

POSTGRADUÁLNÍ NEFROLOGIE

VÝBĚR ZE SVĚTOVÉ LITERATURY S KLINICKÝMI KOMENTÁŘI

Ročník V Číslo 2

Květen 2007

Řídí redakční rada:

Předseda:

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

Členové:

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

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

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

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

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

Informační bulletin
Postgraduální nefrologie

Vydává 6x ročně

 MEDICAL TRIBUNE CZ

Redakce:

Mgr. D. Lipovská, Bc. J. Štěrbová

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

Zástupce:

MUDr. E. Houbová

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

Copyright © 2007

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: Renesance konzervativního léčení chronické renální insuficience: role nízkobílkovinné diety a esenciálních aminokyselin na začátku 21. století* 18
- *Anémie po transplantaci ledviny – role imunosuprese a patofyziologické mechanismy (studie TRESAM)* 19
- *Kontrastní nefropatie – prevence a snížení rizika jejího vzniku* 19
- *Akutní pyelonefritida po transplantaci ledviny* 20
- *Nová klasifikace histologických nálezů transplantovaných ledvin* 21
- *Vysoké dávky a dlouhodobé podávání candesartanu tlumí zánětlivé procesy v ledvinách* 22
- *Je časná korekce anémie u nemocných v predialýze výhodná?* 24
- *K poklesu glomerulární filtrace u diabetiků 1. typu dochází časně v závislosti na vývoji mikroalbuminurie* 25
- *Simvastatin snižuje celkovou mortalitu a kardiovaskulární morbiditu i u pacientů s chronickou renální insuficiencí mírného stupně* 26
- *Srovnání mortality hemodialyzovaných pacientů při léčbě kalciovými vazáči fosfátu a sevelamerem* 27
- *Nefrotoxicita navozená cyklosporinem* 29
- *Testové otázky* 31



www.nefrol.cz

Vydávají:

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




Česká
Transplantační
společnost
www.transplant.cz

Perspektivy: Renesance konzervativního léčení chronické renální insuficience: role nízkobílkovinné diety a esenciálních aminokyselin na začátku 21. století

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Když byla začátkem roku 2007 publikována v prestižním časopise *Kidney International* studie italských autorů V. Belliziho, B. R. Di Ioria a spol. (Erika Study Group zabývající se pod garancí Italské nefrologické společnosti dlouhodobými výsledky konzervativního léčení chronické renální insuficience pomocí nízkobílkovinných diet s ketoanalogy esenciálních aminokyselin), mohlo by se to jevit po původních výsledcích americké studie MDRM jako historická reminiscence. Autoři ve studii prokázali příznivý vliv nízkobílkovinné diety s ketoanalogy esenciálních aminokyselin na výši krevního tlaku, což bylo ve skupině takto léčených nemocných spojeno s nižším vylučováním močoviny a sodíku do moči. Studie samotná byla prospektivní, kontrolovaná, v délce tří měsíců a bylo do ní zahrnuto celkem 110 konsekutivně zařazených pacientů ve stadiu 4 dle K/DOQI. V roce 2003 byly ve stejnou dobu publikovány dvě další významné studie o pozitivním vlivu nízkobílkovinné diety s ketoanalogy esenciálních aminokyselin na dávku erythropoetinu při léčbě nemocných ve stadiu 4 dle K/DOQI (Di Iorio a spol., 2003; Teplan a spol., 2003). Byla ovlivněna koncentrace PTH a léčba měla příznivý vliv na proteinurii. Italská studie zahrnovala 20 randomizovaně vybraných nemocných po dobu dvou let, česká multicentrická studie 186 nemocných sledovaných po dobu tří let. Velmi významných výsledků bylo dosaženo i ve studiích skupiny francouzských nefrologů z Bordeaux, kteří prokazují vliv nízkobílkovinných diet s ketoanalogy na inzulinovou rezistenci a sacharidový metabolismus u diabetiků stadia 3 a 4 (např. Aparicio a spol., 2000).

Hlavním klinickým mottem všech uvedených studií je nepochybně posun v patientské klientele směrem k vyšším a vysokým věkovým kategoriím a dramatický nárůst diabetické a ischemické nefropatie vyšších věkových skupin. I ekonomicky nejvyspělejší země očekávají s obavami finanční náročnost léčby nezvratného selhání funkce ledviny dialyzačními metodami (většinou bez možnosti transplantace). Každé zpomalení progresu ledvinového onemocnění je za této situace velmi vítáno, neboť často umožňuje je příznivější dožití této skupiny nemocných.

Hlavní potřeba úspěšné konzervativní léčby však přichází především z velkých rozvojových zemí světa, jako jsou Čína, Indie, Indonésie, ale i Mexiko. Růst populace a její stárnutí spolu s nízkým národním důchodem na obyvatele umožňuje rozvoj velmi omezeného dialyzačního, resp. transplantačního programu (např. v Indii jsou dialyzována pouze 3 % indikovaných nemocných a 1 % transplantováno). Často přistupují i důvody náboženské či regionální konflikty. Na druhé straně je výhodou těchto zemí tradiční národní kuchyně, kterou lze – na rozdíl od vlastně neexistující americké či britské kuchyně – vhodně využít k přípravě národních modifikací nízkobílkovinných diet s dobrou compliance. Lze tedy shrnout, že na začátku 21. století začínáme renesancí moderní verze nízkobílkovinné diety (0,6–0,8 g/kg TH/den) doplněné ketoanalogy esenciálních aminokyselin (většinou v dávce 100 mg/kg

TH/den) v zemích, ve kterých má stravovací kultura národní tradici (v Evropě středomořské a středoevropské státy), kde jsou zkušené dietní sestry a metabolicko-nutričně vzdělaní lékaři a kde také, pochopitelně, společenská zakázka patientské klientely a zdravotního pojištění umožňuje tuto léčbu poskytovat. Dietní opatření by měla být užita v individualizované formě (tzv. tailored diet) u všech nemocných stadia 3–5 dle K-DOQI a u vybraných nemocných i ve stadiu 2. Suplementace ketoanalogy je indikována u 10–20 % těchto nemocných (včetně vybraných nemocných s nefrotickým syndromem a hypalbuminurií).

Ketoanalogy lze užít i u nemocných v dialyzačním léčení, a to hlavně v počátečním údobí s cílem udržení reziduální glomerulární filtrace a diurézy (hlavně CAPD) a jako podpůrný prostředek při malnutrici a hyperfosfatémii.

V závěru uvádím v současnosti prokázané pozitivní účinky konzervativní léčby s ketoanalogy esenciálních aminokyselin podporující oprávněnost jejich podávání:

- úprava proteinového a aminokyselinového metabolismu (anabolismus);
- snížení proteinurie a aminoacidurie (sníží hyperfiltraci a dilataci v reziduálních glomerulech, ovlivňují tubulární transport);
- zlepšení inzulinorezistence a sacharidového metabolismu;
- snížení hyperlipidémie (hlavně hypertriglyceridémie);
- zmírnění metabolické acidózy (tvorba bikarbonátů, snížení produkce H^+ z AMK obsahujících síru);
- zlepšení hypertenze (metabolismus Na a urey);
- ovlivnění metabolismu Ca-P; zvýšení koncentrace Ca – podávána Ca sůl ketoanalog, snížení PTH, snížení P – snížení resorpce P ve střevě;
- zlepšení renální anémie v predialýze;
- zpomalení progresu chronické renální insuficience.

Kontraindikací pro dietní léčbu s ketoanalogy je především nedodržování diety (non-compliance), stadium 5 s rozvojem uremické symptomatologie, hyperkalcémie a závažná jatrní léze. Pro nedostatek klinických zkušeností se nedoporučuje podávat ketoanalogy v těhotenství.

Literatura

- Aparicio M, Chaveau P, De Precigout V, et al. Nutrition and outcome on renal replacement therapy of patients with chronic renal failure treated by supplemented very low protein diet. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:708–716.
- Bellizi V, Di Iorio BR, De Nicol L, et al. Very low protein diet supplemented with ketoanalog improves blood pressure control in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2007;71:245–251.
- Di Iorio BR, Minutolo R, De Nicola L, et al. Supplemented very low protein diet ameliorates responsiveness to erythropoietin in chronic renal failure. *Kidney Int* 2003;64:1822–1828.
- Mitch WE. Beneficial responses to modified diets in treating patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005;67:133–135S.
- Teplan V, Schück O, Knotek A, et al. Enhanced metabolic effect of erythropoietin and keto acids in CRF patients on low-protein diet: Czech multicentre study. *Am J Kidney Dis* 2003;41:26–30S.

Anémie po transplantaci ledviny – role imunosuprese a patofyziologické mechanismy (studie TRESAM)

Goldsmith D, Al-Khouri S, Shah N, Covic A. Anaemia after renal transplantation – role of immunosuppressive drugs and a pathophysiological appraisal. *Nephron Clin Pract* 2006;104:c69–c74.

Stupeň renální anémie v časném stadiu po transplantaci odpovídá tíži renální anémie, resp. její korekci u dialyzovaných, a peroperačním ztrátám. S časným nástupem funkce transplantované ledviny a při doplnění zásob železa se renální anémie upravuje nejpozději do 6. měsíce po transplantaci. V dalším údobí při nekomplikovaném průběhu zůstává krevní obraz stabilní či se dokonce může objevit lehká polycytémie.

Studie TRESAM (Transplant European Study on Anaemia Management) byla projektem založeným na sběru dat získaných z dotazníku ze 72 transplantčních center ze 16 zemí zahrnujících údaje o 4 263 pacientech získaných v letech 2000–2001.

Údaje byly shromážděny v obdobích 6 měsíců, 1 rok, 3 a 5 let po transplantaci. Průměrná hodnota hemoglobinu (Hb) byla v celém souboru 132 ± 19 g/l. V okamžiku zařazení bylo 38,6 % pacientů anemických (což bylo definováno hodnotou Hb < 130 g/l u mužů a 120 g/l u žen); 8,5 % zařazených osob bylo významně anemických (definováno hodnotou Hb < 110 g/l u mužů a 100 g/l u žen). Celkem 17,8 % nemocných bylo léčeno rHu EPO.

Dlouhodobost studie umožnila též analýzu příčin vedoucích k potransplantační anémii (PTA). Nepochybně velmi významným faktorem je úroveň funkce ledvinového štěpu. Nemocní po druhé a třetí transplantaci byli významně častěji anemičtí než nemocní po první transplantaci. Také pacienti léčení pro rejekční epizodu měli častěji renální anémii. Imunosupresivní schéma spojené s podáváním mykofenolát mofetilu (MMF) nebo azathioprinu bylo také spojeno s vyšším výskytem anémie. Sirolimus (rapamycin) nebyl ve sledovaném období užíván. Naproti tomu, podle očekávání, inhibitory ACE a blokátory receptorů AT_1 pro angiotensin II (ARB) byly významně častěji podávány anemickým pacientům. Konečně, věk dárce vyšší než 60 roků představoval nezávislý rizikový faktor pro rozvoj anémie, zatímco pohlaví ve sledovaném souboru nemělo prokázáný vliv na rozvoj či úpravu anémie.

Pouze menší část nemocných s významnou anémií byla léčena rHu EPO, ale tito nemocní měli lepší hodnotící skóre výkonnosti ve srovnání s pacienty neléčenými. Při analýze podskupin ukázali Shibagaki a Shetty vyšší výskyt PTA především u Afroameričanů, žen a osob s vyšší sérovou koncentrací kreatininu. Velmi významný byl nález 39,7 % prevalence PTA u nemocných s poruchou metabolismu železa. Koncentrace hemoglobinu pozitivně korelovaly s clearance kreatininu, pohlavím, diagnózou polycystické choroby ledvin a věkem a negativně korelovaly s podáváním MMF, azathioprinu a také s BMI.

Nepochybně se výskyt renální anémie zvyšuje s délkou potransplantačního období. Lze očekávat, že pět let po transplantaci má kolem 25–35 % nemocných různý stupeň renální anémie v závislosti na renální funkci a přidružených komplikacích.

Souhrnně studie TRESAM i další práce potvrdily, že na rozvoji anémie se podílejí následující faktory: demografické údaje (pohlaví, etnikum, věk dárce), renální funkce, úprava metabolismu železa, infekce CMV a její profylaxe, podávání inhibitorů ACE, ARB a použité imunosupresivní schéma.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Publikovaná studie doplňuje předchozí analýzy publikované především v USA. Její nevýhodou je již delší časový odstup (období 2000–2001), neboť v posledních letech se významně změnila imunosupresivní léčba a s ní spojené prodloužené přežívání funkčních ledvin po transplantaci.

Útlumy kostní dřeně spojené s podáváním azathioprinu, zvláště pak v kombinaci s allopurinolem, jsou historicky dobře známy.

MMF je účinný inhibitor inosin monofosfát dehydrogenázy, který by principiálně neměl přímo ovlivňovat erytrocytózu. Nicméně klinická praxe i řada studií (např. tzv. trikontinentální MMF studie) potvrzují u nemocných léčených 2 g MMF/den ovlivnění leukopenie ve 13,9 %, anémie v 7,3 % a trombocytopenie v 6,1 % a u nemocných léčených dávkou 3 g MMF/den byl prokázán vliv dokonce v 20 %, 15 % a 5,6 %. Také ve studii TRESAM byla zaznamenána nižší koncentrace hemoglobinu u nemocných při kombinaci imunosuprese s MMF. Byly dokonce popsány vzácné případy PRCA spojené s podáváním MMF.

Sirolimus je makrolid, který inhibuje savčí TOR protein s hlavním účinkem na non-erytroidní progenitory zahrnující megakaryocyty a leukocyty. Některé studie (např. Kreis a spol.) prokazovaly vyšší výskyt PTA léčených sirolimem s MMF ve srovnání cyklosporinu A a MMF.

Anémie u nemocných po transplantaci by měla být časně upravena, aby se předešlo rozvoji kardiomyopatie s hypertrofií levé komory.

Literatura

Engelen W, Verpooten GA, Van der Planken M, et al. Four cases of red blood cell aplasia in association with the use of mycophenolate mofetil in renal transplant patients. *Clin Nephrol* 2003;60:119–124.

Hricík DE. Anaemia after kidney transplantation – is the incidence increasing? *Am J Transplant* 2003;3:771–772.

Kreis H, Cisterne JM, Land W, et al. Sirolimus in association with mycophenolate mofetil induction for the prevention of acute graft rejection in renal allograft recipients. *Transplantation* 2000;69:1252–1260.

Shibagaki Y, Shetty A. Anaemia is common after kidney transplantation, especially among African-Americans. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:2368–2373.

Vanrenterghem Y, Ponticelli C, Morales JM, et al. Prevalence and management of anemia in renal transplant recipients: a European survey. *Am J Transplant* 2003;3:835–845.

Wang K, Zhang H, Li Y, et al. Safety of mycophenolate mofetil versus azathioprine in renal transplantation: a systemic review. *Transplant Proc* 2004;36:2068–2070.

Kontrastní nefropatie – prevence a snížení rizika jejího vzniku

Lameire NH. Contrast-induced nephropathy – prevention and risk reduction. *Nephrol Dial Transpl* 2006;21(Suppl 1):i11–i23.

Nefropatie po podání kontrastní látky (CIN) představuje závažnou komplikaci spojenou s užitím iodovaných látek při RTG vyšetřeních. Patofyziologie CIN je komplexní a není doposud objasněna. Předpokládá se, že hlavní roli hrají dřeňové hypoxie a přímá toxicita kontrastní látky na tubulární buňky. Podávání kontrastní látky způsobuje intrarenální vazokonstrikci spoluovlivněnou řadou mediátorů, jako jsou endotelin, vassopresin, kalcium a adenosin s následnou redukcí průtoku krve a renální ischemií, která nejvíce škodí nejcitlivější oblasti renální dřeně. Významnou roli mohou hrát i reaktivní kyslíkové radikály vytvářené polymorfonukleární a trahovanými do místa poškození renální tkáně, jejichž uvolňování ovlivňuje kalcium a adenosin a také jód v kontrastní látce.

Incidence CIN udávaná v literatuře značně kolísá v závislosti na definici použití CIN, typu vyšetření, objemu a typu kontrastní látky, rizikosti nemocných (především preexistující renální insuficience a diabetes) a délce působení.

McCullough ve své studii uvádí celkovou incidenci až 14,5 % u nemocných po koronografii. U pacientů bez rizikových faktorů je výskyt značně nižší, kolem 2 % (což je sice zdánlivě nízké procento, nicméně vzhledem k počtu vyšetření s užitím radiokontrastní látky představuje kolem 600 000 případů za rok v industrializovaných zemích). U nemocných s mírnou či střední renální insuficiencí (stadium 2–3) a u diabetiků činí již incidence CIN 9–50 %. U nemocných s vysokým rizikem (stadium 4, ev. 5 dle K/DOQI guidelines), zvláště pak při diabetické nefropatii, se může riziko CIN pohybovat až mezi 50–90 %.

Ačkoli jsou v současnosti užívány méně toxické kontrastní látky a také léčebná vyšetření významně pokročila, CIN zůstává významným problémem s ohledem na stále narůstající počet vyšetření (především CT-angio či MR-angio), a ten činí průměrně 11 % ročně. Je také zřejmé, že vzhledem k rychle narůstajícímu počtu starších a starých nemocných a diabetiků se zvyšuje riziko vyšetření obecně. Tento trend bude pokračovat a projekty WHO ukazují nárůst populace ve věkové skupině ≥ 60 let z 600 milionů v roce 2000 na 1,2 miliardy v roce 2005. Také prevalence diabetu vzroste ze 171 milionů v roce 2000 na 366 milionů v roce 2030. Zatím nebylo nalezeno jednoznačně účinné léčebné opatření a většina postupů je převážně podpůrných. Nejúčinnější jsou stále preventivní opatření, která vymezi rizikové faktory s ohledem na přínos vyšetření.

K rozhodujícím opatřením patří následující postupy:

1. Identifikace rizikových nemocných před samotným vyšetřením kontrastní látkou.
2. Vysazení nefrotoxických léků a jejich kombinace.
3. Adekvátní hydratace před vyšetřením, během jeho provedení a následně.
4. Užití nejméně toxických, ale účinných kontrastních látek.
5. Užití léčebných postupů s podáváním N-acetylcysteinu, bikarbonátu, hemodialýzy či hemodiafiltrace.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Problematika poškození ledvin kontrastními látkami při RTG vyšetřeních se dostala opět do popředí zájmu v posledním desetiletí, a to v souvislosti s velkým nárůstem počtu vyšetření formou koronografie, CT-angio, MR-angio, DSA apod. Ačkoli se užívají méně toxické látky a klasická RTG vyšetření, jako je např. vylučovací urografie, se téměř neprovádějí, užívá se značné množství kontrastní látky především při koronografiích u kardiologicky nemocných, ale i při CT-angiografiích či MR-angiografiích u dalších skupin nemocných. Závažné je zvláště to, že často nejsou údaje týkající se renálních funkcí a pacienti jsou starší a polymorbidní. Řada vyšetření je navíc prováděna ambulantně a nemocní s možným poškozením ledvin nejsou ani následně nefrologicky kontrolováni. Nezřídka je pak překvapením až akutní poškození ledvin či dokonce akutní selhání ledvin s rozvojem klinické symptomatologie a obrozením života nemocných, např. hyperkalémií či uremickou perikarditidou.

Co můžeme v současnosti podniknout z hlediska prevence a klinických opatření při možnosti kontrastní nefropatie:

1. Je nezbytné provádět všechna vyšetření – s výjimkou vitálních indikací např. při traumatech – při znalosti renálních funkcí. A ve všech případech snížení renální funkce zvážit přínos a riziko vyšetření.
2. Vyšetření plánovat s možností výskytu kontrastní nefropatie a v dostatečném předstihu vysadit všechny potenciálně nefrotoxické látky a léky (především diuretika a inhibitory ACE, sartany, statiny, fibráty a nefrotoxická antibiotika).

3. Nemocné včas a průběžně adekvátně hydratovat. Lépe je podat infuzi fyziologického roztoku než spoléhat na pitný režim. Při hydrataci provádět i alkalizaci podáváním bikarbonátu do infuzního roztoku.
4. Použití N-acetylcysteinu (NAC) ve snaze ovlivnit stresový metabolismus buněk, a tím zabránit apoptóze či nekróze tubulárních buněk. NAC lze podat v dávce 1 200 mg před výkonem a 600 mg po výkonu (výsledky však nejsou jednoznačné).
5. Podání neionických a nízkosmolárních kontrolních látek v co nejmenší dávce.
6. Užití hemodialýzy s hemodiafiltrací po podání kontrastní látky u rizikových nemocných. Přes řadu rozporných náleží nebyla metodika obecně přijata, neboť event. dehydratace, hypotenze a iontové změny by mohly stav ještě zhoršit.

V současné době probíhají studie, které mají přispět k algoritmu postupu vyšetření kontrastní látkou u nemocných se sníženou renální funkcí (např. studie NEPHRIC).

Literatura

- Berg KJ. Nephrotoxicity related to contrast media. *Scand J Urol Nephrol* 2000;34:317–322.
- Goldenberg I, Matetzky S. Nephropathy induced by contrast media: pathogenesis, risk factors and preventive strategies. *CMAJ* 2005;172:1461–1471.
- McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, et al. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med* 1997;103:368–375.
- Parfrey PS, et al. Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both. A prospective controlled study. *N Engl J Med* 1989;320:143–149.
- Tadros GM, et al. Iso-osmolar radio contrast iodixanol in patients with chronic kidney disease. *J Invasive Cardiol* 2005;17:211–215.

Akutní pyelonefritida po transplantaci ledviny

Pelle G, Vikomt S, Levy PP, Hertig A, Ouali N, Chassis C, Arlet G, Rondelu E, Vandewalle A. Acute pyelonephritis represents a risk factor impairing long-term kidney graft function. Am J Transplant 2007;7:899–907.

Infekce močových cest po transplantaci ledviny (asymptomatická bakteriurie, cystitida a pyelonefritida) představují nejčastější formy bakteriálních infekcí u těchto nemocných. Tyto infekce jsou nepochybně spojeny s expozicí mnoha patogenům bezprostředně po transplantaci ledviny a rovněž s imunosupresivní léčbou. I když jsou infekce močových cest v časném potransplantačním období považovány svou povahou za benigní onemocnění, v pozdním období jsou spojeny se zvýšeným rizikem úmrtí. Dosud je překvapivě málo informací o tom, jaký je vztah akutních pyelonefritid k dlouhodobým výsledkům transplantací ledvin. Odpověď na tuto otázku bylo cílem této komentované práce.

Retrospektivní studie hodnotila 172 nemocných, kteří podstoupili transplantaci ledviny v letech 2000–2005. U všech nemocných byl při operaci zaváděn ureterální stent, který byl pak cystoskopicky po 4–6 týdnech odstraněn, močovou cévku měli všichni nemocní do pátého pooperačního dne. Většina nemocných byla léčena indukční imunosupresí (basiliximab nebo králíčí ATG) s oddáleným podáním cyklosporinu A. Jako aditivní imunosupresivum byl použit mykofenolát mofetil a jen menšina nemocných byla léčena tacrolimem. Antibiotická profylaxe byla podávána při operaci (cefazolin) a standardně po následující tři měsíce (co-trimoxazol). Všichni CMV séropozitivní nemocní a rovněž ti, kteří dostali ledviny od CMV séropozitivního dárce, byli léčeni tři měsíce ganciclovirem nebo valganciclovirem.

Infekce močových cest byla definována jako počet bakterií $> 10^4$ a současně $> 10^4$ leukocytů v ml moči, nebo počet bakterií $> 10^5$. Akutní pyelonefritida byla definována jako kombinace infekce

močových cest s teplotou a jedním z dalších příznaků – bolesti štetu, dysurie, třesavka, cystitida. Nemocní byli léčeni antibiotiky dle citlivosti, intravenózně do doby, než ustoupily teploty, a následně perorálně. V případě recidivující pyelonefritidy byli nemocní vyšetřeni urologem.

Autoři pro účely analýzy rozdělili soubor na tři skupiny. První skupina byla tvořena těmi nemocnými, kteří nikdy neměli infekci močových cest, druhou skupinu ti, kteří měli jen nekomplikované infekce močových cest, a třetí skupinu ti, kteří měli akutní pyelonefritidu.

Během pětiletého sledování prodělalo 75 % nemocných alespoň jednu infekci močových cest, nejčastěji se tyto infekce vyskytly během prvních tří měsíců. Častěji onemocněly ženy než muži. Během prvních pěti týdnů po transplantaci byly nejčastějšími patogeny infekcí močových cest *P. aeruginosa*, *Staphylococcus* spp. a *E. cloacae*, mezi 6. a 12. týdnem po transplantaci *Enterococcus* sp. a *E. coli*. Patogeny, vyskytující se po třetím měsíci po transplantaci, byly častěji rezistentní na co-trimoxazol. Akutní pyelonefritidu prodělalo 18,7 % nemocných, polovina případů byla způsobena *E. coli*. Mnohorozměrová analýza prokázala, že ženské pohlaví, anamnéza akutních rejekcí a počet infekcí močových cest byly signifikantními riziky pro vznik akutní pyelonefritidy po transplantaci ledviny. Ukázalo se také, že akutní pyelonefritida byla nezávislým rizikovým faktorem spojeným s poklesem funkce štetu, ale nikoli rizikem pro ztrátu štetu ve sledovaném období. Autoři této studie tak uzavírají, že pro zlepšení dlouhodobých výsledků transplantací ledvin je nezbytná kontrola infekcí močových cest a akutních pyelonefritid transplantovaných ledvin.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Zatímco ve většině transplantčních center přežívá nyní první rok více než 90–93 % transplantovaných ledvin, střední doba funkce štetu se během posledních 15 let výrazně nezlepšila. Jedním z vysvětlení tohoto neúspěchu jsou i častější infekce močových cest a pyelonefritidy. Výskyt akutních rejekcí je nyní kolem 15–25 %. Dosáhlo se toho pomocí indukční imunosuprese monoklonálními a polyklonálními protilátkami, a především účinnou udržovací imunosupresí. Tato imunosuprese tak může být spojena s vyšším rizikem infekcí močových cest. Dalším z vysvětlení je častější používání ureterálních stentů a konečně i častý vývoj rezistentních kmenů v důsledku neodůvodněného používání širokospektrých antibiotik a nedodržování zásad antibiotické léčby. Každopádně je dnes jasné, že akutní pyelonefritidy představují nejčastější příčinu hospitalizací nemocných po transplantaci ledviny (Kamath a spol., 2006). Patogeny, které ji způsobují, se liší centrem od centra, ale problémem je jejich rezistence. Léčba komplikovaných infekcí močových cest a pyelonefritid transplantovaných ledvin způsobených rezistentními kmeny klebsií, enterokoků, *E. coli* a pseudomonád představuje pro poskytovatele zdravotní péče významné ekonomické náklady, a navíc je spojena se zvýšeným rizikem úmrtí nemocných (Abbott a spol., 2004).

Studie Pellého a spol. velmi dobře popsala výskyt a rizika akutních pyelonefritid během prvních pěti let po transplantaci. I když pyelonefritidy neměly významný vliv na přežití transplantovaných ledvin, způsobily významný úbytek renální funkce štetu. Je tak možno soudit, že při dlouhodobém sledování by bylo dosaženo statistické významnosti i v přežití štetu. Je pozoruhodné, že i když je výskyt akutních pyelonefritid štetu vysoký, nejsou k dispozici žádné kvalitní prospektivní studie, které by studovaly nové přístupy k jejich léčbě. Podobně jako ostatní dosud provedené byla také tato studie retrospektivní, a navíc nebyla provedena u velkého souboru nemocných. Přesto je přínosná, protože ukazuje na jasný klinický problém, s nímž se klinický transplantolog

potýká každý den. Lze jen doufat, že i editoři významných časopisů budou i v budoucnu upřednostňovat tento typ klinických publikací.

Literatura

Abbott KC, Swanson SJ, Richter ER, et al. Late urinary tract infection after renal transplantation in the United States. *Am J Kidney Dis* 2004;44:353–362.
Kamath NS, John GT, Neelakantan N, et al. Acute graft pyelonephritis following renal transplantation. *Transpl Infect Dis* 2006;8:140–147.

Nová klasifikace histologických nálezů transplantovaných ledvin

Solez K, Colvin RB, Racusen LC, Sis B, Halloran PF, Birk PE, et al. Banff'05 meeting report: Differential diagnosis of chronic allograft injury and elimination of chronic allograft nephropathy („CAN“). *Am J Transplant* 2007;7:518–526.

Osma konference o patologiích transplantovaných ledvin se konala v kanadském Banffu 15.–21. 7. 2005. Na této konferenci se sešli patologové, klinici a vědci, s cílem aktualizovat dosud používanou klasifikaci s ohledem na recentní poznatky.

Hlavním tématem diskutovaným na této konferenci bylo vyřazení pojmu chronická nefropatie alloštetu (chronic allograft nephropathy – CAN) z patologické klasifikace. Pojem CAN byl do Banffské klasifikace zařazen již v roce 1991. Tehdy se používal velmi nepřesný pojem *chronická rejekce*. Ten vlastně popisoval pouze alloantigen-dependentní imunitní reakce. Nezahrnoval ale vliv ostatních, často se uplatňujících mechanismů „neimunitní“ povahy, na pozdní nespecifické změny, jakými jsou fibróza intersticia a tubulární atrofie. Pojem CAN byl zaveden s cílem popsat jinými slovy pozdní nespecifické následky řady patologických procesů v transplantované ledvině. V současnosti ale existuje více než 550 prací, které popisují CAN jako nemoc, a tyto práce často dokonce studovaly její patogenezi.

Protože je léčba CAN nemožná (nelze léčit následky různých patologických procesů), je v současnosti její delší používání nevhodné. Klasifikace zavádí nově pro nespecifické změny kategorii intersticiální fibróza a tubulární atrofie. Ty jsou následkem specifických, potenciálně léčitelných onemocnění, jakými jsou hypertenze, toxicita kalcineurinových inhibitorů, chronická obstrukce, bakteriální pyelonefritida nebo virové infekce. Patolog by měl být schopen všechny tyto jednotky odlišit, a klinik je pak adekvátně léčit.

Tato nová klasifikace zahrnuje chronickou humorální rejekci, kterou jsme nyní schopni rozpoznat pomocí metod zobrazení C4d složky komplementu v transplantované ledvině. Nově zavedený pojem pozdní nebo chronická rejekce zprostředkovaná protilátkami (chronická humorální rejekce) je definován těmito diagnostickými kritérii: 1) morfologickými změnami zahrnujícími transplantční glomerulopatii (zdvojení nebo dvojité kontury bazální membrány glomerulů, skóre cg 1–3) anebo vícevrstevnou bazální membránu peritubulárních kapilár, anebo intersticiální fibrózu/tubulární atrofii nebo fibrózní zúžení intimy arterií, 2) difúzní C4d depozice v peritubulárních kapilárách, 3) přítomnost dárcovské specifické protilátky. Nejsou-li tyto protilátky přítomny anebo není-li prokázána depozice C4d složky komplementu, je možno na chronickou humorální rejekci pomyšlet, ale je obtížné se vyjádřit k aktivitě tohoto procesu.

Tato nová klasifikace také zavádí pojem chronická aktivní rejekce zprostředkovaná T-buňkami. Pro ni jsou typické infiltráty mononukleárních buněk ve fibróze přítomné v intimě arterií a tvorba neointimy.

Kategorie intersticiální fibróza a tubulární atrofie nespecifické etiologie je rozdělena do tří stupňů podle rozsahu fibrózy v kůře

(< 25 %, 26–50 %, > 50 %), i když mohou obsahovat různě vyjádřené další nespecifické změny cév a glomerulů.

Auťoři sdělení také diskutovali o roli infiltrátů B-lymfocytů pro patologii alloštěpů a o současných možnostech funkční genomiky a proteomiky a o jejich možném budoucím využití. Aktuální Banffská klasifikace tak vypadá následovně:

Diagnostická kritéria pro biopsie transplantovaných ledvin (05^o update Banffské klasifikace z roku 1997)

1. Normální nález
2. Protilátkami zprostředkovaná rejekce
 - a. Akutní protilátkami zprostředkovaná rejekce
 - i. ATN-podobná, C4d+, minimální zánět
 - ii. Marginace kapilár anebo trombózy, C4d+
 - iii. Arteriální –v3, C4d+
 - b. Chronická aktivní rejekce zprostředkovaná protilátkami
3. Hraniční změny: suspektní pro rejekci zprostředkovanou T-buňkami
4. Rejekce zprostředkovaná T-buňkami
 - a. Akutní rejekce zprostředkovaná T-buňkami
 - i. Typ IA (>25 % infiltrátu v intersticiu a střední tubulitida – t2)
 - ii. Typ IB (>25 % infiltrátu v intersticiu a těžká tubulitida – t3)
 - iii. Typ IIA (lehká až střední intimální arteriitida – v1)
 - iv. Typ IIB (těžká arteriitida > 25 % lumina cévy)
 - v. Typ III (transmurální arteriitida, nekrózy, infiltrace arterií lymfocyty)
 - b. Chronická aktivní rejekce zprostředkovaná T-buňkami
5. Intersticiální fibróza a tubulární atrofie nespecifické etiologie
 - a. Mírná (<25 % kortikální oblasti)
 - b. Střední (26–50 % kortikální oblasti)
 - c. Těžká (>50 % kortikální oblasti)
6. Ostatní nerejekční změny

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Banffská klasifikace nabrzdila počátkem devadesátých let (Solez a spol., 1993) roztržičnou a nejednotnou hodnocení patologických nálezů v transplantované ledvině, která se do té doby do značné míry lišila v různých zemích i centrech. Vlastně jediným konkurentem této klasifikace zůstala i po letech klasifikace CADI (chronic allograft damage index), která je kompozitním skórovacím systémem histopatologických nálezů a která se zatím používá jen při posuzování chronických změn v experimentálních studiích (Yilmaz a spol., 2007). Jednotné posuzování histologických nálezů si ve skutečnosti vynutily velké multicentrické a mezinárodní studie, kdy již nebylo technicky schůdné hodnotit biptické nálezy jedním patologem. V průběhu let byla Banffská klasifikace průběžně doplňována a aktualizována, poslední doplněk se týkal klasifikace humorálních rejekcí (Racusen a spol., 1999, 2003). Již před rokem na Světovém transplantacním kongresu v Bostonu byly avizovány další změny v Banffské klasifikaci, ale teprve v březnu t.r. byly tyto změny publikovány. Hlavní změnou, jak je uvedeno dokonce v nadpisu práce, je zrušení pojmu chronická transplantacní nefropatie (CAN) a nahrazení pojmem intersticiální fibróza/tubulární atrofie. Ve skutečnosti nejde o náhradu, ale o zbytek z původního pojmu, protože se nově zavedly pojmy chronické rejekce zprostředkované dárčovsky specifickými protilátkami (chronická humorální rejekce) a zprostředkované T-buňkami (chronická arteriopatie alloštěpu). Zvláště druhá z nich je v našich končinách často zcela opomíjeným nálezem. Tato nová klasifikace ji však jasně definuje a určuje jasná kritéria pro

tuto rejekční vaskulopatii. Zavedení obou typů chronické rejekce je kritické pro zkoušení nových terapeutických přístupů. Bez úpravy této klasifikace by nebylo možno připravit ani nové prospektivní intervenční studie, které by sledovaly úspěšnost léčby chronických rejekcí. To proto, že by vážlo hodnocení biptických materiálů.

Tato další úprava Banffské klasifikace hodnocení histologických nálezů transplantovaných ledvin se po řadu dalších let stane základním prostředkem dorozumívání se mezi patologi a klinickými transplantology. Je jisté, že bude i v budoucnu opravena, tak jak budou k dispozici nové poznatky. Je možné, že již bude doplněna i o metody molekulárně biologické (genové exprese, exprese proteinů), které pomohou vyjádřit se k prognóze lépe než dosud používané metody.

Literatura

- Solez K, Axelsen RA, Benediktsson H, et al. International standardization of criteria for the histologic diagnosis of renal allograft rejection: the Banff working classification of kidney transplant pathology. *Kidney Int* 1993;44:411–422.
- Yilmaz S, McLaughlin K, Paavonen T, et al. Clinical predictors of renal allograft histopathology: A comparative study of single-lesion histology versus a composite, quantitative scoring system. *Transplantation* 2007;83:671–676.
- Racusen LC, Solez K, Colvin RB, et al. The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int* 1999;55:713–723.
- Racusen LC, Colvin RB, Solez K. Antibody-mediated rejection criteria – an addition to the Banff 97 classification of renal allograft rejection. *Am J Transplant* 2003;3:708–714.

Vysoké dávky a dlouhodobé podávání candesartanu tlumí zánětlivé procesy v ledvinách

Yu Ch, Gong R, Rifai A, Tolbert EM, Dworkin LD. Long-term, high-dosage candesartan suppresses inflammation and injury in chronic kidney disease: non-hemodynamic renal protection. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:750–759.

V patogenezi progresu chronické renální insuficience (CHRI) hraje nepochybně zásadní roli angiotensin II (ATII). Angiotensin II se zvyšuje především v důsledku systémové a následně i glomerulární hypertenze, které se objevují při poškození ledvin uniformně, nezávisle na vyvolávající etiologii. Angiotensin II kromě hemodynamického účinku v ledvinách hraje zřejmě i roli prozánětlivého faktoru, který ovlivňuje infiltraci renálního parenchymu makrofágy, a tím spouští kaskádu celé řady dějů, včetně uvolnění růstových faktorů, cytokinů, chemokinů a adhezních molekul. Na zvířecích modelech bylo ukázáno, že infuze ATII myším způsobila infiltraci glomerulů a renálního intersticia zánětlivými elementy. Ty na druhou stranu zvýšeně produkují ATII, a tím se uzavírá jakýsi bludný kruh chronického zánětlivého procesu v renálním parenchymu. Angiotensin II zprostředkovává většinu svých účinků prostřednictvím receptoru 1 pro ATII (AT₁R). Tento receptor má sedm transmembránových domén a exprimuje ho celá řada buněk (včetně epiteliálních buněk ledvin, endoteliálních buněk, buněk hladkého svalstva cév). Blokátory receptorů AT₁ pro angiotensin II (ARB, sartany) byly vyvinuty především jako antihypertenziva, nicméně se předpokládá, že zpomalují i progresi chronické renální insuficience. Tento efekt není pravděpodobně zprostředkovaný jen jejich antihypertenzním účinkem, ale větší dávky ARB omezují akumulaci extracelulární matrix a vedou k regresi glomerulosklerózy. Mechanismy, jimiž těchto pozitivních účinků dosahují, nejsou ale dosud zcela vyjasněny.

Cílem studie bylo posoudit účinnost dlouhodobě podávané, vysokodávkované terapie candesartanem (představitelem ARB) na rozvoj renálního poškození a pokusit se odhalit mechanismus, jímž tyto léky renální poškození tlumí.

Metodika. Objektem studie byli spontánně hypertenzní potkani (SHR), kteří byli krmeni standardní dietou a u nichž byla v osmi měsících života provedena jednostranná nefrektomie. Zvířata byla rozdělena do čtyř skupin podle typu léčby: skupina kontrolní ($n = 32$), která nedostávala žádnou léčbu; skupina T5, léčená dávkou 5 mg/kg candesartanu; skupina T25, léčená 25 mg/kg candesartanu, a skupina T75, kde zvířata dostávala ultravysoké dávky candesartanu 75 mg/kg/den. Léčba trvala po celou dobu života zvířat; část z nich v každé skupině byla postupně usmrčována (2. a 6. týden, a dále 9. a 14. měsíc) a nálezy vyhodnocovány. U zvířat byl krevní tlak měřen plethysmograficky na ocasní žíle, dále se u nich prováděly odběry moči a měření na stanovení glomerulární filtrace a proteinurie, za standardních podmínek se pak mikropunkčními metodami provádělo měření středního arteriálního tlaku (MAP), průtoku plazmy ledvinami (RPF) a inulinová clearance (Cin).

U tří zvířat z každé skupiny se po dvou týdnech terapie candesartanem prováděl provokační test s intravenózním podáním angiotensinu II (0,2 mg/kg/min) s cílem posoudit kompletnost blokády AT₁R. Při této terapii byly provedeny stejné odběry a měření jako za standardních podmínek. Histologické vzorky z ledvin byly vyšetřeny imunohistochemicky a klasicky z parafinové fixace. V parafinových vzorcích se pomocí různých barvení vyhodnocoval rozsah stupně sklerózy v glomerulech (posuzováno jako kolapsy nebo obliterace kapilárních trsů doprovázené přítomností hyalinního materiálu či zmnožením matrix). Rozsah sklerotizace byl hodnocen od 0 do 4+ podle procenta postižených glomerulů (0 – žádná sklerotizace; 1+ sklerotizace do 25 %; 2+ do 50 %; 3+ do 75 % a 4+ sklerotizace > 75 %). Vyhodnocování bylo prováděno z 30 náhodně vybraných glomerulů. Současně byl vyhodnocován také rozsah tubulointersticiální fibrózy a rozsah infiltrace zánětlivými elementy. V imunohistochemickém vyšetření se použily protilátky proti MCP-1 (*monocyte chemoattractant protein-1*) a RANTES (*regulated upon expression normal T cell expressed and secreted*) (chemokiny), protilátky proti ED-1 (makrofágy) a protilátky proti NF-κB (*nuclear factor κB*) a fosforylovanému NF-κB (faktor vedoucí k aktivaci nukleotidů ve smyslu spuštění a produkce vesměs prozánětlivých působků). MCP-1 a RANTES byly také stanoveny z homogenátů renální tkáně prostřednictvím kitů ELISA (vztaženo na celkové množství proteinů v ledvinách).

Výsledky a závěry. U všech skupin SHR léčených candesartanem došlo během terapie k poklesu jak krevního tlaku, tak proteinurie v porovnání s kontrolní skupinou ($p < 0,01$), největší pokles byl pak zaznamenán ve skupině T75. MAP byl zvýšen u skupiny kontrolních SHR, zatímco u léčených skupin došlo k jeho poklesu, u skupiny T75 dokonce významně pod hodnoty normálu (83 ± 5 mm Hg), zvířata ale netrpěla symptomy hypotenze. Candesartan vedl také k poklesu transkapilárního hydraulického tlaku v glomerulech, rozdíl mezi léčenými skupinami ale nebyly signifikantní (v porovnání s rozdíly u TK). Naproti tomu glomerulární tlak zůstal relativně stabilní jak u kontrolních, tak léčených skupin. To je v určitém rozporu s očekáváním jeho poklesu, jelikož ARB působí na receptory pro ATII, kterých je podstatně více v eferentní arteriole. Při terapii candesartanem došlo k významnému poklesu poměru rezistencí arteriálního tlaku mezi aferentní a eferentní arteriolou. Zde se totiž uplatňuje další mechanismus, a sice autoregulační odpověď renální hemodynamiky na pokles systémového tlaku při terapii ARB, který vyústí v pokles arteriální rezistence. Účinek podávaných ARB je pak podstatně menší. Stejně tak další parametry jako RPF, filtrační frakce a GRF se během terapie podstatně neměnily. Infuze s ATII byla u kontrolní skupiny do-

provázena signifikantní změnou všech sledovaných parametrů ($p < 0,05$). U skupiny T5 vykazovaly měřené parametry známky částečné blokády účinku ATII, skupiny T25 a T75 vykazovaly úplnou blokádu podávaného ATII a sledované parametry se v průběhu infuze s ATII neměnily. Z dalších parametrů candesartan významně zmenšoval rozsah fibrózních změn v ledvinách (nejvíce u skupiny T75; $p < 0,05$) v porovnání s kontrolami, stejně tak významně snižoval procenta nárůstu zánětlivé celulizace v ledvinách ($p < 0,01$) i s ohledem na časový faktor. Jedinci ve skupině T75 (na rozdíl od těch ve skupině T5) vykazovali také významně nižší expresi MCP-1 a RANTES v homogenátu renální tkáně, a rovněž u nich byla značně snížena aktivace NF-κB.

Závěr: Autoři uzavírají své výsledky tak, že dlouhodobé podávání extravysokých dávek candesartanu tlumí fibrotické a zánětlivé procesy v ledvinách vystavených účinku vysokého tlaku, což je podmíněno ne-hemodynamickým účinkem blokády ED-1, MCP-1 a RANTES, stejně jako snížením aktivace NF-κB.

■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Jak u zvířecích modelů, tak v humánní medicíně je vcelku nezpochybnitelný fakt, že těžká arteriální hypertenze přispívá k progresi renálních onemocnění akcelerací glomerulosklerózy a intersticiální fibrózy, ale i aktivací zánětlivých pochodů především v renálním intersticiu. Na většinu těchto pochodů má značný vliv ATII, jehož koncentrace jsou při arteriální hypertenzi zvyšovány v důsledku relativní ischemizace renální tkáně. Zdá se tedy nanejvýše logickým, že léky blokující systém renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) mohou zpomalovat progresi těchto změn. Dlouho se ale předpokládalo, že účinek těchto látek, včetně ARB, je „jen“ hemodynamický (daný redukcí systémového a glomerulárního kapilárního tlaku) a současně spojený s blokádou přímého účinku ATII (tedy jeho účinku jako růstového a profibrogenního faktoru) (Weir, 1992; Eddy, 2000). Na druhou stranu řada prací ukázala, že supra-normální dávky ARB, přestože nevedou k dalšímu poklesu krevního tlaku (v porovnání s normálními dávkami), snižují dále proteinurii a ještě více zpomalují progresi renálního poškození, především blokádou zánětlivých změn v renálním intersticiu. Z toho lze tedy usuzovat, že musejí existovat další faktory (kromě ATII), které jsou abnormálními dávkami ARB ovlivňovány (Main a spol, 1992; Ross, 1999). RAAS se totiž velmi aktivně podílí na regulaci imunitní a zánětlivé odpovědi organismu. Ovlivňuje celou řadu cytokinů a adhezních molekul. Regulační funkce některých z nich ATII zprostředkovává zřejmě nepřímo, např. přes blokádu NF-κB. To potvrzuje i tato práce, kde terapeutické dávky candesartanu příliš neovlivnily aktivaci NF-κB, ale dávky T25 a T75 významně snížily nejen hodnoty NF-κB, ale i MCP-1 a RANTES.

Důležitým zjištěním studie byl fakt, že i vysoce supratherapeutické dávky candesartanu (v přepočtu na dávky u lidí jde zhruba o 150krát vyšší dávky než terapeutické) byly velmi dobře tolerovány a nebyly spojeny s vyšším výskytem nežádoucích účinků. Tyto výsledky ale nelze beze zbytku přenést do humánní medicíny. Zde je nutné ověření dobré tolerability terapie vysokými dávkami candesartanu (a ARB obecně) v klinických studiích, kde by sledování nemocných mělo být ještě dlouhodobější, aby bylo možné vyloučit pozdní účinky léčby.

Stejně tak zásadní roli jako velikost dávky měla také délka podávané terapie. Příznivý účinek candesartanu na pokles proteinurie u skupiny T75 v porovnání se skupinou T25 se projevil až po dvou měsících léčby, dříve byly rozdíly mezi skupinami nesignifikantní.

Literatura

Eddy AA. Molecular basis of renal fibrosis. *Pediatr Nephrol* 2000;15:290–301.
Main IW, Nikolic-Paterson DJ, Atkins RC. T cells and macrophages and their role in renal injury. *Semin Nephrol* 1992;12:395–407.

Je časná korekce anémie u nemocných v predialýze výhodná?

Macdougall IC, Temple RM, Kwan JTC, on behalf of the EPO-GBR-2 Study Group. Is early treatment of anaemia with epoetin-α beneficial to pre-dialysis chronic kidney disease patients? Results of multicentre, open-label, prospective, randomized, comparative group trial. Nephrol Dial Transplant 2007;22:784–793.

Kardiovaskulární onemocnění (KVO) jsou nejčastější příčinou morbidity a mortality u pacientů s chronickou renální insuficiencí (CHRI). U nemocných s terminálním renálním selháním je mortalita na KVO 20–40krát vyšší než u stejně staré zdravé populace. Ukazuje se, že snížené hodnoty hemoglobinu (Hb) jsou nezávislým rizikovým faktorem rozvoje hypertrofie levé komory srdeční (LVH) u nemocných s CHRI a současně i faktorem mortality u pacientů s KVO. Přestože anémie u osob s chronickým selháním ledvin má nepochybně multifaktoriální etiologii, největší roli hraje jistě snížená produkce erythropoetinu (EPO). Korekce anémie u nemocných s CHRI vede ke zlepšení celé řady sledovaných parametrů, ať již kvality života, schopnosti pracovat a cvičit, zlepšuje nepochybně i jejich kognitivní, sexuální a imunitní funkce. U nemocných dialyzovaných pak normalizace hodnot hemoglobinu zabraňuje rozvoji dilatace levé srdeční komory a částečně ovlivňuje i hypertrofii levé komory.

Cílem komentované práce bylo v randomizované, prospektivní, otevřené a kontrolované studii probíhající ve 24 centech ve Velké Británii posoudit, zda včasná léčba anémie u predialyzovaných nemocných zlepšuje kvalitu života a KV parametrů v porovnání se skupinou nemocných, kde léčba byla zahájena až za situace, kdy Hb klesl pod 90 g/l.

Do studie bylo zařazeno celkem 197 nemocných ve věku 18–85 let s CHRI a kreatininem v rozmezí 150–500 μmol/l (korespondovalo se stadii chronického onemocnění ledvin 2–5 dle K-DOQI, nejvíce bylo ve stadiu 4, kolem 65 % v obou skupinách), u nichž byl předpoklad progresu CHRI do terminálního selhání ledvin v průběhu následujících 1–5 let. Nemocní byli randomizováni v poměru 1 : 2 do skupiny A (zahájení léčby anémie v okamžiku poklesu Hb < 110 ± 5 g/l) a skupiny B (jen sledování nemocných a léčba EPO zahájena až při poklesu Hb < 90 g/l po dobu alespoň tří měsíců, nebo dříve při poklesu < 80 g/l či při manifestních symptomech anémie). Nemocní v obou skupinách byli léčeni epoetinem-α, ve skupině A (65 pacientů) byla iniciální dávka 1 000 IU dvakrát týdně, ve skupině B (celkem randomizováno 132 pacientů, 55 nakonec vyžadovalo léčbu) 2 000 IU třikrát týdně se snahou o udržení cílových hodnot Hb 110 ± 10 g/l. Epoetinem-α byl aplikován subkutánně (studie byla zahájena v roce 1997) a po zákazu jeho subkutánní aplikace byla studie předčasně ukončena. Nemocní byli dále dlouhodobě sledováni a v případě potřeby byli převedeni na jinou ESA terapii (erythropoetin-β či darbepoetin). Ze studie byli vyřazeni pacienti, kteří byli v minulosti již léčeni dialýzou či transplantací, nemocní se srdečním selháním třídy NYHA III a IV či manifestní anginou pectoris, nemocní s AV pístěli, nekontrolovatelnou hypertenzí, závažnými respiračními a jinými cévními onemocněními (v závislosti na rozhodnutí vyšetřujících). Mezi skupina-

mi nebyl rozdíl v zastoupení pohlaví, diabetiků a nemocných s ICHS, všichni pacienti měli uspokojivé zásoby železa a počty nemocných s přítomností více než 10 % hypochromních erytrocytů byly v obou skupinách srovnatelné. Stanovení LVM (left ventricular mass) bylo prováděno pomocí Pennovy rovnice a potřebné parametry byly získávány během echokardiografického vyšetřování zkušenými vyšetřujícími. Primárním cílem studie bylo posoudit, u které skupiny je vyšší LMV (porovnání prostřednictvím Mann-Whitney U testu). Počty nemocných, kteří dospěli k dialyzačnímu léčení či zemřeli, pak byly porovnávány prostřednictvím χ^2 testu.

Ve skupině A byla léčba epoetinem-α zahájena ihned po randomizaci a průměrná týdenní dávka v prvním roce léčby byla 1 471 IU, na konci studie pak 2 281 IU. Ve skupině B trvalo v průměru 13,2 ± 7,9 měsíce, než došlo k poklesu Hb < 90 g/l a musela být zahájena terapie epoetinem-α. Průměrná dávka byla v prvním roce 820 IU na týden, v posledním roce sledování pak 2 099 IU/týden. Z původního počtu 197 randomizovaných nemocných dokončilo tříleté sledování jen 40 nemocných (20 v každé skupině). Po celou dobu sledování byla koncentrace Hb ve skupině A vyšší než ve skupině B (měřeno ve 4., 8., 12., 16., 20., 24., 28. a 36. měsíci, $p < 0,007$). Pokud jde o LVM, bylo v obou skupinách zaznamenáno zlepšení nálezu (resp. zmenšení LVM), ale rozdíly mezi skupinami nebyly významné (skupina A pokles z 266,5 ± 99,2 na 218,5 ± 67,9 g; ve skupině B pokles z 253,0 ± 85,1 na 228,2 ± 68,4 g; $p = \text{NS}$). Nicméně při posuzování průměrné změny/úbytku LVM v obou skupinách byl trend k určitému zlepšení patrný spíše ve skupině A než B (-15,2 ± 80,2 g, $p = 0,154$; ve skupině B 0,2 ± 70,3 g, $p = 0,981$). Mezi skupinami nebylo většího rozdílu, pokud šlo o progresi renálního selhání (v průměru 16 měsíců do zahájení dialýzy v obou skupinách). Úmrtí jako příčina ukončení studie bylo zaznamenáno u jednoho nemocného ve skupině A a u pěti nemocných ve skupině B. Celkové přežití nemocných (hodnoceno pomocí Kaplan-Meierových rovnic) bylo v obou skupinách srovnatelné. V obou skupinách byl zaznamenán poměrně vysoký výskyt nežádoucích příhod (až u 95 % pacientů v obou skupinách), což bylo dáno zřejmě dlouhou dobou sledování a poměrně velkou komorbiditou nemocných.

Závěrem studie je tedy zjištění, že časná korekce anémie nevede k významnému poklesu LVM, ani není spojena s podstatně nižším kardiovaskulárním rizikem pro léčené nemocné.

■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Léčba anémie v predialýze stále zůstává ožehavým tématem. Dodnes jsou lehce rozporuplná data ohledně toho, jak intenzivně anémii u predialyzovaných nemocných léčit. I když evropská doporučení pro léčbu anémie i v predialýze se zdají být jasná, jejich dodržování se jeví v praxi dosti problematické (Locatelli a spol., 2004). Nezanedbatelnou roli v této otázce jistě hraje i ekonomická situace dané země a ochota jejich zdravotních pojišťoven hradit náklady na tuto léčbu (a nebyká se jen České republiky).

Problémem této studie je to, že její uspořádání bylo vytvořeno již před více než 10 lety a za tu dobu se naše poznatky v této oblasti posunuly dopředu. V současné době by bylo jistě dosti problematické u skupiny B více než polovinu nemocných vůbec neléčit, navíc dosti vágně je definován i primární cíl studie – horší nález na echokardiografii při měření LVM. I celkový počet 197 zařazených nemocných není příliš velký. Zásadním problémem studie je ale fakt, že tříleté sledování dokončilo jen 40 nemocných (po 20 v obou skupinách), což výrazně ovlivňuje statistická data. Kromě měření LVM je ve studii poměrně

málo pozornosti věnováno vztahu korekce anémie a rychlosti progresu do renálního selhání a parametrům kvality života.

I když tato studie nepotvrdila jednoznačně příznivý efekt včasné terapie EPO na zpomalení progresu (či dokonce na regresi) LVM, některé další práce týkající se predialyzovaných nemocných pozitivní vliv této léčby na zmenšení LVH potvrdily (Hayashi a spol., 2000; Portoles a spol., 1997).

Otázkou ale zůstává, zda je na místě úplná normalizace koncentrací hemoglobinu, či zda ke zlepšení výše popsaných parametrů přispívá byť jen částečná korekce anémie. Některé práce ukazují, že hodnoty Hb kolem 120 g/l nejsou spojeny s menší progresí změn na myokardu (včetně LVH) v porovnání s hodnotami Hb kolem 90–100 g/l (Roger a spol., 2005). Podobné celkové závěry přinesla i studie CREATE (Eckardt a spol., 2005). Pokud se ale v této studii nemocní rozdělili do podskupin podle velikosti srdeční masy (LVM index), pak se ukázalo, že po dvouletém sledování došlo ke stabilizaci (či dokonce regresi) LVM indexu právě ve skupině, kde byla anémie korigována léčbou.

Odmyslíme-li vliv terapie EPO na LVH či LVM, je nepochybné, že léčba EPO u většiny pacientů v predialýze (i u dialyzovaných) významně zlepšuje kvalitu života, snižuje symptomy anémie, jako únavu, slabost a nevykonnost. Dále také pozitivně ovlivňuje rychlost progresu CHRI a zpomaluje vývoj do terminálního selhání ledvin (Gouva a spol., 2004). Tento efekt je pravděpodobně dán nejen zvýšením hodnot Hb, ale zřejmě i na hemoglobinu nezávislým účinkem, který je nejspíše zprostředkován ovlivněním apoptózy ne-hemopoetických buněk a snížením produkce růstových a profibrogenních faktorů.

Literatura

- Eckardt KU, Macdougall I, Locatelli F, et al. Effects of epoetin beta on left ventricular mass in patients with chronic kidney disease: echocardiographic results from the CREATE study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:37A, THFC 172.
- Gouva C, Nikolopoulos P, Ioannidis JPA, et al. Treating anaemia early in renal failure patients slows the decline of renal function: a randomized controlled trial. *Kidney Int* 2004;66:753–760.
- Hayashi, Suzuki A, Shoji T, et al. Cardiovascular effect of normalizing the hematocrit level during erythropoietin therapy in predialysis patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2000;35:25–256.
- Locatelli F, Aljama P, Barany P, et al. Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(Suppl 2):ii1–47.
- Portoles J, Torralbo A, Martin P, et al. Cardiovascular effects of recombinant human erythropoietin in predialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1997;29:541–548.
- Roger SD, McMahon LP, Clarkson A, et al. Effects of early and late intervention with epoetin alpha on left ventricular mass among patients with chronic kidney disease (stage 3 or 4): results of a randomized clinical trial. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:148–156.

K poklesu glomerulární filtrace u diabetiků 1. typu dochází časně v závislosti na vývoji mikroalbuminurie

Perkins BA, Ficociello LH, Ostrander BE, et al. Microalbuminuria and the risk for early progressive renal function decline in type 1 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1353–1361.

Terminální selhání ledvin se vyvíjí v průběhu života cca u 25 % pacientů s diabetem 1. typu (Krolewski a spol., 2006). Obvykle se předpokládá, že k poklesu glomerulární filtrace dochází až po přechodu mikroalbuminurie v manifestní proteinurii, a pokles glomerulární filtrace byl sledován zejména u diabetiků, kteří již měli glomerulární filtraci významně sníženou obvykle na méně než 1 ml/s (Hovind a spol., 2001). Zejména v poslední době ale přibývá dokladů, které ukazují, že k poklesu glomerulární filtrace (často ještě v rámci normálních hodnot) dochází u diabetiků 1. typu již ve fázi mikroalbuminurie a dokonce i normoalbuminurie. Přítomnost albuminurie tedy nemusí nezbytně předcházet poklesu

glomerulární filtrace (Caramori a spol., 2003). U velké části diabetiků 1. typu s mikroalbuminurií může dojít k její regresi, není ale jisté, zda je regrese mikroalbuminurie také provázána stabilizací glomerulární filtrace (Ritz a spol., 2003).

V komentované studii byl sledován vývoj albuminurie a glomerulární filtrace u 1 602 pacientů s diabetem 1. typu, kteří byli vyšetřeni v Joslin Diabetes Center v Bostonu v letech 1991–1992. V průběhu prvních dvou let sledování byl monitorován zejména vývoj albuminurie. Z dalšího sledování bylo v rámci této studie vyřazeno 347 pacientů s manifestní proteinurií, zbylí pacienti byli v následujících 8–12 letech opakovaně kontrolováni v minimálně dvouletých intervalech. Během prvních čtyř let sledování se vyvinula mikroalbuminurie u 109 z 943 původně normoalbuminurických pacientů a mikroalbuminurie perzistovala u dalších 312 pacientů, čímž vznikla kohorta celkem 421 mikroalbuminurických pacientů (v této studii byla mikroalbuminurie definována jako albuminurie 30–300 µg/min), jejíž vývoj byl dále srovnáván s kohoutou 414 normoalbuminurických pacientů (albuminurie < 30 µg/min). Glomerulární filtrace byla odhadována na podkladě měření sérové koncentrace cystatinu C. Průměrný pokles glomerulární filtrace v nediabetické populaci je cca 1 % za rok (Lindeman a spol., 1985) a glomerulární filtrace neklesá o více než 3,3 % za rok u 95 % pacientů. Podle rychlosti poklesu kalkulované glomerulární filtrace byl proto vývoj renální funkce hodnocen jako stabilizace (pokles menší než 3,3 % za rok) a progresu (pokles větší než 3,3 % za rok).

Pacienti s normoalbuminurií (medián 12 µg/min) a mikroalbuminurií (medián 59 µg/min) se vstupně lišili v délce trvání diabetu (14 vs. 18 let), kuřáctví (35 vs. 53 %), systolickém (117 vs. 122 mm Hg) i diastolickém (70 vs. 75 mm Hg) krevním tlaku, glykovaném hemoglobinu (8,1 vs. 9,0 %), hladině cystatinu C (0,66 vs. 0,76 mg/l) a kalkulované glomerulární filtraci (155 vs. 141 ml/min).

Kalkulovaná glomerulární filtrace zůstávala během sledování stabilizována u většiny pacientů s normoalbuminurií (průměrný pokles o 1 % za rok se nelišil od běžné populace), ale významně klesala u 9 % normoalbuminurických pacientů (v průměru o 4,4 % za rok). Klinicky se normoalbuminuričtí pacienti nijak nelišili od normoalbuminurických pacientů se stabilní renální funkcí. V kohortě mikroalbuminurických pacientů klesala glomerulární filtrace významně u 31 % pacientů (statisticky významně častěji než u normoalbuminurických osob). Mikroalbuminuričtí pacienti s klesající glomerulární filtrací byli ve srovnání s mikroalbuminurickými pacienty se stabilní renální funkcí významně starší a měli vyšší glykovaný hemoglobin a sérový cholesterol. Přestože se mikroalbuminuričtí pacienti s poklesem renální funkce vstupně nelišili od mikroalbuminurických pacientů se stabilizovanou renální funkcí ani velikostí albuminurie ani krevním tlakem, v průběhu sledování byl u pacientů s poklesem glomerulární filtrace systolický krevní tlak významně vyšší a albuminurie u pacientů s poklesem glomerulární filtrace v průběhu sledování stoupala, zatímco u pacientů se stabilizovanou glomerulární filtrací albuminurie poklesla.

Mikroalbuminuričtí pacienti byli rozděleni dle vývoje mikroalbuminurie v prvních čtyřech letech do tří skupin: 1) regrese mikroalbuminurie (pokles na méně než 50 % vstupních hodnot), 2) progresu mikroalbuminurie (vzestup na více než dvojnásobek vstupních hodnot), 3) stabilizace mikroalbuminurie (mikroalbuminurie mezi 50–200 % vstupních hodnot). K poklesu glomerulární filtrace o více než 3,3 % za rok došlo u 16,2 % pacientů, u kterých mikroalbuminurie regredovala, u 32,2 % pacientů, u kterých zůstala mikroalbuminurie stabilní a u 67,7 % pacientů, u kterých mikroalbuminurie progredovala. Regrese mikroalbuminurie

snížovala riziko časného poklesu glomerulární filtrace o 70 % (relativní riziko 0,3), progresse mikroalbuminurie zvyšovala riziko časného poklesu glomerulární filtrace více než šestkrát (relativní riziko 6,5). Relativní riziko časného poklesu glomerulární filtrace bylo 2,5krát vyšší u pacientů s glykovaným Hb > 9 % ve srovnání s pacienty, kteří měli glykovaný Hb < 9,0 %. Vliv systolického krevního tlaku a užívání inhibitorů angiotensin konvertujícího enzymu nebyl statisticky významný.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Komentovaná studie tedy jednoznačně ukázala na velkém souboru dlouhodobě sledovaných normoalbuminurických a mikroalbuminurických pacientů s diabetem 1. typu, že pokles glomerulární filtrace začíná (někdy z hyperfiltračních hodnot) již ve stadiu mikroalbuminurie. Riziko progresse souvisí s věkem, metabolickou kontrolou (glykovaným hemoglobinem) a vývojem albuminurie. Lepší pochopení patogeneze časného poklesu glomerulární filtrace u pacientů s diabetem 1. typu by mohlo být východiskem k zavedení efektivních intervencí, které by renální funkci stabilizovaly nebo alespoň pokles glomerulární filtrace zpomalily.

Sledování malých změn glomerulární filtrace vyžaduje použití dostatečně citlivé metody k měření (odhadu) glomerulární filtrace. Odhad glomerulární filtrace na základě stanovení cystatinu C je srovnatelně citlivý jako clearance iothalamátu a přesnější než kalkulace glomerulární filtrace podle Cockcrofta a Gaulta nebo dle vzorce ze studie MDRD (Fliser a spol., 2001).

Zatímco u pacientů s normoalbuminurií byl pokles glomerulární filtrace poměrně vzácný (9 %) a i u pacientů s klesající glomerulární filtrací poměrně malý, glomerulární filtrace klesala u cca jedné třetiny mikroalbuminurických pacientů a pokles (pokud byl přítomen) byl trvalý a podstatně výraznější než u normoalbuminurických pacientů.

Patogeneze časného poklesu glomerulární filtrace u diabetiků 1. typu je v současné době nejasná a není pravděpodobně způsobena morfologickými změnami v glomerulech, které jsou u pacientů s krátké trvající mikroalbuminurií jen velmi malé (Drummond a spol., 2002).

V minulosti se předpokládalo, že mikroalbuminurie u většiny pacientů trvale progreduje do manifestní proteinurie. Studie posledních la spole ukázaly, že regrese mikroalbuminurie je (v souvislosti s dobrou dlouhodobou kontrolou diabetu i krevního tlaku) cca dvakrát častější než její progresse. Dle komentované studie je regrese mikroalbuminurie spojena s výrazným snížením rizika poklesu glomerulární filtrace. Klinické studie zaměřené na dlouhodobou optimální kontrolu krevního tlaku a glykovaného hemoglobinu u mikroalbuminurických pacientů s diabetem 1. typu by měly demonstrovat efektivnost těchto terapeutických intervencí.

Literatura

- Caramori ML, Fioretto P, Mauer M. Low glomerular filtration rate in normoalbuminuric type 1 diabetic patients: an indicator of more advanced glomerular lesions. *Diabetes* 2003;52:1036–1040.
- Drummond KN, Kramer MS, Suissa S, et al. Effect of duration and age at onset of type 1 diabetes on preclinical manifestations of nephropathy. *Diabetes* 2003;52:1818–1824.
- Fliser D, Ritz E. Serum cystatin C concentration as a marker of renal dysfunction in the elderly. *Am J Kidney Dis* 2001;37:79–83.
- Hovind P, Rossing P, Tarnow L, et al. Progression of diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2001;59:702–709.
- Krolewski M, Egger PW, Warram JH. Magnitude of end-stage renal disease in IDDM: a 35 year follow-up study. *Kidney Int* 1996;50:2041–2046.
- Lindeman RD, Tobin J, Shock NW. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. *J Am Geriatr Soc* 1985;33:278–285.
- Ritz E. Albuminuria and vascular damage: the vicious twins. *N Engl J Med* 2003;348:2349–2352.

Simvastatin snižuje celkovou mortalitu a kardiovaskulární morbiditu i u pacientů s chronickou renální insuficiencí mírného stupně

Chonchol M, Cook T, Keijschus J, et al. Simvastatin for the secondary prevention of all-cause mortality and major coronary events in patients with mild chronic renal insufficiency. Am J Kidney Dis 2007;49:373–382.

Pacienti s chronickou renální insuficiencí mají dramaticky zvýšenou kardiovaskulární mortalitu (Menon a spol., 2005). Kardiovaskulární riziko je výrazně zvýšeno již u pacientů s mírným snížením glomerulární filtrace (Ritz a spol., 2004), zřejmě v důsledku kumulace klasických kardiovaskulárních rizikových faktorů (diabetu, dyslipidémie, hypertenze) a výskytu rizikových faktorů, které souvisí s poklesem glomerulární filtrace (chronický mikrozánět, malnutrice, oxidační stres, proteinurie aj.). Vzhledem k tomu, že pacienti s pokročilejší renální insuficiencí byli z velkých primárně i sekundárně preventivních studií sledujících vliv statinů na kardiovaskulární mortalitu vyloučeni, máme v současné době jen nedostatečné informace o tom, zda jsou statiny u pacientů s mírnou až střední chronickou renální insuficiencí v primární i sekundární prevenci srovnatelně účinné jako v obecné populaci (Tonelli a spol., 2003, 2004).

V komentované studii bylo ze 4 444 pacientů sekundárně preventivní studie 4S (4S, 1994) ve věku 35–70 let po infarktu myokardu nebo s anginou pectoris a sérovým cholesterolem 5,5–8,0 mmol/l sekundárně vybráno 2 314 pacientů s glomerulární filtrací kalkulovanou dle studie MDRD nižší než 75 ml/min/1,73 m². Pacienti s nižší kalkulovanou glomerulární filtrací byli ve srovnání s pacienty s normální renální funkcí starší, častěji šlo o ženy, častěji měli vyšší systolický krevní tlak a hypertenzi a kladivace dolních končetin, významně častěji šlo o nekuřáky a pacienti se sníženou glomerulární filtrací také významně častěji užívali beta-blokátory.

Pacienti s mírnou chronickou renální insuficiencí měli srovnatelnou mortalitu i kardiovaskulární morbiditu ve srovnání s pacienty s normální renální funkcí.

U pacientů s mírnou renální insuficiencí léčených simvastatinem poklesl celkový cholesterol o 28 %, LDL cholesterol o 38 %, triglyceridy o 16 % a HDL cholesterol stoupl o 6 %. Pacienti s nižší glomerulární filtrací neměli významně vyšší výskyt nežádoucích příhod. Celková mortalita klesla u pacientů léčených simvastatinem o 31 % a výskyt nefatálních infarktů myokardu o 35 % a potřeba koronárních revaskularizací o 37 %. Nebyl ale zaznamenán statisticky významný pokles výskytu cévních mozkových příhod. Účinek simvastatinu byl u pacientů se sníženou glomerulární filtrací srovnatelný s účinkem simvastatinu u pacientů s normální renální funkcí. Pokud byli pacienti ve studii 4S rozděleni nikoli podle kalkulované glomerulární filtrace dle studie MDRD, ale dle clearance kreatininu, výsledky byly velmi podobné.

Ve studii 4S bylo 508 pacientů s kalkulovanou glomerulární filtrací nižší než 60 ml/min/1,73 m². I u této podskupiny vedla léčba simvastatinem k významnému snížení rizika koronárních příhod (o 28 %), nefatálního infarktu myokardu (o 27 %) a koronárních revaskularizací (o 63 %). Léčba simvastatinem však v této skupině neovlivnila významně ani celkovou mortalitu, ani výskyt cévních mozkových příhod.

Pacienti i jen s mírnou chronickou renální insuficiencí mají zvýšenou kardiovaskulární mortalitu; informace o vlivu různých terapeutických intervencí na jejich prognózu jsou však velmi limitované vzhledem k tomu, že vyšší sérový kreatinin byl zpravidla u většiny velkých studií s antihypertenziv a hypolipidemiky vylučovacím kritériem.

Sekundární analýza studie 4S přidává další drobný kamínek k našemu poznání účinku hypolipidemické léčby v této populaci. V současné době máme k dispozici v podstatě pouze sekundární analýzu studie CARE. U podskupiny pacientů s kalkulovanou glomerulární filtrací nižší než 75 ml/min/1,73 m² snížila sice léčba pravastatinem výskyt složeného primárního cílového parametru (fatálního a nefatálního infarktu myokardu) o 28 % (Tonelli a spol., 2004), celková mortalita ale snížena nebyla (na rozdíl od simvastatinem léčených pacientů se sníženou renální funkcí z komentované studie) (Tonelli a spol., 2003).

Sekundární analýzy studií CARE a 4S tedy ukazují, že léčba statiny má v sekundární prevenci i u pacientů s mírnou renální insuficiencí příznivý vliv na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu, příznivý vliv na celkovou mortalitu je ale nejistý (významný vliv simvastatinu na celkovou mortalitu nebyl prokázán ani v této studii u pacientů s kalkulovanou glomerulární filtrací nižší než 60 ml/min/1,73 m²).

Sekundární analýza dat ze studií CARE, LIPID a WOSCOPS (Tonelli a spol., 2005) také ukázala příznivý, i když jen mírný vliv pravastatinu na progresi chronické renální insuficience (pokles o 8 %). Data o vývoji renální funkce v jednotlivých podskupinách nemocných ve studii 4S chybí, nelze ani stratifikovat koronární riziko těchto pacientů dle albuminurie (údaje nejsou k dispozici).

V současné době máme tedy k dispozici sekundární analýzy velkých kardiologických studií CARE a 4S pro pacienty s mírnou chronickou renální insuficiencí a výsledky studie 4D, která neprokázala příznivý vliv atorvastatinu na složený primární cílový parametr (smrt z kardiovaskulárních příčin, nefatální infarkt myokardu a cévní mozková příhoda) u dialyzovaných diabetiků (Wanner a spol., 2005), a nejen obecná otázka účinnosti hypolipidemické léčby u pacientů s chronickým onemocněním ledvin, ale i velmi praktická otázka, kteří pacienti s chronickým onemocněním ledvin jsou indikováni k léčbě statiny, zůstávají zatím otevřené.

V současné době nevíme, zda mohou statiny snižovat riziko kardiovaskulárních příhod u dialyzovaných pacientů (event. alespoň u některé jejich podskupiny) a čekáme na výsledky velkých studií AURORA (rosuvastatin vs. placebo u dialyzovaných diabetiků i nediabetiků s chronickým selháním ledvin) a SHARP (kombinace simvastatinu/ezetimibu vs. placebo u pacientů s chronickou renální insuficiencí nebo chronickým selháním ledvin).

U dialyzovaných pacientů nemusí být léčba statiny z hlediska kardiovaskulární mortality a morbidity efektivní z několika důvodů: 1) kardiovaskulární onemocnění může být již tak pokročilé, že ho nelze statiny ovlivnit, 2) hyperlipidémie hraje u kardiovaskulárního onemocnění pacientů s terminálním selháním ledvin nepříliš významnou roli, 3) kardiovaskulární mortalita u dialyzovaných pacientů daleko častěji než v běžné populaci nesouvisí přímo s koronární aterosklerózou, ale spíše se srdečním selháním a iontovými změnami, tedy stavy, které jsou statiny neovlivnitelné.

Velkou hádanku také představují pacienti s pokročilou chronickou renální insuficiencí (CKD III a IV). U těchto pacientů pravděpodobně z hlediska kardiovaskulárního rizika relativně klesá význam klasických kardiovaskulárních rizikových faktorů (hypertenze, hyperlipidémie, poruchy glukózové tolerance) a stoupá vliv rizikových faktorů relativně specifických pro chronické onemocnění ledvin (mikrozáněť, oxidační

stres, anémie, převodnění, poruchy kalciumfosfátového metabolismu, homocystein aj.). O této skupině nemocných dosud nemáme žádné informace (nebyli zařazeni do studie CARE ani 4S), první informace může poskytnout až studie SHARP, jejíž výsledky jsou očekávány v letech 2009–2010.

Jak tedy zatím postupovat s léčbou statiny u pacientů s chronickým onemocněním ledvin v klinické praxi? Dle doporučení National Kidney Foundation (K/DOQI Guidelines, 2003) by měl být statiny léčen každý pacient s chronickým selháním ledvin (CKD V), který má LDL cholesterol vyšší než 2,6 mmol/l. Autoři doporučení ale sami konstatují, že doklady podporující tento postup neexistují, a že je třeba, aby potřebné doklady poskytly prospektivní randomizované kontrolované studie. V současné nejistotě lze snad doporučit podávání statinů všem pacientům s LDL cholesterolem vyšším než 2,6 mmol/l v sekundární prevenci (po koronární příhodě nebo s anginou pectoris), v primární prevenci bych já osobně u pacientů s CKD V doporučoval vyčkat výsledků studií AURORA a SHARP. Při nedostatku dostatečných důkazů je třeba, aby se ošetřující lékař u každého jednotlivého pacienta rozhodoval individuálně a vážil potenciální přínos i rizika hypolipidemické léčby.

U pacientů s CKD III a IV je vhodné respektovat obecná doporučení National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (Grundý a spol., 2004), dle nichž by měl být u těchto pacientů cílový LDL cholesterol nižší než 2,6 mmol/l a statiny by měli dostávat všichni pacienti s LDL cholesterolem vyšším.

Literatura

- Grundý SM, Cleeman JJ, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:720–732.
- Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) Group: K/DOQI clinical practice guidelines for management of dyslipidemias in patients with kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;41(Suppl. 3):S1–S91.
- Menon V, Sarnak MJ. The epidemiology of chronic kidney disease stages 1 to 4 and cardiovascular disease: a high-risk combination. *Am J Kidney Dis* 2005;45:225–232.
- Ritz E, McClellan WM. Overview: increased cardiovascular risk in patients with minor renal dysfunction: an emerging issue with far-reaching consequences. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:513–516.
- Tonelli M, Moye L, Sacks FM, et al. Pravastatin for secondary prevention of cardiovascular events in persons with mild chronic renal insufficiency. *Ann Intern Med* 2003;138:98–104.
- Tonelli M, Isles C, Curhan GC, et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in people with chronic kidney disease. *Circulation* 2004;110:1557–1563.
- Tonelli M, Isles C, Craven T, et al. Effect of pravastatin on rate of kidney function loss in people with or at risk for coronary disease. *Circulation* 2005;112:171–178.
- Wanner C, Krane V, Marz W, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005;21:238–248.

Srovnání mortality hemodialyzovaných pacientů při léčbě kalciovými vazači fosfátu a sevelamerem

Block GA, Raggi P, Bellasi A, Kooienga L, Spiegel DM. Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007;71:438–441.

Je známo, že u pacientů léčených hemodialýzou se vyvíjejí rozsáhlé kalcifikace koronárních tepen (KKT). Riziko vývoje kalcifikací a riziko mortality je podmíněno poruchou minerálů a je v přímé vazbě na sérové koncentrace vápníku a fosforu a kalcio-fosfátový součin. Ačkoli bylo na podkladě některých recentních studií prokázáno, že u nemocných léčených hemodialýzou (HD) lze dosáhnout snížení rozsahu kalcifikací při léčbě sevelamerem ve srovnání s kalciovými vazači fosfátu (studie RINDT; Block, 2005), nebylo dosud zřejmé, zda se tento účinek uplatní také klinicky. V návaznosti na tyto úvahy bylo cílem této studie zjistit

vztah mezi druhem fosfátového vazače (obsahujícího kalcium versus sevelamer), kalcifikací koronárních tepen vyhodnocenými pomocí výpočetní tomografie využívající pohyblivého paprsku elektronů dopadajícího řízeně na fixní anodu (EBCT) a mortalitou v souboru incidentních HD pacientů. Primárním cílem této randomizované studie bylo zjištění rozdílu ve výskytu KKT po 18 měsících léčby, sekundárním cílem – při dalším období navazujícím na první fázi studie – bylo stanovení všech příčin mortality.

Soubor a metody: V období od září 2000 do prosince 2002 bylo 129 dospělých jedinců nově zařazených do HD léčby randomizováno do skupiny nemocných léčených sevelamerem a skupiny léčených fosfátovými vazači obsahujícími kalcium. První fáze studie trvala 18 měsíců a měla charakter otevřené klinické studie zaměřené na posouzení účinku fosfátových vazačů na progresi KKT, vyhodnocené prostřednictvím EBCT. Výsledky studie byly zveřejněny již v minulosti (studie RINDT). Po ukončení této fáze byli nemocní ($n = 127$, dva jedinci vyřazení pro nehodnotitelná vstupní EBCT) nadále léčeni takovými fosfátovými vazači, které jim doporučili jejich ošetřující lékaři, a sledováni s ohledem na možný vznik úmrtí až do prosince 2005 (medián doby sledování 44 měsíců). **Laboratorní a zobrazovací metody:** EBCT bylo provedeno při použití scanneru C-150 metodikou popsanou již dříve. KKT bylo vyhodnoceno na podkladě Agatsonova kalciového skóre (Agatson, 1990). **Statistická analýza:** V rámci druhé fáze studie zaměřené na zjištění mortality byla vypočtena incidence mortality uvnitř obou skupin (sevelamer vs. fosfátové vazače neobsahující kalcium); další analýzy uvnitř obou skupin byly uskutečněny na testování vlivu obecně známých mortalitních faktorů (věk, etnikum, pohlaví, DM, albumin, K_t/V) či těch proměnných, které byly prokázány jako významné při jednorozměrové analýze (typ fosfátových vazačů, výchozí kalciové skóre, anamnéza aterosklerotického kardiovaskulárního postižení a C-reaktivní protein).

Výsledky: Vstupní charakteristika obou porovnávaných skupin se významně nelišila. Ke konci hodnoceného období bylo zaznamenáno celkem 34 úmrtí: 11 ve skupině se sevelamerem a 23 ve skupině s vazači obsahujícími kalcium. Významným prediktorem mortality se prokázalo být vstupní kalciové skóre. Po standardizaci vzhledem k věku, etniku, pohlaví a přítomnosti diabetu bylo možno prokázat vzestup mortality v závislosti na výchozím kalciovém skóre ($p = 0,002$). Ve srovnání s nemocnými léčenými fosfátovými vazači obsahujícími kalcium (5,3/100 patientských let, interval spolehlivosti [IS] 2,2–8,5) byla mortalita u nemocných léčených sevelamerem (10,6/100 patientských let, IS 6,3–14,9) významně nižší ($p = 0,05$). Vyšší riziko úmrtí u nemocných léčených fosfátovými vazači obsahujícími kalcium ve prospěch nemocných léčených sevelamerem se prokázalo i po standardizaci vzhledem k mnohočetné proměnné (věk, etnikum, pohlaví, DM, albumin, K_t/V , přítomnost aterosklerotického kardiovaskulárního onemocnění, C-reaktivní protein) ($p = 0,02$).

Diskuse: Výsledky této analýzy, představující sekundární cíle randomizované klinické studie, lze shrnout v tom směru, že výchozí kalciové skóre a výběr fosfátového vazače (obsahujícího kalcium versus sevelamer) jsou nezávislými faktory predikce mortality u jedinců, u nichž je nově zahajována HD léčba. Ačkoli je dobře známa skutečnost, že výskyt cévních kalcifikací stoupá s vývojem chronického onemocnění ledvin, byla dosud realizována pouze jedna mortalitní studie používající hodnocení KKT metodou EBCT (Matsuoka, 2004). Současná studie potvrzuje, že závažnost KKT (vyjádřená výchozí hodnotou kalciového skóre > 400) vede k výraznému (více než čtyřnásobnému) zvýšení rizika mortality – a to bez ohledu na typ použitého vazače fosfá-

tů. Další neméně závažný výstup ze studie představuje závěr, že samotná léčba sevelamerem je spojena s významným (dvojnásobně nižším) výskytem mortality ve srovnání s fosfátovými vazači obsahujícími kalcium. K potenciálním limitacím studie patří: určité odlišnosti v základních charakteristikách studovaného souboru proti běžné incidentní populaci HD nemocných (např. nižší průměrný věk); nekonzistentnost z hlediska podaného typu fosfátového vazače (možnost jejich změny po 18 měsících trvání primární studie). Uspořádání studie neumožnilo podat jednoznačné vysvětlení o možném mechanismu příznivého účinku sevalameru (působením na koncentrace celkového a LDL cholesterolu?). Závěry studie vyznívají ve prospěch přednostního použití sevalameru u nemocných s kalcifikací koronárních tepen, formulovaného v rámci doporučených postupů NKF/DOQI (NKF, 2003).

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Miroslav Merta, CSc.

Význam studie Blocka a spol. spočívá především v tom, že je jednou z mála prací zabývajících se klinickým dopadem přítomnosti kalcifikace koronárních tepen na mortalitu nemocných v hemodialyzačním léčeni. Takovýchto „tvrdých dat“ je k dispozici dosud velmi málo, což je zvláště důležité pro diskusi o optimální léčbě hyperfosfatémie u těchto nemocných. V uplynulých letech bylo prokázáno, že léčbou sevelamerem lze dosáhnout obdobně účinné kontroly hyperfosfatémie jako při léčbě kalcium acetátem, avšak při nižším výskytu KKT – jak u prevalentních (studie Treat To Goal, Chertow, 2002), tak incidentních (studie RINDT) HD pacientů. Výsledky komentované studie, která představuje post hoc analýzu pacientů zařazených v předchozím období do studie RINDT, nejen že potvrzují klinický význam KKT (dopad na mortalitu), ale – snad poněkud překvapivě – příznivý efekt léčby sevelamerem na přežívání i bez ohledu na KKT. Tyto závěry jsou v určitém rozporu s výsledky studie DCOR (Suki, 2006), v níž nebyly prokázány rozdíly v mortalitě mezi oběma léčebnými alternativami. Zčásti lze rozdílnost obou výstupů přičíst na vrub odlišnému uspořádání či charakteristice obou studií (komentovaná studie versus DCOR: incidentní versus prevalentní pacienti, doba sledování 20 versus 44 měsíců). Některé limitace studie byly zmíněny v diskusi komentovaného článku, navíc lze jistě poukázat na relativně malý rozsah souboru či na skutečnost, že příčiny úmrtí nejsou obšírněji rozvedeny. Jistě vyvstává otázka, jakým mechanismem vysvětlit příznivý účinek sevalameru přesahující patrně samotný efekt na KKT. V tomto směru se může pravděpodobně uplatnit některý z pleiotropních účinků sevalameru (Nikolov, 2006). K těmto klinicky příznivým účinkům patří snižování LDL cholesterolu, protizánětlivý účinek, snižování sérových koncentrací kyseliny močové a útlum oxidačního stresu, zlepšení kostního zdraví a zvýšení sérových koncentrací fetuinu A. Největší pozornost byla věnována především hypolipidemickému účinku. Působením sevalameru dochází až k 35% poklesu LDL cholesterolu. Ve studii RINDT korelovaly průměrné koncentrace LDL cholesterolu s celkovou hodnotou kalciového skóre. Sevalamer patrně působí hypolipidemicky přes svou roli vazače žlučové kyseliny (Nikolov, 2006). Je třeba však upozornit, že není jednoznačně známo, nakolik je významný vztah mezi poruchou lipidového spektra a vývojem KKT u HD pacientů. Výsledky studie 4D, která porovnávala účinek atorvastatinu proti placebu na vývoj kardiovaskulárních komplikací u 1 255 HD nemocných s diabetem 2. typu, vyzněly totiž nepříliš pozitivně. Otestovat hypotézu, zda při dosažení a udržení totožné koncentrace LDL cholesterolu nebude prokazatelný rozdíl v progresi KKT mezi pacienty léčenými kalcium acetátem a sevalamerem, by měla právě probíhající studie CARE-2. Jelikož zánětlivý stav, oxidační stres a cévní kalcifikace představují vzájemně propojené faktory, přispívající ke kardiovaskulární morbiditě a mortalitě, může se příznivé působení sevalameru na kardio-

vaskulární děje uplatňovat různými mechanismy postihující tyto procesy, ať již izolovaně, či případně komplexně.

Studie představuje přínos pro výzkum patogeneze kalcifikace koronárních tepen. V rámci předchozí studie RINDT bylo možno prokázat zvýšené hodnoty kalcia a zvýšený výskyt epizod hyperkalcémie u nemocných léčených kalcium acetátem (ve srovnání se sevelamerem), jejichž původ bylo možno nejsnáze vysvětlit právě odlišným (zvýšeným) obsahem kalcia v podávané medikaci. Recentně byl poodhalen mechanismus nepříznivého účinku kalcia za pomoci *in vitro* modelů, ve kterých bylo možno pozorovat, že zvýšené koncentrace kalcia urychlují a zvyšují mineralizaci lidských svalových buněk cestou natrium-dependentního kotransportu fosfátů (Evenepoel, 2007). Pochopení patogeneze KKT a objasnění mechanismu působení sevelameru na KKT a na kardiovaskulární děje má samozřejmě svůj praktický výstup pro diskusi o optimální léčbě hyperfosfatémie u HD pacientů. Okamžitá a celoplošná implementace takových (doporučených) postupů, které by fakticky znamenaly nabrání vazačů fosfátů obsahujících kalcium nekalciovými vazači se zdá v současné době být ekonomicky poměrně náročná. White a spol. se pokusili vyhodnotit tuto finanční náročnost této léčby u souboru 416 HD pacientů a došli k závěru, že přes 50 % nemocných by při striktním dodržení guidelines splňovalo odborná kritéria pro nasazení léčby sevelamerem a že vícenásledky na tuto léčbu by představovalo přibližně 500 000 US dolarů ročně (White, 2007). Proto je důležité nalézt ty fáze onemocnění či určit ty skupiny HD nemocných, u nichž by bylo použití této léčby nejracionálnější a bylo by spojeno s maximálním využitím jeho účinku.

Literatura

- Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:827–832.
- Block GA, Raggi P, Bellasi A, et al. Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007;71:438–441.
- Block GA, Spiegel DM, Ehrlich J, et al. Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. *Kidney Int* 2005;68:1815–1824.
- Chertow GM, Burke SK, Raggi P, Treat to Goal Working Group. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002;62:245–252.
- Evenepoel P. Control of hyperphosphatemia beyond phosphate. *Kidney Int* 2007;71:376–379.
- National Kidney Foundation. Clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 1–201.
- Nikolov IG, Joki N, Maizel J, et al. Pleiotropic effects of the non-calcium phosphate binder sevelamer. *Kidney Int Suppl* 2006;105:S16–23.
- Matsuoka M, Iseki K, Tamashiro M, et al. Impact of high coronary artery calcification score (CACS) on survival in patients on chronic hemodialysis. *Clin Exp Nephrol* 2004;8:54–58.
- Suki W, Zabaneh R, Cangiano J, et al. A prospective, randomized trial assessing the impact on outcomes of sevelamer in dialysis patients. The DCOR trial. *Nephrol Dial Transplant* 2006, 21 (Suppl 4): 145–146.
- White CA, Jaffey J, Magner P. Cost of applying the K/DOQI guidelines for bone metabolism and disease to a cohort of chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007;71:312–317.

Nefrotoxita navozená cyklosporinem

Tostivint I, du Montcel ST, Jaudon MC, Mallet A, Le Hoang P, Bodaghi B, Deray G, Bagnis CI. Renal outcome after ciclosporin-induced nephrotoxicity. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:880–885.

Autoři článku řeší problematiku nefrotoxicity navozené léčbou cyklosporinem A (CyA) – především z hlediska její reverzibility a ireverzibilní složky.

Úvod: Přestože stoupá dostupnost nových léků, zůstává cyklosporin A úhlavním kamenem imunosupresivní léčby na poli solidních orgánových transplantací a imunitních chorob včetně uveitidy. Hlavním nežádoucím účinkem je nefrotoxita, závislá na dávce. V případě ledvin, které byly v předchozím období nepo-

škozeny, dochází záhy k 30% poklesu glomerulární filtrace (GF). Současně lze pozorovat vysokou incidenci arteriální hypertenze – až u 80 % pacientů. Také u pacientů s autoimunitní uveitidou je léčba cyklosporinem A v dávce 3–5 mg/kg/den provázena 30% poklesem GF. Léčba CyA vede k akutnímu hemodynamickému intrarenálnímu účinku a dále způsobuje fixované poškození arterioli, na jehož podkladě se vyvíjí ischemická nefropatie. Při patologicko-histologickém vyšetření lze prokázat významný stupeň intersticiální fibrózy, arteriolopatie a tubulární atrofie. Po deseti letech léčby CyA dochází až u 10 % nemocných, zvláště těch s premorbidně poškozenými ledvinami, k rozvoji chronického selhání ledvin. Jeho vznik je však do značné míry vázán na některé specifické faktory poškození ledvin, provázející různé skupiny léčených pacientů – ať již z důvodu premorbidně snížené funkce ledvin, přidružené nefropatie, či souběžně podávané nefrotoxické medikace. Spolehlivé údaje o renální toleranci vůči CyA lze proto získat pouze na podkladě studií zahrnujících osoby, u nichž nejsou ledviny premorbidně poškozeny a nejsou ani ohroženy jinými nefrotoxickými faktory. Cílem studie bylo analyzovat vývoj arteriálního krevního tlaku (TK) a renálních funkcí u souboru nemocných se zadní uveitidou ohrožující zrak před zahájením léčby CyA, v průběhu léčby a po jeho vysazení.

Metody: V letech 1986–2002 bylo do nerandomizované, otevřené, monocentrické studie zařazeno 91 pacientů se zrak ohrožující zadní uveitidou autoimunitní povahy, rezistentní na kortikosteroidy. Cyklosporin A byl podáván v celkové iniciační dávce 3–5 mg/kg/den, rozdělené do dvou denních dávek. Dávka CyA byla postupně snižována v závislosti na ústupu očních zánětlivých změn. Analýza renálních funkcí v průběhu léčby byla zveřejněna v předchozím období (Isnard-Bagnis, 2002). V této studii byla hodnocena funkce ledvin u podskupiny nemocných s léčbou CyA delší než dva roky a dobou sledování po vysazení CyA > 6 měsíců. Primárním cílem studie bylo posouzení funkce ledvin dle sérových koncentrací kreatininu (S_{kr}) a GF (MDRD formule) v průběhu a po ukončení léčby CyA. Sekundárním cílem bylo zjištění incidence arteriální hypertenze (AH), hyperurikémie a hyperlipidémie. Údaje byly získány po zahájení a ukončení léčby CyA vždy zpočátku po 1, 3, 6 a 12 měsících a poté v ročních intervalech do ukončení studie. **Statistická analýza:** S ohledem na známý duální účinek CyA na ledviny (akutní hemodynamický, s předpokladem reverzibility a chronická intersticiální fibróza, s předpokladem ireverzibility) byla testována hypotéza, že funkce ledvin se mění časem v závislosti na obou komponentách. Byl zvolen předpoklad, že ireverzibilní pokles GF je závislý na kumulativní dávce a reverzibilní účinek na denní dávce CyA a že dochází k aditivnímu působení obou složek. Analýzy byly založeny na smíšených lineárních modelech s exponenciálními rychlostními parametry, založenými na dosažení maximální pravděpodobnosti.

Výsledky: 27 pacientů léčených po dobu 60 ± 34 měsíců (CyA $5,1 \pm 2,5$ mg/kg/den) bylo sledováno po dobu 56 ± 42 měsíců po vysazení CyA. Vstupně nebyla u žádného z pacientů přítomna proteinurie. Žádný pacient nebyl léčen nefrotoxickými léky, u 10/27 (37 %) byly podávány kortikosteroidy. Vstupní průměrná hodnota S_{kr} byla $81,0 \pm 13,6$ $\mu\text{mol/l}$, maximální průměrná hodnota S_{kr} v době léčby CyA byla $129,4 \pm 29,7$ $\mu\text{mol/l}$ a průměrná hodnota S_{kr} po 12 měsících od vysazení byla $89,5 \pm 10,2$ $\mu\text{mol/l}$. Reverzibilní účinek CyA byl vyhodnocen jako vzestup S_{kr} o $9,36 \pm 6,37$ $\mu\text{mol/l}$ na obdrženou dávku 100 mg CyA/na den a pokles GF o $6,0 \pm 3,7$ ml/min/1,73 m² na 100 mg CyA/den ($p < 0,0001$). Ireverzibilní účinek byl vyhodnocen jako vzestup S_{kr} o $2,7 \pm 4,1$ $\mu\text{mol/l}$ na obdrženou kumulativní dávku 100 g CyA

($p < 0,007$) a pokles o $3,3 \pm 3,9$ ml/min/1,73 m² GF na 100 g CyA. Před zahájením léčby CyA mělo 5/27 nemocných arteriální hypertenzi; během léčby mělo AH 19/27 nemocných a ke konci sledování mělo arteriální hypertenzi 21/27 nemocných. Během léčby CyA došlo k vzestupu koncentrací kyseliny močové, cholesterolu a triglyceridů v krvi a k jejich normalizaci po ukončení léčby.

Diskuse: Tato práce navazuje na předchozí analýzu, prokazující, že u nemocných léčených CyA pro uveitidu dochází k poklesu GF (Isnard-Bagnis, 2002). Navržený model renálního poškození způsobeného CyA zohledňuje obě jeho složky (reverzibilní + ireverzibilní) a umožňuje kvantifikovat vztah mezi rozsahem poškození a podanou dávkou CyA. Vzhledem k tomu, že ke zlepšení renálních funkcí dochází v poměrně dlouhém odstupu (6–12 měsíců) od vysazení CyA, lze předpokládat, že se postupná úprava uskutečňuje nejen na vrub zrušení hemodynamického efektu zprostředkovaného CyA, ale také v důsledku remodelace lézí způsobených CyA. Ve prospěch možné reverzibility chronických CyA lézí (a především lézí cévních) svědčí některé experimentální práce na zvířecích modelech (Li, 2003; Kang, 2001) i některé zkušenosti z oblasti transplantací ledvin (Morozumi, 1992). Limitací studie je absence kontrolního souboru i chybění histologického korelátu k získaným údajům. Studie má klinický význam zvláště z důvodu rozšiřujících se indikací k léčbě CyA (chronická urtika, chronická zánětlivá demyelinizační polyradikuloneuropatie, refrakterní astma atd.).

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Miroslav Merta, CSc.

U řady solidních orgánových transplantací (např. ledvin, srdce, plic) je funkce ledvin nezářídka snížena před zahájením léčby CyA a dochází k dalšímu multifaktoriálnímu poškození v průběhu potransplantačního období. U revmatoidní artritidy a psoriázy může dojít k poškození ledvin v důsledku souběžného podávání nefrotoxických léků či následkem přidružené nefropatie (např. AA amyloidózy, tubulointersticiální nefritidy či IgA nefropatie). U diabetu mohou být změny v GF vázány na přítomnost diabetické nefropatie. Z uvedených důvodů vyplývá, že pro získání údajů o nefrotoxickém účinku CyA, „odfiltrovaném“ od jiných nox, je vhodné analyzovat soubor nemocných, u nichž jsou ledviny před zahájením léčby CyA zdravé a CyA představuje izolovaný inzult působící toxicky na ledviny. Ve využití tohoto modelového prostředí a dlouhodobém sledování nemocných nejen v průběhu léčby CyA, ale též po ukončení léčby, lze spatřovat silnou stránku komentované studie. Jelikož histologické ověření charakteru funkčního renálního poškození nebylo standardní součástí protokolu studie (nicméně bylo uskutečněno u několika pacientů v rámci předchozí studie), lze pouze usuzovat (z analogie jiných studií zaměřených na nefrotoxický efekt CyA), že akutní forma (reverzibilní) měla povahu renální vazokonstrikce, a chronickou formu (ireverzibilní) charakterizovaly vazokonstrikce + vývoj strukturálních změn zahrnujících arteriopatii a tubulointersticiální fibrózu. I přes limitace studie (vyjádřené v diskusi článku) lze ze získaných údajů vyvodit: i u jinak intaktních ledvin je třeba počítat nejen s nefrotoxickým účinkem CyA v obecné rovině, ale též konkrétně s chronickým (ireverzibilním) dopadem CyA na funkci ledvin; k určité reparaci renálních funkcí může dojít v poměrně dlouhém odstupu od ukončení léčby CyA (6–12 měsíců), přičemž v rámci reparační lze předpokládat i účast remodelačních dějů v ledvinách; ireverzibilní pokles GF je závislý na kumulativní dávce a reverzibilní účinek na denní dávce CyA, přičemž působení obou složek může mít aditivní účinek.

Z historické perspektivy lze konstatovat, že zatímco projevy akutní (nefro)toxicity se v rámci léčby CyA u transplantovaných orgánů podařilo postupnými úpravami (resp. především snižováním dávky a snahou

o udržení látky uvnitř terapeutického okna) snížit jak v počtu, tak i závažnosti, chronická nefrotoxicita zůstává závažným problémem. Tento problém vystupuje do popředí tím spíše, že v řadě případů a indikací je sice léčbou CyA dosaženo remise, avšak po vysazení CyA dochází k opětovnému relapsu, vyžadujícímu další léčbu. Vývoj postupného rozpoznávání nebezpečí chronické nefrotoxicity u CyA (a kalcineurinových inhibitorů obecněji) shrnul recentně J. R. Chapman (2006) v článku, vtipně nazvaném „Nefrotoxicita CyA: krátkodobý zisk, dlouhodobá bolest/ztráta?“. Současné cesty k řešení chronické nefrotoxicity CyA jsou v zásadě dvě: 1) snaha o uplatnění všech známých opatření k prevenci nefrotoxicity (vhodná indikace, dávkování, monitorace hladin, lékové interakce! atd.); 2) snaha o částečné či úplné vyloučení CyA z arzenálu imunosupresivních léků (např. nahrazením léky či kombinacemi léků obsahujícími nová imunosupresiva typu mykofenolát mofetil, sirolimu aj.). Při přesnějším pochopení mechanismů nefrotoxicity lze očekávat tvorbu účinnějších preventivních a léčebných taktik zaměřených na omezení nefrotoxicity při užití CyA (Bobadilla, 2007).

Literatura

- Bobadilla NA, Gamba G. New insights into pathophysiology of cyclosporine nephrotoxicity: a role of aldosterone. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007;
- Hijnen DJ, ten Berge O, Timmer-de Mik L, et al. Efficacy and safety of long-term treatment with cyclosporin A for atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2007;21:85–89.
- Chapman JR, Nankivell BJ. Nephrotoxicity of ciclosporin A: short-term gain, long-term pain? *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:2060–2063.
- Isnard Bagnis C, Tezenas du Montcel S, Beaufils H, et al. Long-term renal effects of low-dose cyclosporine in uveitis-treated patients: follow-up study. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2962–2968.
- Kang DH, Kim YG, Andoh TF, et al. Post-cyclosporine-mediated hypertension and nephropathy: amelioration by vascular endothelial growth factor. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001;280:F727–736.
- Li C, Yang CW, Kim WY, et al. Reversibility of chronic cyclosporine nephropathy in rats after withdrawal of cyclosporine. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003;284:F389–398.
- Morozumi K, Thiel G, Albert FW, et al. Studies on morphological outcome of cyclosporine-associated arteriopathy after discontinuation of cyclosporine in renal allografts. *Clin Nephrol* 1992;38:1–8.

■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Cyklosporin A (CyA) byl zaveden do terapeutických schémát po orgánových transplantacích v osmdesátých letech a rychle se stal imunosupresivem první volby (Bennett a spol., 1996). Později byly indikace cyklosporinu rozšířeny i na některá autoimunitní onemocnění a primární renální onemocnění (Feutren, Mihatsch, 1992). Avšak tyto úspěchy byly spojeny se vzrůstajícím výskytem renální dysfunkce. V roce 1984 byl Myers a spol. první, kdo upozornil na výskyt renálního postižení u 17 nemocných po transplantaci srdce léčených CyA v porovnání s 15 nemocnými léčenými azathioprinem; dva nemocní léčení cyklosporinem dokonce dospěli do nezvratného selhání funkce ledvin. Tato první studie byla kritizována pro použité vysoké dávky CyA (17 mg/kg), avšak i následné studie, ve kterých byly použity již nižší dávky, potvrdily tato původní pozorování (Myers a spol., 1988). Od průkopnické Myersovy práce bylo publikováno více než 1 600 prací zabývajících se nefrotoxicitou CyA. Ojo a spol. (2003) recentně prokázali, že chronické selhání ledvin ($GFR < 29$ ml/min/1,73 m²) se vyvine během prvních tří let u 16,5 % z 69 321 nemocných, kteří podstoupili non-renální transplantace v USA v letech 1990–2000. Přitom 60,3 % z této velké kohorty nemocných bylo léčeno CyA a 28,1 % tacrolimem – novějším kalcineurinovým inhibitorem. Výše komentovaný příspěvek je dalším dokladem o tom, že cyklosporinová nefrotoxicita není dosud uspokojivě vyřešena a je problémem i po více než dvaceti letech zkušeností. I když přibývá poznatků o rizikových faktorech spojených s nefrotoxitou CyA (Hořková a spol., 2007) a i když její patogenese je téměř známa (Vítko, Viklický, 2004), naděje na její rychlé vyřešení jsou asi malé. To proto, že dosud žádné

studie neprokázaly, že bychom se mohli po orgánových transplantacích bez cyklosporinu (nebo tacrolimu) zcela obejít. Proto se zatím řeší spíše otázka, zda vůbec a kdy je bezpečné CyA z terapie vysadit a nahradit jej jiným, méně toxickým preparátem. Jinou šancí je farmakogenetický přístup, kdy již před samotnou transplantací (nebo zahájením terapie u netransplantačních indikací) můžeme odhadnout, kdo z nemocných bude mít s dlouhodobou léčbou CyA problémy. Chronické selhání ledvin je u skupiny nemocných po non-renálních transplantacích spojeno se zvýšenou mortalitou – podobně jako u běžné populace. Péče o tyto nemocné je extrémně drabá, a tak i po dvaceti letech zůstává nefrotoxicita CyA aktuálním problémem současné medicíny.

Literatura

- Bennett WM, De Mattos A, Meyer MM, et al. Chronic cyclosporine nephropathy. The Achilles' heel of immunosuppressive therapy. *Kidney Int* 1996;50:1089–1100.
- Feutren G, Mihatsch MJ. Risk factors for cyclosporine-induced nephropathy in patients with autoimmune diseases. *N Engl J Med* 1992;326:1654–1660.
- Hoskova L, Viklický O, Malek I, et al. Ischaemic heart disease is a risk factor for renal failure after heart transplantation. *Int J Cardiol* 2007, Mar 12.
- Myers BD, Ross J, Newton L, Luetscher J, Perlroth M. Cyclosporine-associated chronic nephropathy. *N Engl J Med* 1984;311:699–705.
- Myers BD, Newton L, Boshkos C, et al. Chronic injury of human microvessels with low-dose cyclosporine therapy. *Transplantation* 1988;46:694–703.
- Ojo AO, Held PJ, Port FK, et al. Chronic renal failure after transplantation of non-renal origin. *N Engl J Med* 2003;349:931–940.
- Vítko Š, Viklický O. Cyclosporine renal dysfunction. *Transplant Proc* 2004;36 (Suppl 2):S243–S247.

Testové otázky

Přesvědčte se, jak pozorně jste četli toto číslo – zkuste zodpovědět naše otázky.

Perspektivy: Renesance konzervativního léčení chronické renální insuficience

- V současné době se užívá nízkobílkovinná dieta s obsahem:**
 - 0,3–0,4 g bílkoviny/kg TH/den
 - 0,6–0,8 g bílkoviny/kg TH/den
 - 1,0–1,2 g bílkoviny/kg TH/den
- Průměrná dávka ketoanalog esenciálních aminokyselin užitá k nízkobílkovinné dietě činí:**
 - 100 mg/kg TH/den
 - 200 mg/kg TH/den
 - 300 mg/kg TH/den

Anémie po transplantaci ledviny

- Výskyt renální anémie u nemocných pět let po transplantaci je:**
 - 1 %
 - 25–35 %
 - > 50 %
- Podávání MMF po transplantaci může vést k rozvoji PRCA:**
 - velice vzácně
 - ano, existuje významné riziko
 - nebylo dosud popsáno

Akutní pyelonefritida po transplantaci ledviny

- Nejčastějším patogenem způsobujícím akutní pyelonefritidu po transplantaci ledviny je:**
 - Pseudomonas aeruginosa*
 - Klebsiella pneumoniae*
 - Escheria coli*
 - Enterococcus faecium*
- Rizikovým faktorem pro vznik akutní pyelonefritidy po transplantaci není:**
 - ženské pohlaví
 - anamnéza akutních rejekcí
 - anamnéza infekcí močových cest
 - doba od transplantace

Nová klasifikace histologických nálezů transplantovaných ledvin

- Protilátkami zprostředkovaná rejekce je charakterická:**
 - pozitivitou C4d složky komplementu v peritubulárních kapilárách
 - pozitivitou IgG v peritubulárních kapilárách
 - pozitivitou CD19+ lymfocytů (B-buněk) v intersticiu
 - pozitivitou IgJ v peritubulárních kapilárách
- Doplněná Banffská klasifikace z roku 2005 (publikovaná letos) se od předchozí klasifikace neliší:**
 - v pojmu hraničních změn
 - v pojmu CAN (chronická nefropatie štěpu)
 - v pojmu chronické rejekce zprostředkované protilátkami
 - v pojmu chronické aktivní rejekce zprostředkované T-lymfocyty

Vysoké dávky a dlouhodobé podávání candesartanu tlumí zánětlivé procesy v ledvinách

- Sartany blokují účinek angiotensinu II vazbou na receptory AT₁, které jsou více zastoupeny:**
 - v eferentní arteriole
 - v aferentní arteriole
 - v obou stejně

10. Které prozánětlivé faktory mohou blokovat vysoké dávky ARB, a tím zpomalovat rychlost progresu CHRI?

- C-reaktivní protein
- ED-1, MCP-1, RANTES, NF-κB
- SAA, PAPP-A

Je časná korekce anémie u nemocných v predialýze výhodná?

11. Vedlo časné podávání epoetinu-α u nemocných v predialýze ke zmenšení LVM a jaký byl průměrný úbytek hmotnosti levé komory?

- ano, vedlo; v průměru regrese o $-15,2 \pm 80,2$ g
- nevedlo
- ano, vedlo; v průměru o $0,2 \pm 70,3$ g

12. Jaká je cílová hodnota hemoglobinu u nemocných v prediálýze podle EBPG?

- a) Hb \geq 90 g/l
- b) Hb \geq 100 g/l
- c) Hb \geq 110 g/l

K poklesu glomerulární filtrace u diabetiků 1. typu dochází časně v závislosti na vývoji mikroalbuminurie

13. Glomerulární filtrace klesá s věkem v průměru o:

- a) 1 % ročně
- b) 3 % ročně
- c) 5 % ročně

14. Mikroalbuminurie u diabetiků 1. typu v průběhu sledování:

- a) trvale stoupá
- b) u většiny se výrazněji nemění
- c) častěji klesá, než stoupá

Simvastatin snižuje celkovou mortalitu a kardiovaskulární morbiditu i u pacientů s chronickou renální insuficiencí mírného stupně

15. Léčba statiny se snahou dosáhnout cílovou koncentraci LDL cholesterolu 2,6 mmol/l:

- a) je důkazy podloženým doporučeným postupem u všech dialyzovaných pacientů s chronickým selháním ledvin
- b) je K/DOQI Guidelines doporučována, ale pro účinnost takového postupu z hlediska snížení kardiovaskulární morbidity a mortality neexistují dostatečné důkazy
- c) je indikována jen u pacientů s chronickou renální insuficiencí, kteří dosud neprodělali infarkt myokardu

16. Studie 4D:

- a) prokázala, že statiny snižují u dialyzovaných diabetiků kardiovaskulární mortalitu a morbiditu
- b) prokázala příznivý vliv atorvastatinu na výskyt cévních mozkových příhod u dialyzovaných diabetiků
- c) neprokázala u dialyzovaných diabetiků příznivý vliv atorvastatinu na složený primární cílový parametr (smrt z kardiovaskulárních příčin, nefatální infarkt myokardu a cévní mozková příhoda)

Srovnání mortality hemodialyzovaných pacientů při léčbě kalciovými vazači fosfátu a sevelamerem

17. Kromě funkce vazače fosfátů vykazuje sevelamer následující pleiotropní účinky:

- a) snižování LDL cholesterolu
- b) snižování LDL cholesterolu a protizánětlivý účinek
- c) snižování LDL cholesterolu, protizánětlivý účinek, snižování sérových koncentrací kyseliny močové a útlum oxidačního stresu, zlepšení kostního zdraví a zvýšení koncentrací ferritinu A

18. Pro posouzení přítomnosti kalcifikací koronárních tepen představuje výhodnou metodu:

- a) EBCT
- b) MRI
- c) HRCT

Nefrotoxická navozená cyklosporinem

19. Po zahájení léčby CyA lze očekávat pokles GF o:

- a) 20 %
- b) 30 %
- c) 40 %

20. Akutní, resp. chronický nefrotoxický účinek CyA, projevující se poklesem GF, charakterizuje:

- a) akutní: vazokonstrikce; chronický: strukturální změny zahrnující arteriolopatii a tubulointersticiální fibrózu
- b) akutní: vazokonstrikce; chronický: fokálně segmentální glomeruloskleróza
- c) akutní: minimální změny glomerulů; chronický: strukturální změny zahrnující arteriolopatii a tubulointersticiální fibrózu

Správné řešení naleznete v příštím čísle.