 g/24 h dosáhlo na konci doby sledování jen 15 % pacientů léčených standardní dávkou telmisartanu ve srovnání se 40 % pacientů léčených vyšší dávkou telmisartanu. Sérové koncentrace lipidů ani kalémie se v obou skupinách v průběhu sledování významně nelišily. Nežádoucí účinky telmisartanu se vyskytovaly v obou skupinách léčených pacientů stejně často (15 % vs. 13,2 %). Vyšší dávka telmisartanu má tak dle autorů větší antiproteinurický i renoprotektivní účinek.

KOMENTÁŘ

prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Renoprotektivní účinek inhibitorů ACE a antagonistů angiotensinu je sice nepochybně klinicky velmi významný, ale relativně neuspokojivý, značná část pacientů přes tuto léčbu stále progreduje do terminálního selhání ledvin. Důvodem může být nedostatečná inhibice účinků angiotensinu II. V nedávno publikované studii ukázal Forclaz, že při podávání telmisartanu v dávce 80 mg denně je blokováno jen cca 40 % receptorů AT_1 , zatímco při podávání 160 mg denně v jedné denní dávce je to 57 % a při podávání 160 mg denně rozdělené ve dvou denních dávkách je to již 64 %. Doporučovaná standardní dávka inhibitorů ACE či antagonistů angiotensinu tak může být nedostatečná.

U proteinurických pacientů s diabetem 2. typu nevedlo zvýšení dávky losartanu ze 100 mg na 150 mg denně (Andersen et al., 2002), ani candesartanu ze 16 mg denně na 32 mg denně (Rossing et al., 2003) k většímu antihypertenznímu a antiproteinurickému účinku. V nedávno publikované studii ale prokázali Schmieder et al. (2005) u pacientů s nediabetickými chronickými proteinurickými nefropatiemi, že zvýšením dávky candesartanu z běžně doporučovaných 16 mg denně na 64 mg denně (ale nikoli jen 32 mg denně) lze po třech měsících snížit proteinurii dále z 2,54 na 1,41 g/24 h, aniž by současně došlo k poklesu krevního tlaku. Výraznější antiproteinurický účinek zvýšené dávky tak může záviset na typu renálního onemocnění (diabetické vs. nediabetické onemocnění ledvin) a na podávané dávce antagonisty angiotensinu (k dosažení většího antiproteinurického účinku může být potřebné výraznější zvýšení dávky antagonisty angiotensinu než ve výše citovaných studiích). Forclaz

např. ukázal (2003), že 200 mg losartanu inhibovalo receptor AT_1 efektivněji než 150 mg losartanu.

Komentovaná studie poskytuje mnohem cennější údaje než kterákoli ze tří posledně zmíněných. Vyšší dávka telmisartanu byla v této studii podávána nejen několik měsíců, ale v průměru déle než dva roky a hlavním sledovaným parametrem nebyl antiproteinurický účinek, ale vliv na stabilizaci renální funkce. Příznivý renoprotektivní účinek byl navíc spojen se srovnatelnou tolerancí jako léčba nižší dávkou. Nevýhodou studie je poměrně malý počet sledovaných pacientů a relativně krátká doba sledování s tím, že oba tyto parametry nebyly předem definovány. Komentovaná studie naznačuje, že inhibitory ACE a antagonisté angiotensinu mají větší renoprotektivní účinek než ten, který je t.č. využíván.

Velké randomizované studie by měly porovnat vysoké (event. velmi vysoké) dávky antagonistů angiotensinu (event. inhibitorů ACE) s jinými nadějnými postupy (kombinací inhibitorů ACE a antagonistů angiotensinu a/nebo kombinací těchto léků s antagonisty aldosteronu).

V běžné klinické praxi bychom mohli zkusit opatrně titrovat dávky antagonistů angiotensinu u pacientů, u nichž přetrvává proteinurie > 2 g/24 h i přes léčbu standardní dávkou léku za současného pečlivého monitorování jejich možných nežádoucích účinků (hyperkalémie, zhoršení renální funkce u pacientů s nediagnostikovanou stenózou renální tepny). Taková léčba by nepochybně měla být realizována pouze ve specializovaných nefrologických poradnách.

Literatura

- Andersen S, Rossing P, Juhl TR, et al. Optimal dose of losartan for renoprotection in diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17:1413–1418.
- Forclaz A, Maillard M, Nussberger J, et al. Angiotensin II receptor blockade: is there truly a benefit of adding an ACE inhibitor? *Hypertension* 2003;41:31–36.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851–860.
- Nakao N, Yoshimura A, Morita H, et al. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): A randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:117–124.
- Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:870–878.
- Rossing K, Christensen PK, Hansen BV, et al. Optimal dose of candesartan for renoprotection in type 2 diabetes patients with nephropathy: A double blind randomised crossover study. *Diabetes Care* 2003;26:150–155.
- Schmieder RE, Klingbeil AU, Fleischmann EH, et al. Additional antiproteinuric effect of ultrahigh dose candesartan: a double-blind, randomized, prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3038–3045.

Lze snížit riziko vývoje hypertenze léčbou prehypertenzních pacientů antagonisty angiotensinu?

Julius S, Nesbitt SD, Egan BM, et al. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. *N Engl J Med* 2006;354:1685–1697.

Systolický krevní tlak v rozmezí 130–139 mm Hg a diastolický krevní tlak ≤ 89 mm Hg nebo diastolický krevní tlak v rozmezí 85–89 mm Hg a systolický krevní tlak ≤ 139 mm Hg je dle posledních amerických doporučení pro

diagnostiku a léčbu hypertenze (JNC VII, Chobanian et al., 2003) definován jako prehypertenze. Prehypertenze je spojena s rizikem vývoje prvního stadia hypertenze a s vyšším kardiovaskulárním rizikem.

Cílem komentované studie TROPHY (Trial of Preventing Hypertension) bylo zjistit, zda lze léčbou prehypertenze antagonistou angiotenzinu snížit riziko vývoje hypertenze.

Studie měla následující východiska: 1) prehypertenze je spojena se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem a pacienti by tak měli profitovat se snížením krevního tlaku, 2) aktivace systému renin-angiotensin-aldosteron hraje důležitou roli v patogenezi vaskulární hypertrofie a jeho inhibice by tak mohla zabránit rozvoji těchto orgánových změn, 3) přestože by prehypertenze měla být dle současných doporučení léčena změnou životního stylu (snížením váhy, omezením soli v dietě, cvičením a dalšími úpravami diety), je zřejmé, že výskyt prehypertenze v populaci se postupně zvyšuje a širší implementace modifikace stylu života je obtížná a často nepříliš efektivní.

Primárním cílem studie bylo ukázat, že dvouletá léčba candesartanem sníží incidenci hypertenze i dva roky po jeho vysazení. Sekundárním cílem bylo zhodnotit incidenci hypertenze na konci dvouleté léčby prehypertenze candesartanem nebo placebem. Jako vývoj hypertenze bylo hodnoceno zjištění průměrného systolického krevního tlaku > 140 mm Hg a průměrného diastolického krevního tlaku > 90 mm Hg při kterékoli kontrole v průběhu čtyřletého sledování. U pacientů, u nichž došlo k vývoji hypertenze, byla zahájena antihypertenzní léčba metoprololem nebo hydrochlorothiazidem.

Z původně sledovaných 1 904 pacientů bylo randomizováno 809 pacientů s opakovaně naměřeným systolickým tlakem 130–139 mm Hg a diastolickým krevním tlakem do 89 mm Hg nebo s opakovaně naměřeným diastolickým krevním tlakem 85–89 mm Hg a systolickým krevním tlakem 139 mm Hg a méně. Pacienti byli randomizováni k dvouleté léčbě antagonistou angiotensinu candesartanem (409 pacientů) nebo placebem (400 pacientů) a sledování celkem čtyři roky. Pro analýzu byla k dispozici data od 772 pacientů (391 léčených candesartanem a 381 léčených placebem), průměrný věk těchto pacientů byl 48,5 roku, 59,6 % z nich byli muži, průměrný BMI byl 30, více než 50 % pacientů mělo cholesterol vyšší než 5,2 mmol/l, 40 % pacientů mělo hypertriglyceridémii, průměrná sérová koncentrace kreatininu byl 76 μ mol/l bez rozdílu mezi pacienty randomizovanými k léčbě candesartanem a placebem. Průměrný vstupní krevní tlak byl v obou skupinách cca 134/85 mm Hg.

Během prvních dvou let sledování se hypertenze vyvinula u 154 pacientů (40,4 %) v placebové skupině a u 53 pacientů (13,6 %) léčených candesartanem (snížení relativního rizika o 66,3 %, $p < 0,001$). Po čtyřech letech sledování se hypertenze vyvinula u 240 pacientů (63 %) léčených placebem a u 208 pacientů (53,2 %) léčených dva roky candesartanem (snížení relativního rizika o 15,6 %, $p < 0,007$).

V prvních dvou letech studie měli pacienti léčení candesartanem o cca 10/5 mm Hg nižší krevní tlak, rozdíl v krev-

ním tlaku ale mezi oběma skupinami perzistoval i po vysazení candesartanu a na konci sledování měli pacienti původně léčení candesartanem ve srovnání s pacienty léčenými placebem o 2,0 mm Hg nižší systolický a o 1,1 mm Hg nižší diastolický krevní tlak.

Závažné nežádoucí účinky se vyskytly u 3,5 % pacientů léčených candesartanem a u 5,9 % pacientů léčených placebem.

Během čtyřletého sledování se hypertenze vyvinula u téměř dvou třetin pacientů s prehypertenzi. Léčba candesartanem byla dobře tolerována a snížila významně riziko vývoje hypertenze během doby sledování.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

U neléčené hypertenze dochází k vývoji endotelové dysfunkce a hypertrofie arteriol s postupným vzestupem krevního tlaku a přechodem z fáze prehypertenze do fáze hypertenze. Časná fáze vývoje hypertenze je spojena s neuroendokrinními abnormalitami (aktivací sympatického nervového systému a systému renin-angiotensin (Julius et al., 1991). U některých zvířecích modelů hypertenze, např. spontánní hypertenze u potkanů, vede časná krátkodobá léčba hypertenze interferující se systémem renin-angiotensin-aldosteron k celoživotnímu snížení krevního tlaku (Harrap et al., 1990). Autoři předpokládali, že podobně by mohla působit i léčba prehypertenze u lidí.

Výsledky studie potvrdily původní hypotézu autorů komentované studie, že časná léčba prehypertenze může mít příznivý vliv na incidenci hypertenze. Rozdíl ve výskytu hypertenze mezi oběma skupinami byl statisticky významný ještě dva roky po vysazení candesartanu, v neléčené skupině bylo ve srovnání s pacienty léčenými candesartanem o 26,5 % méně osob bez hypertenze.

Na konci dvouletého období byl výskyt nově vzniklé hypertenze u pacientů léčených candesartanem o 66,3 % nižší (absolutní pokles o 26,8 %). Léčbou čtyř pacientů s prehypertenzi tak bylo možno zabránit vzniku hypertenze u jednoho z nich. Farmakologická léčba prehypertenze se z tohoto pohledu jeví účinnější než ovlivnění prehypertenze změnou životního stylu, která během dvouletého sledování vedla k absolutnímu poklesu výskytu hypertenze jen o 8 % (Trial of Hypertension Prevention, 1997).

Dle studie MRFIT mají pacienti s prehypertenzi relativní riziko fatální koronární příhody 1,61 a cévní mozkové příhody 2,14. Vzhledem k tomu, že léčba antagonistou angiotensinu je účinná a současně i dobře tolerovaná a efekt režimových opatření je zřejmě nedostatečný, může být v budoucnu farmakologická léčba i u prehypertenze léčbou volby. Asi nejvýznamnějším pozorováním je, že významný efekt léčby prehypertenze candesartanem přetrvával i dva roky po jeho vysazení (Schunkert, 2006). To ukazuje, že aktivace systému renin-angiotensin-aldosteron

hraje pravděpodobně roli v patogenezi esenciální hypertenze. Komentovaná studie ale nedává jasnou odpověď na otázku, zda může časná léčba prehypertenze candesartanem zabránit alespoň u části pacientů vývoji esenciální hypertenze, nebo zda je vývoj esenciální hypertenze léčbou candesartanem pouze zpožalován (odložen).

Prehypertenze je pojem používaný v amerických doporučeních pro léčbu hypertenze (JNC VII, Chobanian et al., 2003). Dle evropských doporučení (ESH/ESC Guidelines, 2003) je prehypertenze klasifikována jako vysoký normální tlak a farmakologická léčba je v této podskupině doporučena pouze u pacientů s vysokým a velmi vysokým přídatným rizikem (např. u všech pacientů s mikroalbuminurií, proteinurií a/nebo jen „mírným“ zvýšením sérové koncentrace kreatininu).

Většina pacientů s prehypertenzi (vysokým normálním tlakem) má alespoň jeden další rizikový faktor aterosklerózy. V současné době je farmakologická léčba prehypertenze doporučována dle amerických guidelines (Chobanian et al., 2003) pouze u pacientů s diabetes mellitus a chronickým onemocněním ledvin. Otevřenou otázkou zůstává, zda mohou z léčby prehypertenze z hlediska redukce kardiovaskulární mortality a morbidity profitovat i některé podskupiny pacientů s prehypertenzi bez dalších rizikových faktorů (např. starší lidé, muži, nebo některá etnika).

Případná změna doporučení léčby hypertenze bude zřejmě vyžadovat organizaci dalších (rozsáhlejších a déletrvajících) randomizovaných kontrolovaných studií zaměřených na potvrzení hypotézy, že léčba prehypertenze snižuje u léčených pacientů jejich zvýšené kardiovaskulární riziko. U prehypertenzních pacientů (pacientů s vysokým normálním krevním tlakem) bez dalších kardiovaskulárních rizikových faktorů může být takový průkaz vzhledem k nízkému kardiovaskulárnímu riziku velmi obtížný.

Důležité budou také farmakoekonomické úvahy zaměřené na kalkulaci nákladů spojených s léčbou prehypertenze a ušetřených nákladů v souvislosti s předpokládanou (ale zatím neprokázanou) redukcí kardiovaskulárních příhod.

Literatura

- Harrap SB, Van der Merwe WM, Griffin SA, et al. Brief angiotensin converting enzyme inhibitor treatment in young spontaneously hypertensive rats reduces blood pressure longterm. *Hypertension* 1990;16:603–614.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on prevention, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC7 report. *JAMA* 2003;289:2560–2572.
- Guidelines Committee: 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011–1053.
- Julius S, Krause L, Schork NJ, et al. Hyperkinetic borderline hypertension in Tecumseh, Michigan. *J Hypertens* 1991;9:77–84.
- Schunkert H. Pharmacotherapy for prehypertension – mission accomplished? *N Engl J Med* 2006;354:1742–1744.
- The Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group: Effects of weight loss and sodium reduction intervention on blood pressure and hypertension incidence in overweight people with high-normal blood pressure: the Trial of Hypertension Prevention, phase II. *Arch Intern Med* 1997;157:657–667.