

# POSTGRADUÁLNÍ NEFROLOGIE

VÝBĚR ZE SVĚTOVÉ LITERATURY S KLINICKÝMI KOMENTÁŘI

Ročník V Číslo 3

Červen 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 Teplan, 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: TTP/HUS – novinky v patogenezi a současná doporučení pro léčbu* ..... 34
- *Snížený příjem produktů pokročilé glykace potravin zpomaluje  
v experimentu progresi renální insuficience* ..... 36
- *Chronické selhání ledvin u příjemců ledvinného štěpu*..... 37
- *Potransplantační diabetes mellitus – srovnání cyklosporinu A a tacrolimu* ..... 38
- *Je léčba lupusové nefritidy mykofenolátem ve srovnání s pulsním cyklofosfamidem  
efektivní z hlediska kvality života a nákladů na léčbu?* ..... 39
- *Nová doporučení KDOQI pro diabetes a chronické onemocnění ledvin* ..... 41
- *Vysoká incidence chronického selhání ledvin v souvislosti s aneurysmatem aorty*..... 42
- *Monoterapie membranózní glomerulonefritidy tacrolimem* ..... 43
- *Prevence epizod dialyzační hypotenze pomocí fuzzy logického kontrolního systému* ..... 45
- *Hyperleptinémie a chronický zánět po peritonitidě souvisí se špatným nutričním  
stavem a mortalitou u nemocných na peritoneální dialýze* ..... 46
- *Vztah mezi cystatinem C, odbadnutou hodnotou GF a zánětlivými biomarkery:  
studie Heart and Soul*..... 47
- *Testové otázky* ..... 48



www.nefrol.cz

Vydávají:

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



  
Česká  
Transplantační  
společnost  
www.transplant.cz

### Novinky v patogenezi TTP

Trombotická trombocytopenická purpura (TTP) je onemocnění, jehož prognóza se se zavedením plazmaferéz (PF) do standardního léčebného postupu výrazně zlepšila, nicméně celková mortalita je stále vysoká, zejména tam, kde je onemocnění rozpoznáno pozdě. První ucelenější popis onemocnění podala Moschcowitzová v roce 1925, ale teprve v roce 1991 byla vydána přesnější doporučení pro léčbu TTP pomocí plazmaferézy a prokázána jejich superiorita v porovnání s podáváním infuzí mražené plazmy (Rock et al., 1991). Jako jedna z hlavních příčin onemocnění byl identifikován v roce 2002 deficit metaloproteázy štěpící multimery von Willebrandova faktoru (ADAMTS13) (Moake, 2002). Tento deficit může být genetický – mutace v genu pro ADAMTS13 (a disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin type 1 repeats) s poruchou jeho syntézy, či získaný, a to díky tvorbě protilátek, které ho inaktivují, či idiopatický. Genetický podklad deficitu ADAMTS13 (gen lokalizován na 9. chromosomu) vede k onemocnění, které se nazývá Schulmanův-Upshawův syndrom. Manifestuje se ihned po narození těžkou trombocytopenií a známkami trombotické mikroangiopatie se žloutenkou (Tsai, 2003).

Velikost deficitu ADAMTS13 může být různě závažná, nicméně jeho aktivita < 5 % je pravděpodobně specifickým rysem TTP (Bianchi et al., 2002). Logicky by se zdálo, že nemocní se závažnějším stupněm deficitu budou mít i těžší průběh onemocnění, a naopak. Výsledky některých studií ale tento předpoklad nepotvrzují a ukazují, že závažnost průběhu choroby a celková mortalita nezávisí na hladině ADAMTS13, ale na jiných faktorech (věk, etnikum, vstupní hemoglobin atd.) (Vesely et al., 2003). Nejtěžší stupeň deficitu zaznamenali u mladších jedinců, žen, Afroameričanů a lidí s vyšším BMI. Pokud se zohledňovala vyvolávající příčina, která vedla k TTP, pak nejtěžší deficit ADAMTS13 byl zaznamenán u skupiny nemocných těhotných nebo postpartum a ve skupině označené jako idiopatický TTP, kde nebylo možné identifikovat vyvolávající příčinu.

Snížené hodnoty ADAMTS13 (10–30 % aktivity) byly ale naměřeny i u některých jiných onemocnění, jako jsou sepsa, myelodysplastický syndrom a heparinem indukovaná trombocytopenie (Bianchi et al., 2002). Jiná práce zase ukázala snížené hodnoty u nemocných se systémovým lupus erythematoses a disseminovanou intravaskulární koagulopatií, a naopak normální hodnoty u řady nemocných s klinicky jasným TTP (Moore et al., 2001).

### Novinky v patogenezi HUS

Hemolyticko-uremický syndrom (HUS) je onemocnění, které má celou řadu shodných rysů s TTP (včetně histologických nálezů), proto se často tyto dvě jednotky spojují pod jednotné označení TTP/HUS. Na druhou stranu se u HUS předpokládá poněkud jiné spektrum etiologických příčin, z nichž se zásadním způsobem vydělují ty genetické. První literární zpráva o HUS pochází od švýcarského hematologa von Gassera, který popsal případ akutního renálního selhání u pěti dětí s průjmy, hemolytickou anémií a trombocytopenií (Gasser et al., 1955). Naprostá většina HUS se vyskytuje v dětském věku a je vázána na infekci vyvolanou kmenem *Escherichia coli*, který je schopen produkovat verotoxin (Shiga-like toxin – SLT) způsobující těžký průjem (D<sup>+</sup> forma HUS). Akutní

renální selhání se u takto nakažených jedinců vyskytne v 55–70 % případů; u 70 % z nich pak dochází k úpravě renální funkce ad integrum. S rozvojem molekulárně genetických metod se zjistilo, že kromě SLT-pozitivních HUS existují i další, non-SLT HUS, které můžeme dále dělit na sporadické a familiární (Noris a Remuzzi, 2005). Jednou z prvních prokázaných mutací asociovaných s výskytem familiárního HUS byl defekt v genu pro komplementární faktor H (CFH). CFH je glykoprotein, který kontroluje spontánní aktivaci faktoru C3 a depozici C3b složky komplementu na povrch hostitelských buněk. Dosud bylo popsáno přes 50 mutací v genu pro CFH, 40 % z nich má familiární výskyt. V případě mutace v CFH dochází k omezené schopnosti CFH vázat se na C3b složku komplementu a současně i na endoteliální buňky. Byly popsány i některé polymorfismy v CFH genu (C-257T, A2089G a G2881T), které predisponují své nositele k rozvoji HUS (Caprioli et al., 2003). U 60–80 % pacientů, kteří jsou nositeli této mutace, se vyvine terminální fáze renálního selhání či zemřou. U těchto nemocných jsou také popsány opakované relapsy onemocnění. Jiné práce ukazují na přítomnost inhibitoru CFH u některých dětí se sporadickou formou HUS (Dragon-Durey et al., 2005). Další mutací, která může být příčinou familiárních forem HUS, je mutace v genu pro membránový kofaktorový protein (MCP). Tento komplementový protein, podobně jako CFH, inaktivuje C3b depozita na buněčném povrchu (Goodship et al., 2004). Na rozdíl od mutací v CFH genu se u této skupiny nemocných podaří až v 80 % navodit remisi onemocnění. Rekurence HUS je u této formy onemocnění častá, ale dobře odpovídá na léčbu, takže většina nemocných si zachovává dobrou renální funkci bez nutnosti dialýzy. Skupinu mutací ovlivňujících komplementový systém a vedoucích ke sporadické formě HUS uzavírá mutace v genu pro faktor I (IF). IF patří mezi serinové proteázy a je zodpovědný za štěpení  $\alpha$  řetězce C3b složky komplementu (Fremeaux-Bacchi et al., 2004; Kavanagh et al., 2005). Všechny tyto mutace (v genu pro CFH, MCP a IF) vedou ke snížené schopnosti odbourávat aktivované složky komplementu (především C3b), které se pak váží na endotel a spouští kaskádu dějů, jejichž výsledkem je trombotická mikroangiopatie. Výše zmíněné mutace jsou zodpovědné asi za 50 % všech geneticky vázaných sporadických forem non-SLT HUS. V případě provedení transplantace ledviny u těchto nemocných (jednoznačně jsou preferováni kadaverózní dárce) se rekurence ve štěpu objevuje velmi často u mutací v genu pro CFH a IF (30–100 %), naopak u skupiny nemocných s mutací v genu pro MCP se výsledky transplantací zdají být slibné.

### Doporučení pro léčbu TTP a HUS

Základním léčebným postupem u TTP (a částečně i u HUS) je provádění výměnných plazmaferéz hrazených mraženou plazmou. Otázkou ale zůstává délka léčby plazmaferézou a definování některých faktorů, které mohou přispět k odhadu závažnosti a průběhu onemocnění. Jedním z indexů, který se snaží definovat prognózu a pravděpodobnost navození remise při léčbě plazmaferézou je Rosův index (Rose et al., 1993). Tabulka 1 ukazuje, které parametry byly vyhodnocovány. Nejvyšší index 8 (stupeň závažnosti 2 ve všech čtyřech sledovaných parametrech) představu-

| Tab. 1 Rosův index závažnosti onemocnění u nemocných s TTP/HUS |   |   |  |  |
|--|---|---|--|--|
| Stupeň závažnosti  | Neurologické abnormality                              | Renální postižení   | Trombocyty v době manifestace onemocnění | Hemoglobin v době manifestace onemocnění |
| 0  | Žádné   | Žádné   | $> 100 \times 10^9/l$                    | $> 120 \text{ g/l}$                      |
| 1  | Zmatenost, letargie, poruchy chování                  | S-urea 10,7–25 mmol/l a/nebo S-kreatinin 132–221 $\mu\text{mol/l}$ a/nebo proteinurie $> 2 \text{ g/24 h}$ a/nebo hematurie | $20\text{--}100 \times 10^9/l$           | $90\text{--}120 \text{ g/l}$             |
| 2  | Ložiskový neurologický deficit, křeče, stupor či kóma | S-urea $> 25 \text{ mmol/l}$ a/nebo S-kreatinin $> 221 \mu\text{mol/l}$ a/nebo dialýza                                      | $< 20 \times 10^9/l$                     | $< 90 \text{ g/l}$                       |

je prognosticky velmi nepříznivý stav, zatímco index 0–2 je spojen s dobrou prognózou nemocných.

Představitelé Canadian Apheresis Group Register tento index mírně modifikovali tím, že vypustili posuzování závažnosti neurologické symptomatologie a vyhodnocovali ji pouze jako přítomna/nepřítomna (Wyllie et al., 2005). Studie se zaměřila na přežívání nemocných po šesti měsících od stanovení diagnózy v závislosti na sledovaných faktorech a s použitím modifikovaného Rosova indexu. Celkem shromáždila výsledky od 171 nemocných z 39 PF center po celé Kanadě. Průměrný počet plazmaferéz v kohortě nemocných léčených PF byl  $11,9 \pm 1,9$ ; 51 nemocných bylo léčeno infuzemi plazmy. Na šestiměsíční přežití měly zásadní vliv při zhodnocení výsledků (pomocí upraveného odds ratio – OR): věk  $> 40$  let (OR 2,05; 95% IS 0,99–4,26), hemoglobin  $< 90 \text{ g/l}$  (OR 1,96; 95% IS 0,93–4,13), teplota  $> 38,5^\circ\text{C}$  (OR 3,42; 95% IS 1,6–7,31) a přítomnost neurologické symptomatologie (OR 2,03; 95% IS 0,96–4,26). Přítomnost teploty byla spojena s horším přežíváním, především ve skupině léčené infuzemi plazmy, Tito nemocní měli také dvojnásobné riziko úmrtí ve sledovaném období v porovnání s těmi, kteří byli léčeni plazmaferézou (35,3 vs. 18,3 %,  $p = 0,01$ ). Jiná studie vyhodnocující faktory ovlivňující odpověď na léčbu či riziko relapsu ukazuje, že lepší odpověď lze očekávat u nemocných s vyšším BMI a u Afroameričanů, dále u pacientů s nižší vstupní hodnotou hemoglobinu a trombocytů (Truncer et al., 2007). V této studii bylo u 79 % nemocných dosaženo remise onemocnění, ale 30 nemocných vyvinulo relaps s mediánem 14 měsíců (od 1–60). Jako rizikové faktory pro relaps byly definovány: mužské pohlaví, afroamerické etnikum, nižší sérová koncentrace kreatininu před zahájením léčby a nižší vstupní hodnoty trombocytů. Jako další rizikový faktor se pak jeví příslušnost ke krevní skupině 0.

Doporučení týkající se léčby jsou na základě řady studií vcelku uniformní: zahájit terapii plazmaferézou s výměnami o velikosti 1,5násobku plazmatického objemu, v kterých se pokračuje denně až do doby, než počet trombocytů přesáhne  $100 \times 10^9/l$ . Poté se výměna snižuje na jeden plazmatický volum a v plazmaferézách se pokračuje denně, dokud nedojde k normalizaci počtu trombocytů ( $> 150 \times 10^9/l$ ) alespoň ve dvou následujících dnech. Další postup již záleží na řadě okolností a zahrnuje postupné snižování frekvencí prováděných plazmaferéz se snahou o stabilizaci hemoglobinu a počtu trombocytů a normalizaci hodnot LD.

Asi nejdůležitější doporučení pro léčbu nemocných s TTP a HUS podala práce skupiny britských hematologů, kteří na základě vyhodnocení celé řady studií zpracovali metaanalýzu výsledků a jednotlivá doporučení označili stupněm A–D podle přesvědčivosti dostupných dat, velikosti sledovaných souborů, typů studií atd. (Allford et al, 2003). Doporučení pro léčbu TTP jsou shrnuta v tabulce 2, pro léčbu HUS v tabulce 3.

Geneticky vázané formy TTP i HUS je možné léčit podáváním infuzí mražené plazmy, a tím krýt deficit chybějících faktorů. Mezi

aplikacemi se doporučuje interval 2–3 týdny (biologický poločas většiny faktorů).

Někteří autoři upozorňují na skupinu pacientů, kteří mají „pseudo-refrakterní“ průběh onemocnění. U těchto jedinců během léčby plazmaferézou rychle stoupne počet trombocytů nad  $100 \times 10^9/l$ , ale i přes pokračování denních plazmaferéz nedosáhnou cílových hodnot  $> 150 \times 10^9/l$ . Za této situace se doporučuje ukončit plazmaferézu a sledovat vývoj počtu trombocytů. Předpokládá se, že případná rizika z pokračování denního provádění plazmaferéz jsou větší než možný přínos léčby u této skupiny nemocných. Řada z nich ustálí své hodnoty trombocytů v rozmezí

Tab. 2 Doporučení pro léčbu TTP

(v závorce uveden stupeň závažnosti doporučení; A – nejvíce důkazů)

- PF by měly probíhat denně s výměnou 1,5násobku plazmatického volumu (A)
- Zahájit PF do 24 h od stanovení diagnózy (C)
- Denní PF by se měly provádět alespoň ještě 2 dny po navození remise (tj. vzestup trombocytů  $> 150 \times 10^9/l$ ) (C)
- Všichni nemocní by měli být léčeni kortikosteroidy, v úvodu nejlépe pulsy methylprednisolonu  $3 \times 1 \text{ g i.v.}$  (B)
- Malá dávka kyseliny acetylsalicylové (75 mg/den) by se měla podávat, pokud trombocyty stoupnou  $> 50 \times 10^9/l$  (C)
- Podávání transfuzí je možné dle klinické potřeby; podávání trombo-koncentrátů je kontraindikované (možné jen při krvácení ohrožující život) (B)
- Provést vakcinaci na hepatitidu B (C)
- U forem TTP refrakterních na léčbu se podává místo mražené plazmy kryosupernatant plazmy či S/D plazma a intenzita PF se může zvýšit (2x denně) (C)
- U refrakterních forem TTP je možné podat vincristin 1 mg opakovaně po 3–4 dnech (C) celkem 4x; možná je i imunosuprese za použití cyklofosfamidů či cyklosporinu A (C)
- U opakovaně relabujících forem TTP lze zkusit provedení splenektomie (B)
- V případě TTP komplikujícího HELLP syndrom či preeklampsii je nutná indukce porodu s pravděpodobností úpravy stavu do 48 h (C); perzistující onemocnění je pak nutné léčit PF (C)
- TTP u fyziologicky probíhající gravidity je vhodné léčit PF podobně jako u negravidní nemocné; indukce porodu je indikována, pokud nemocné na léčbu PF neodpovídají (C)

HELLP syndrom: hemolýza, zvýšené jaterní enzymy a trombocytopenie;  
PF – plazmaferéza

Tab. 3 Doporučení pro léčbu HUS

(v závorce uveden stupeň závažnosti doporučení; A – nejvíce důkazů)

#### Pro D<sup>+</sup> HUS

- Hrazení elektrolytů a udržování optimálního vnitřního prostředí (C)
- Dialýza dle potřeby (C)
- Nepodávat antibiotika a léky tlumící střevní motilitu (B)
- Není prokázáno, že by PF (C) či infuze plazmy (B) zlepšovaly průběh onemocnění
- Adjuvantní terapie není doporučována (C)

#### Pro D<sup>-</sup> HUS

- Není dostatek důkazů pro léčbu
- Postup pravděpodobně identický s léčbou D<sup>+</sup> HUS

D<sup>+</sup> – diarrhoea positive; D<sup>-</sup> – diarrhoea negative

100–150 × 10<sup>9</sup>/l, někteří dokonce v průběhu několika týdnů trombocyty znormalizují spontánně (Hay et al., 2006).

#### Literatura

Allford SL, Hunt BJ, Rose P, Machin SJ on behalf of the haemostasis and thrombosis task force of the British Committee for Standards in Hematology. Guidelines on the diagnosis and management of the thrombotic microangiopathic haemolytic anaemias. *Brit J Haematol* 2003;12:556–573.

Bianchi V, Robles R, Alberio L, et al. Von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) in thrombocytopenic disorders: a severely deficient activity is specific for thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2002;100:710–713.

Caprioli et al. Complement factor H mutations and gene polymorphisms in haemolytic uraemic syndrome: the C-257T, the A2089G and the G2881T polymorphisms are strongly associated with the disease. *Hum Mol Genet* 2003;12:3385–3395.

Dragon-Durey MA, et al. Anti-factor H autoantibodies associated with atypical hemolytic uraemic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:555–563.

Premaux-Bacchi V, et al. Complement factor I: a susceptibility gene for atypical haemolytic uraemic syndrome. *J Med Genet* 2004;41:e84.

Gasser C, et al. Hemolytic-uraemic syndrome: bilateral necrosis of the renal cortex in acute acquired hemolytic anemia. *Schweiz Med Wochenschr* 1995;85:905–909.

Goodship TH, et al. Mutations in CD46, a complement regulatory protein, predispose to atypical HUS. *Trends Mol Med* 2004;10:226–231.

Hay SN, Egan JA, Millward PA, et al. Patterns of platelet response in idiopathic TTP/HUS: frequency of declining platelet counts with plasma exchange and the recognition and significance of pseudo refractory state. *Ther Apher Dial* 2006;10: 237–241.

Kavanagh D, et al. Mutations in complement factor I predispose to development of atypical hemolytic uraemic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2150–2155.

Moake JL. Thrombotic microangiopathies. *N Engl J Med* 2002;347:589–600.

Moore JC, Hayward CMP, Warkentin TE, Ketton JG. Decreased von Willebrand factor protease activity associated with thrombocytopenic disorders. *Blood* 2001; 98:1842–1846.

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

Rock GA, Shumak KH, Buskhard NA, et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group. *N Engl J Med* 1991;325:393–397.

Rose M, Rowe JM, Eldor A. The changing course of thrombotic thrombocytopenic purpura and modern therapy. *Blood Rev* 1993;7:94–103.

Truncer HT, Oster RA, Huang ST, Marques MB. Predictors of response and relapse in cohort of adults with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uraemic syndrome: a single-institution experience. *Transfusion* 2007;47:107–114.

Tsai H-M. Advances in the pathogenesis, diagnosis and treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1072–1081.

Vesely SK, George JN, Lämmle B et al. ADAMTS13 activity in thrombotic thrombocytopenic purpura- hemolytic uraemic syndrome: relation to presenting features and clinical outcomes in a prospective cohort of 142 patients. *Blood* 2003;102:60–68.

Wyllie BF, Garg AX, Macnab J, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura/haemolytic uraemic syndrome: a new index predicting response to plasma exchange. *British J Haematol* 2005;132:204–209.

## Snížený příjem produktů pokročilé glykace potravou zpomaluje v experimentu progresi renální insuficience

Feng JX, Hou FF, Liang M, Wang GB, Zhang X, Li HY, Xie D, Tian JW, Liu ZQ. Restricted intake of dietary advanced glycation end products retards renal progression in the remnant kidney model. *Kidney Int* 2007;71:901–911.

**C**hronická onemocnění ledvin představují významná onemocnění u pacientů s diabetem a hypertenzí. Renální fibróza, konečná společná cesta chronických onemocnění ledvin, predikuje úroveň renální funkce a dlouhodobou prognózu. V tomto procesu je zapojena řada mechanismů – aktivace systému renin-angiotensin, zvýšená exprese cytokinů, oxidační stres a akumulace různých toxických látek, mezi nimi také produktů pokročilé glykace (AGE). U pacientů s renální insuficiencí je patrná zvýšená akumulace AGE v organismu, která je připisována snížené renální clearance a zvýšené tvorbě těchto látek vlivem oxidačního stresu (Miyata et al., 2000). Kromě endogenně vznikajících AGE existují také exogenní zdroje, jako je potrava, především pokud je tepelně zpracována. Endogenní i exogenní AGE přispívají ke komplikacím diabetu a renální insuficienci, jako je endotelová dysfunkce, akcelerovaná ateroskleróza a amyloidóza z ukládání β<sub>2</sub>-mikroglobulinu. Intravenózní podání AGE ve zvířecím experimentu vede k albuminurii a glomeruloskleróze. Ledvina je hlavní orgán pro vylučování AGE z potravy, a také orgán, ve kterém se AGE akumulují. Plazmatické koncentrace AGE významně souvisejí s progresí renální insuficience.

Cílem studie bylo ukázat, zda akumulace AGE z potravy významně přispívá k progresi chronických onemocnění ledvin, především v případě již existující renální insuficience. Práce se zaměřila na dlouhodobější podávání AGE (13 týdnů) a jejich vliv na strukturu a funkci ledviny.

Pro studii byly připraveny tři nutričně stejné druhy potravy lišící se pouze obsahem AGE – standardní, s vysokým obsahem AGE (3× více AGE než standardní strava) a s nízkým obsahem AGE (polovina AGE proti standardní stravě). Studie byla realizována na laboratorních potkanech, u kterých byla provedena 5/6 nefrektomie. Zvířata pak byla rozdělena do tří skupin a dostávala

stravu s různým obsahem AGE. U kontrolních zvířat byl proveden podobný operační výkon, ale bez nefrektomie, a dostávala standardní stravu. Na konci 5., 9. a 13. týdne po operaci bylo vždy deset zvířat v každé skupině usmrceno a odebrána krev, moč a ledvina na další vyšetření. AGE byly stanoveny fluorescenčně a jako obsah CML imunochemicky metodou ELISA. Vzorek ledviny byl zpracován histologicky zkušeným patologem. Imuno-histochemicky byla testována infiltrace makrofágů, exprese TGF-β<sub>1</sub> (transformující růstový faktor-β<sub>1</sub>) a MCP-1 (monocyty chemoatraktivující protein-1). Byla také sledována RNA z renálního kortexu – exprese TGF-β<sub>1</sub>, MCP-1 a glycerinaldehydfosfát dehydrogenázy. Dále byla měřena koncentrace albuminu a lipidů v séru, v tkáni ledviny pak lipoperoxidace (jako TBARS – látky reagující s kyselinou thiobarbiturovou), AOPP (produkty pokročilé oxidace proteinů) a glutathionperoxidáza (GSHPx) a MCP-1 a TGF-β<sub>1</sub> v moči.

#### Výsledky studie:

- Sérové koncentrace AGE byly významně vyšší u zvířat s 5/6 nefrektomií než u kontrol. Nejvyšší byly u zvířat na dietě s vysokým obsahem AGE a postupem času se dále zvyšovaly. Podobně tomu bylo i ve tkáni ledviny. Přitom lipidový profil a sérový albumin se u nefrektomovaných zvířat nelišil.
- Hmotnost ledviny se postupem času zvyšovala, a to nejvíce ve skupině zvířat na dietě s vysokým obsahem AGE. Stejně tak se zvětšovala velikost glomerulů. Na druhé straně hmotnost ledviny a velikost glomerulů u zvířat na dietě s nízkým obsahem AGE byla menší než u zvířat na standardní stravě.
- Postupem času progredovala u nefrektomovaných zvířat glomeruloskleróza a intersticiální fibróza, nejvíce u zvířat na dietě s vysokým obsahem AGE, zvířata na dietě s nízkým obsahem AGE měla opět lepší výsledky než zvířata na standardní stravě. Sérová koncentrace AGE významně korelovala s glomerulosklerózou i intersticiální fibrózou. Infiltrace makrofágy ve zbytku ledviny byla patrná v glomerulech i v intersticiu, opět nejvíce u zvířat na dietě s vysokým obsahem AGE. Restrikce AGE významně snižovala infiltraci makrofágy. Opět byla patrná souvislost se sérovými koncentracemi AGE.
- Subtotální nefrektomie vedla ke zhoršení renální funkce (zvýšení kreatininu v séru a snížení clearance kreatininu). Systolický krevní tlak se zvyšoval od 5. týdne u všech nefrektomovaných zvířat stejně. Zhoršování renální funkce a proteinurie bylo

nejvýznamnější u zvířat na dietě s vysokým obsahem AGE, a naopak nejméně patrné u zvířat na dietě nízkým obsahem AGE. Sérové koncentrace AGE u nefrektomovaných zvířat významně korelovaly s proteinurií a clearance kreatininu.

- Imunohistochemické studie ukázaly, že barvení na MCP-1 a TGF- $\beta_1$  bylo minimálně pozitivní v tubulárních buňkách a negativní v glomerulech. U 5/6 nefrektomovaných zvířat byla zjištěna pozitivita v tubulointersticiu i glomerulech – více u zvířat na dietě s vysokým obsahem AGE a méně u zvířat s nízkým obsahem AGE ve srovnání se zvířaty na standardní stravě. Podobné výsledky byly získány pro expresi MCP-1 a TGF- $\beta_1$  mRNA. Močová exkrece MCP-1 a TGF- $\beta_1$  byla významně zvýšena u zvířat s 5/6 nefrektomií – nejvíce u zvířat na dietě s vysokým obsahem AGE.
- Parametry oxidačního stresu – TBARS a AOPP – měřeny v homogenátu renálního kortexu byly u nefrektomovaných zvířat významně zvýšeny a GSHPx sníženo. Obsah AGE v ledvině koreloval významně pozitivně s TBARS a AOPP a negativně s GSHPx.

## ■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Marta Kalousová, Ph.D.

*Produkty pokročilé glykace (AGE), látky vzniklé neenzymatickou glykací a vlivem oxidačního a karbonylového stresu, hrají významnou roli v patogenezi řady chronických onemocnění a jejich závažných, často fatálních komplikací, např. diabetes mellitus, kardiovaskulárních onemocnění či chronického selhání ledvin. Tkáňová akumulace AGE má řadu toxických účinků. AGE mohou přímo poškodit strukturu extracelulární matrix, zesílit proteiny, změnit jejich fyzikální a chemické vlastnosti a metabolismus, nebo mohou působit přes specifické receptory, především RAGE (receptor pro AGE), a indukovat tak oxidační stres, prozánětlivou odpověď a up-regulovat protrombotické cesty s následným tkáňovým poškozením. Solubilní RAGE (sRAGE) je přirozeně se vyskytující inhibitory patologických účinků přes RAGE.*

*AGE byly nejprve studovány potravinovými chemiky (Maillard, 1912), jejich spoluúčast u různých patologických stavů byla popsána teprve o několik desítek let později. Ukazuje se, že v poškození organismu mají význam jak AGE vzniklé přímo v organismu, tak exogenní AGE a jejich prekursory – jejich zdrojem je především potrava a tabákový kouř. Přitom je v současné době všeobecně uznáváno, že jen malá část AGE z požití potravy (cca 10 %, především nízkomolekulární látky) je absorbována do cirkulace a z nich asi 30 % je vylučováno močí a stolicí (Faist a Ebersdobler, 2000).*

*Výsledky v komentované experimentální práci jasně ukazují, že strava bohatá na AGE urychluje progresi renální insuficience v modelu subtotální nefrektomie. Na druhou stranu omezení AGE v potravě zpomaluje fibrotizaci v ledvině a zhoršování funkce ledviny, pravděpodobně cestou snížení oxidačního stresu a zánětu. Potrava bohatá na AGE může totiž zvyšovat akumulaci AGE v ledvině a může potencovat intrarenální oxidační stres a zánět, což může následně zvýšit endogenní tvorbu AGE. Pokud tato hypotéza skutečně platí, a to nejen v experimentu, ale především u člověka, pak restrikce AGE v potravě může zpomalit progresi chronických onemocnění ledvin, a proto by dietní intervence měla být zvážena u všech pacientů s chronickým onemocněním ledvin. Na druhou stranu je vhodné konstatovat, že množství AGE v potravě se zvyšuje při jejím tepelném zpracování (především smažení a grilování) a takováto strava má často také lepší chuť. Snaba snížit AGE v potravě by neměla být za cenu malnutrice, která by pak negativně ovlivnila prognózu nemocného.*

*Ledviny mají důležitou funkci ve vylučování AGE, a jak ukazují výsledky studie, u kontrolních laboratorních zvířat na normální stravě*

*se jejich hladiny významně nemění. U jedinců s nepostiženou funkcí ledvin je tedy zřejmě jejich příjem, metabolismus a vylučování v dynamické rovnováze.*

*Ukazuje se, že produkty pokročilé glykace, jejich vznik, metabolismus a biologické účinky jsou ovlivněny multifaktoriálně a je nutné se jimi komplexně zabývat, aby bylo možné správně preventivně a terapeuticky zasáhnout.*

## Literatura

- Faist V, Ebersdobler HF. Metabolic transit and in vivo effects of melanoidins and precursor compounds deriving from the Maillard reaction. *Ann Nutr Metab* 2001;45:1–12.
- Maillard LC. Action des acides amines sur les sucres; formation des melanoidines par voie methodique. *CR Acad Sci* 1912;154:66–68.
- Miyata T, Kurokawa K, van Ypersele de Strihou C. Relevance of oxidative and carbonyl stress to long-term uremic complications. *Kidney Int* 2000;58:S120–S125.

## Chronické selhání ledvin u příjemců ledvinného štěpu

*Ansell D, Udayaraj UP, Steenkamp R, Dudley CRK. Chronic renal failure in kidney transplant recipients. Do they receive optimum care? Data from the UK renal registry. Am J Transplant* 2007;7:1167–1176.

NKF vydala v roce 2002 doporučení pro klasifikaci chronických renálních onemocnění (CKD) podle odhadnuté glomerulární filtrace (GFR) pomocí jednoho ze vzorců ze studie MDRD nebo pomocí vzorce Cockcrofta a Gaulta. Podle těchto doporučení by neměli být nemocní, kteří mají GFR > 1,0 ml/s (60 ml/min)/1,73 m<sup>2</sup> a přitom nemají známky renálního postižení, klasifikováni jako pacienti s chronickým onemocněním ledvin. Současná modifikace těchto doporučení (Kidney Disease: Improving Global Outcomes – KDIGO) doporučuje pro nemocné s funkční transplantovanou ledvinou používat vždy označení CKD bez ohledu na jejich GFR. Navíc je doporučeno použít u nemocných po transplantaci ledviny písmeno T za stadium chronických onemocnění ledvin (např. 5T). Ze studií je známo, že nemocní vracející se do dialyzační léčby po transplantaci mají nižší hodnoty hematokritu, albuminu i GFR než nemocní s nativními neuropatiemi. Nikdy také nebyl vyšetřen vztah mezi funkcí štěpu pomocí odhadnuté GFR a sociální deprivací. Tato komentovaná studie zkoumala výskyt komplikací vyplývajících z chronických onemocnění ledvin (štěpu) ve velké multicentrické kohortě nemocných ve stadiu 4T a 5T při použití dat z UK Renal Registry. Tento registr spravuje data od dialyzovaných nemocných a od nemocných po transplantaci ledviny. Autoři sledovali vývoj GFR a hodnoty hemoglobinu u nemocných v různých transplantčních centrech a rovněž analyzovali vztah mezi funkcí štěpu a sociální deprivací.

Registr UKRR sbírá data od nemocných po transplantaci po čtvrt roce elektronickým způsobem, zadávají se demografické a základní biochemické údaje. Registr spravoval údaje o 13 369 nemocných sledovaných ve 49 centrech v letech 2004–2006. Do studie nebyly zahrnuty údaje o nemocných s neuvedeným etnikem a s chybějící hodnotou sérového kreatininu. GFR byla odhadnuta pomocí vzorce MDRD, i když je známo, že u nemocných po transplantaci ledviny není tento vzorec přesný. Podobně je tomu ale i u jiných metod odhadu GFR po transplantaci. Měření sociální deprivace spočívalo ve zjištění výskytu nezaměstnanosti, domácností bez auta, vlastního bytu nebo v obývání jednoho bytu více rodinami. K těmto údajům byly čtvrtletně sbírány údaje o krevním tlaku, kalcium, fosforu, iPTH, cholesterolu, hemoglobinu, bikarbonátu apod. Studie také analyzovala proporce nemocných, kteří měli laboratorní výsledky odpovídající doporučením UK Renal Association a DOQI,

Nakonec bylo do studie zahrnuto 9 542 nemocných, převažovali muži, průměrný věk byl 50 let, medián selhání ledvin 9,8 roku a doby po transplantaci byl 6,4 roku. Tři procenta nemocných měla eGFR < 15 ml/min a dalších 15,7 % pak eGFR mezi 15–29 ml/s. Medián eGFR celého souboru byl 45,7 ml/min. Nemocní s chronickým selháním ledvin stupně 4 a 5 měli nestabilní funkci štěpu s rychlým poklesem GFR oproti nemocným ve 3. stupni onemocnění.

Zajímavým zjištěním byl fakt, že mezi jednotlivými transplantacími centry existovaly výrazné rozdíly ve výskytu anémie. Medián hemoglobinu byl 129 g/l, průměrný hemoglobin u nemocných ve stupni CKD 1–2T byl 138 g/l, kdežto ve stupni 5T byl jen 109 g/l, což kontrastuje s průměrným hemoglobinem 117 g/l u dialyzovaných nemocných. Přitom hodnota ferritinu se zvýšila z 84 ng/ml ve stupni 1–2T na 199 ng/ml ve stupni 5T a jenom 22 % nemocných mělo optimální krevní tlak (< 130/80 mm Hg). Rovněž nemocní s nižší eGFR měli krevní tlak vyšší. Hodnoty iPTH stoupaly proporcionálně ke stupni CKD a nakonec 42 % nemocných ve stupni 5T mělo iPTH > 300 pg/ml. Podobně v této skupině nemocných mělo 57 % nemocných hladiny albuminu < 40 g/l a téměř 50 % nemocných mělo acidózu. Míra sociální deprivace se mezi jednotlivými stupni CKD nelišila.

Tato velká studie ukázala, že téměř 76 % nemocných má eGFR < 60 ml/min. Mnoho nemocných ve stupni 4T a 5T má řadu uremických komplikací a navíc ani nedosahují cílových hladin parametrů doporučených u dialyzovaných nemocných a mají velké riziko ztráty štěpu.

#### ■ KOMENTÁŘ

**Doc. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.**

*Tato rozsáblá studie měla za cíl popsat uremické komplikace u nemocných v různých stupních dysfunkce transplantované ledviny. Jejím přínosem je, že ukazuje na nesoulad mezi dodržováním doporučení standardů léčby u dialyzovaných nemocných a u nemocných po transplantaci. K tomu, aby tato práce mohla vůbec vzniknout, bylo třeba analyzovat data z celostátního registru. Ve Velké Británii jsou v takovém registru vedeni nemocní léčení dialyzačními metodami, ale i nemocní po transplantaci ledviny. Je to velmi logické. Nemocní mají jednu chorobu, nezvratné selhání ledvin a liší se jen způsobem terapie.*

*Je jistým faktem, že u nemocných s dysfunkcí transplantované ledviny přispívá k uremickým komplikacím toxicita imunosupresiv. Kalcineurinové inhibitory přispívají k rychlejší progresi do terminálního selhání, kdežto mykofenolát mofetil či azathioprin se uplatňují především v anémii svým myelotoxickým působením. Kortikoidy zase mohou přispívat k poruchám kalciumfosfátového metabolismu. Jiným vysvětlením ale může být i fakt, že na nemocné s transplantovanou ledvinou je nahlíženo tak, jako kdyby neměli chronické onemocnění ledvin. Přitom jak ukázala tato studie, většina nemocných je ve stupni CKD 3T. Je jasné, že dodržování evropských doporučení nebo doporučení NKF KDOQI povede k dramatickému nárůstu již tak velkých ekonomických nákladů spojených s jejich léčbou. Není pochyb o tom, že kvalita života nemocných po transplantaci je obecně vyšší než u nemocných léčených dialýzou. Je ale otázkou, zda toto platí i pro nemocné ve stupních 4T a 5T. Špatně kompenzovaná anémie, přehlížení kostní nemoci a pozdní návrat do dialyzační léčby jsou jen vrcholem ledovce. Možná právě to je jedním z vysvětlení, proč nemocní vracející se po transplantaci do dialyzační léčby mají velkou pravděpodobnost úmrtí v prvním půlroce po znovuzahájení dialyzační léčby (Rao et al., 2007). Jiným vysvětlením je i ochota nemocných podstoupit řadu experimentálních zákroků s cílem prodloužit funkci transplantované ledviny (Girardi et al., 2004) a rovněž odkládání znovuzahájení dialyzační*

*léčby ze strany pacientů, které je ošetřujícími lékaři akceptováno. Data z této studie ukazují, že nejde o žádný specifický problém České republiky ale že se s ním potýkají také jinde. Vysvětlení může spočívat také v tom, že o nemocné po transplantaci ledviny často nepečují lékaři zkušení v léčbě komplikací nezvratného selhání ledvin.*

#### Literatura

Girardi V, Schaedeli F, Marti HP, et al. The willingness of patients to accept an additional mortality risk in order to improve renal graft survival. *Kidney Int* 2004;66: 375–382.  
Rao PS, Schaubel DE, Jia X, et al. Survival on dialysis post-kidney transplant failure: results from the Scientific Registry of Transplant Recipients. *Am J Kidney Dis* 2007;49: 294–300.

## Potransplantační diabetes mellitus – srovnání cyklosporinu A a tacrolimu

*Vincenti F, Friman S, Schuermann E, Rostaing L, Nenesen T, Campistol JM, et al., on behalf of the DIRECT (Diabetes Incidence after Renal Transplantation: Neoral® C2 Monitoring Versus Tacrolimus) Investigators. Results of an International, Randomized Trial Comparing Glucose Metabolism Disorders and Outcome with Cyclosporine Versus Tacrolimus. Am J Transplant 2007;7:1506–1514.*

**N**ově vzniklý diabetes mellitus po transplantaci (NODAT) nebo zvýšená glykémie nalačno představují riziko vzniku kardiovaskulárních komplikací, ischemické choroby dolních končetin, selhání štěpu i úmrtí nemocných. Problémem většiny studií u nemocných po transplantaci ledviny sledujících nový výskyt diabetu je jeho definice. Výskyt diabetu po transplantaci je podceňován, protože naprostá většina dosud provedených studií nepoužívala recentně akceptované doporučení American Diabetes Association (ADA) nebo WHO.

Známé rizikové faktory pro vznik diabetu po transplantaci ledviny představují vyšší věk, obezita, černošské nebo hispánské etnikum, rodinná zátěž, hepatitida C, cytomegalovirus, léčba steroidy anebo typ kalcineurinového inhibitoru. Zatímco steroidy zvyšují inzulinovou rezistenci, tacrolimus snižuje i produkci inzulinu. Dlouho je známo, že tacrolimus je spojen s vyšším výskytem NODAT. Dosud ale nebyla provedena žádná prospektivní randomizovaná studie, která by porovnávala imunosupresiva s primárním cílem popsat výskyt NODAT.

Studie DIRECT měla právě tento cíl. Primárním kombinovaným cílem byl vznik NODAT a poruchy glykémie nalačno. Dalšími cíli byly výskyt biopticky ověřené akutní rejeckce, ztráty štěpu nebo úmrtí nemocných.

Studie DIRECT trvala půl roku, byla otevřená, randomizovaná a multicentrická a týkala se nemocných s první nebo druhou transplantací ledviny, kteří byli randomizováni 1 : 1 k léčbě mikroemulzí cyklosporinu A (Sandimmun Neoral) nebo tacrolimu (Prograf). Důvodem nezařazení do studie byly kombinované transplantace, transplantace ledviny od dárců s nebijícím srdcem anebo s hepatitidami.

Cyklosporin A byl nasazen během prvního dne v dávce 10 mg/kg/den s cílem dosáhnout hodnoty 1 600 ng/ml (1 400–1 800 ng/ml) během prvního měsíce, 1 400 ng/ml během 2.–3. měsíce a 1 000 ng/ml mezi 4. a 6. měsícem. Tacrolimus byl nasazen v úvodní dávce 0,2 mg/kg během prvního potransplantačního dne s cílovými údojnými hodnotami 10–15 ng/ml během prvních tří měsíců a 5–10 ng/ml mezi 4. a 6. měsícem. Úvodní steroid představoval methylprednisolon 500 mg podaný i.v. s následnou redukcí p.o. podávaného prednisonu z dávek 100–200 mg podaného první den na 5–10 mg/den od třetího měsíce. Všichni nemocní byli léčení mykofenolát mofetilem nebo

mykofenolátem sodným – podle místní praxe s tím, že první dávka byla podána rovněž první den. Imunosupresivní schéma spočívalo rovněž v indukci monoklonální protilátkou anti-IL2R (anti-CD25 – basiliximab, v dávce 20 mg), která byla podána při operaci a pak čtvrtý den.

Celkem bylo randomizováno 690 nemocných. Všechny rejekce byly biopsicky ověřené a klasifikované podle Banffské klasifikace. Statistická analýza byla provedena na celém souboru nemocných, kteří obdrželi alespoň jednu dávku imunosupresiv (*intent to treat*).

Nově vzniklý diabetes nebo vyšší glykémie nalačno se vyskytly během prvních šesti měsíců u 73 z 281 nemocných léčených cyklosporinem (26 %) a u 96 z 286 nemocných léčených tacrolimem (33,6 %); tento rozdíl byl hraničně signifikantní ( $p = 0,046$ ). Oproti tacrolimu bylo mezi nemocnými léčenými cyklosporinem významně méně těch, kteří vyžadovali hypoglykemickou léčbu ( $p = 0,005$ ). Jenom jeden nemocný léčený cyklosporinem vyžadoval kombinovanou léčbu inzulinem a perorálními antidiabetiky, kdežto ve skupině s tacrolimem bylo takto léčených diabetiků deset. Kumulativní dávka steroidů byla ve skupinách s cyklosporinem a tacrolimem stejná. Nicméně ti nemocní, kteří byli léčeni cyklosporinem A a vyvinuli diabetes, měli signifikantně vyšší kumulativní dávku steroidů oproti nemocným léčeným cyklosporinem, kteří diabetes nevyvinuli. Ve skupině s tacrolimem ale tento rozdíl nebyl zachycen. Sekrece inzulinu byla v obou léčebných skupinách snížena.

Biopsicky ověřené akutní rejekce, ztráty štěpu nebo úmrtí nemocných byly pozorovány v prvních šesti měsících u 43 nemocných léčených cyklosporinem a u 34 nemocných léčených tacrolimem ( $p = 0,2$ ).

Glomerulární filtrace se nelišila mezi skupinami. Ve skupině léčené tacrolimem byla 65,9 ml/min a ve skupině léčené cyklosporinem byla 63,6 ml/min. Hodnoty sérového kreatininu byly nižší u nemocných léčených tacrolimem (133 vs. 139  $\mu\text{mol/l}$ ;  $p = 0,005$ ). Koncentrace celkového cholesterolu, LDL cholesterolu a triglyceridů byly v šestém měsíci vyšší u nemocných léčených cyklosporinem než tacrolimem. Léčbu ukončilo 21 % nemocných ze skupiny léčené cyklosporinem a byla u nich použita jiná imunosuprese, ve skupině s tacrolimem to bylo 11 %.

Studie DIRECT tak prokázala, že nemocní léčení tacrolimem mají oproti cyklosporinu vyšší výskyt nově vzniklého diabetu či vyšší glykémii nalačno během prvního půl roku po transplantaci.

## ■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

*Nově vzniklý diabetes mellitus představuje významnou komplikaci, se kterou se často setkává nefrolog pečující o nemocné s transplantovanou ledvinou. I když z klinických pozorování a retrospektivních studií bylo jasné, že tacrolimus je spojen s touto komplikací zřetelně častěji než cyklosporin, nebyla dosud provedena přímá srovnávací studie. Nyní tedy důkaz máme. Tato studie má ale svá zřetelná úskalí, na která bych chtěl čtenáře Postgraduální nefrologie upozornit.*

Úvodní imunosuprese byla významně posílena o monoklonální protilátku proti receptoru pro IL-2 a rovněž o vysoké dávky kortikoidů, které nejsou jinak běžné a ve většině center se při čtyřkombinaci imunosupresiv nepoužívají. Proto také výskyt rejekcí byl v obou skupinách velmi nízký (léčených rejekcí bylo 14,9 % u cyklosporinu a 11 % u tacrolimu). Není tak vůbec jisté, zda by byl při nízkém (dnes běžném) dávkování kortikoidů nebo při absenci basiliximabu, výskyt rejekcí podobný v obou skupinách.

Neopřekvapuje, že nemocní léčení cyklosporinem měli v šestém měsíci vyšší koncentrace lipidů v krvi; to je dlouhodobě známý fakt. Studie

*neukazuje, kolik nemocných bylo pro hyperlipidémií léčeno a jak narostly náklady spojené s léčbou ostatních metabolických komplikací. Podobně známý je fakt, že nemocní léčení cyklosporinem mají o něco horší renální funkce než ti léčení tacrolimem.*

*Závažný, ale nekomentovaný údaj ve studii, je počet nemocných, kteří museli z nějakých důvodů přerušit léčbu cyklosporinem. Není jasné, proč se to stalo, ale je možné, že to bylo z důvodů rejekcí nebo nežádoucích účinků. Studie totiž zkoumala tzv. intent to treat populaci. Tedy každý, kdo alespoň jednou dostal cyklosporin, patřil vždy do skupiny s cyklosporinem, i když mohl být pro rejekci převeden na tacrolimus.*

*Tato studie prokázala fakt, že tacrolimus spolu s kortikoidy zvyšuje významně riziko nově vzniklého diabetu nebo alespoň patologické hodnoty glykémie nalačno. Hodnoty tacrolimu byly udržovány relativně vyšší až do třetího měsíce. V klinické praxi se totiž při vzestupu glykemií dávky snižují a hodnoty se udržují po prvním měsíci v rozmezí 5–10 ng/ml. V této studii museli autoři dodržet protokol a udržovat koncentrace v rozmezí 10–15 ng/ml i při vzniklé poruše metabolisme glukózy až do třetího měsíce po transplantaci ledviny.*

*Výhodou této studie byly použité definice diabetu. Pro definici NODAT byla použita definice Americké diabetologické společnosti (2003) nebo WHO. Dosud byly ve studiích používány některé obskurtní definice diabetu, jako léčba inzulinem po více než 30 potransplantačních dní, takže výskyt diabetu po transplantaci ledviny byl hrubě zkršlován a podceňován. Dnes již víme, že jde o významný problém, se kterým se každodenně vypořádáváme. Populace příjemců transplantací ledvin stárne, stejně tak se zvyšuje i jejich BMI. Je tak jisté, že nově vzniklého diabetu po transplantaci ledviny bude v budoucnu přibývat. Patogeneze této komplikace spočívá ve zvýšení inzulinové rezistence způsobené steroidy a snížení sekrece inzulinu spojené s léčbou tacrolimem (van Duijnhoven et al., 2003). Na základě poznatků z této studie i na základě poznatků z kliniky lze usuzovat, že cyklosporin A je i nadále vhodným imunosupresivem pro nemocné s malým imunologickým rizikem, kteří mají vyšší riziko vzniku diabetu po transplantaci. Naopak tacrolimus je zřejmě vhodnější pro nemocné s vyšším imunologickým rizikem nebo u nemocných se závažnou hyperlipidémií či hypertenzí. Každopádně oba dva kalcineurinové inhibitory patří i nadále k základním pilířům imunosuprese po transplantaci ledviny.*

## Literatura:

American Diabetes Association. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2003;26:51–20.

Van Duijnhoven EM, Bolte JM, Christians MH, van Hoof JP. Metabolic aspects of tacrolimus in renal transplantation. Consequences for the choice of an immunosuppressive regimen and for the management of post-transplant diabetes mellitus. Minerva Urol Nephrol 2003;55:33–42.

## Je léčba lupusové nefritidy mykofenolátem ve srovnání s pulsním cyklofosfamidem efektivní z hlediska kvality života a nákladů na léčbu?

Wilson ECF, Jayne DRW, Delow E, et al. The cost-effectiveness of mycophenolate mofetil as firstline therapy in active lupus nephritis. Rheumatology 2007, e-pub ahead of print.

Lupusová nefritida se během života vyvine až u 60 % pacientů. Se systémovým lupus erythematoses a ohrožuje nemocné komplikacemi nefrotického syndromu a ztrátou renální funkce s potřebou dialýzy a transplantace. Aktivní proliferativní lupusová nefritida (typ III a IV) se dnes obvykle léčí kombinací vysokých dávek kortikosteroidů a pulsního cyklofosfamidu, v poslední době

bylo prokázáno, že remise lze dosáhnout i kombinací vysokých dávek kortikosteroidů s mykofenolátem. Jako udržovací léčbu nejčastěji používáme kombinaci nízkých dávek kortikosteroidů a azathioprinu nebo mykofenolátu (Ginzler et al., 2005; Ong et al., 2005). Vzhledem k omezeným prostředkům, jimiž dnes disponují všechny zdravotní systémy, je nutno řešit vždy současně otázku efektivity léčby ve vztahu k nákladům.

Komentovaná studie srovnává efektivitu indukční (šestiměsíční) léčby kombinací prednisolonu s pulsním cyklofosfamidem nebo mykofenolátem v podmínkách britské Národní zdravotní služby (NHS). Hlavním sledovaným parametrem účinnosti léčby byly roky korigované na kvalitu života (quality adjusted life years – QALY) a náklady na léčbu. V tomto způsobu hodnocení nabývá kvalita života hodnoty mezi 0 (smrt) až 1 (plné zdraví, kompletní remise). Dle tabulek (event. pacienty označených analogových škál) má tak např. parciální remise nebo nezávažná infekce hodnotu 0,72, aktivní onemocnění nebo závažná infekce 0,39. Pacient s aktivním onemocněním a méně závažnou infekcí má např. kvalitu života 0,09. Tyto hodnoty jsou pak násobeny dobou, kterou v daném stavu pacient stráví a nakonec přepočteny na vážený průměr za sledované období.

V obou větvích byly započteny úvodní tři pulsy methylprednisolonu, léčba perorálním prednisolonem, léčba omeprazolem, profylaxe mykózy, bisfosfonáty a vitamin D, v cyklofosfamidové větvi navíc cyklofosamid ve střední dávce 1,275 g/měsíc, mesna (1,4 g/měsíc), dvoudenní antiemetická léčba ondansetronem, u 20 % pacientů také goserelin (3,6 mg/měsíc). V mykofenolátové větvi byla započtena léčba mykofenolátem ve střední dávce 2,7 g/den. Z hlediska vývoje onemocnění byla na základě dostupných dat zvažována pravděpodobnost vývoje parciální a kompletní remise, riziko méně závažných (nevyžadujících hospitalizaci) a závažných infekcí (vyžadujících hospitalizaci), pravděpodobnost výskytu nežádoucích účinků či neúčinnosti vedoucích k nutnosti přejít na druhý způsob léčby (z cyklofosfamidu na mykofenolát, resp. z mykofenolátu na cyklofosamid). V modelu (a kalkulacích) nebyly zvažovány dlouhodobé důsledky léčby (vývoj terminálního selhání ledvin). Léčba mykofenolátem byla spojena s vyšší účinností a nižším výskytem nežádoucích účinků.

Náklady byly kalkulovány dle ceníku NHS z roku 2005. Náklady na mykofenolát byly téměř pětikrát vyšší než náklady na cyklofosamid (792 vs. 174 liber), vzhledem k předpokládanému výskytu infekčních komplikací vyžadujících hospitalizaci pouze v cyklofosfamidové větvi (náklady na hospitalizaci s léčbou závažné infekční komplikace přepočtené na jednoho pacienta – 1 313 liber), byly nakonec náklady (při započtení některých menších položek) výrazně větší v cyklofosfamidové (2 994 liber) než v mykofenolátové (1 388 liber) větvi. Indukční léčba mykofenolátem tak vede během půl roku v tomto modelu k úspoře 1 606 liber. Rovněž QALY je o něco lepší u pacientů léčených mykofenolátem (0,26) ve srovnání s pacienty léčenými cyklofosfamidem (0,23). Při ochotě platit za léčbu cca 30 000 liber ročně je 81% pravděpodobnost, že náklady na roční léčbu mykofenolátem budou nižší než tato maximální plátcem obvykle tolerovaná částka.

## ■ KOMENTÁŘ

**Prof. MUDr. Vladimír Tesař, CSc.**

*V minulosti byly u lupusové nefritidy srovnávány náklady na léčbu kortikosteroidy a pulsním cyklofosfamidem ve srovnání s monoterapií kortikosteroidy a úspora 93 milionů dolarů během deseti let léčby souvisela s předpokládaným významným snížením rizika vývoje terminálního selhání ledvin při léčbě cyklofosfamidem (McInnes et al.,*

*1994). Žádná studie srovnávající vliv léčby mykofenolátem a intravenózním cyklofosfamidem na kvalitu života a náklady na léčbu lupusové nefritidy nebyla dosud prezentována jistě i vzhledem k tomu, že komentovaná studie čerpá data o účinnosti a rizikách obou způsobů léčby ze dvou nedávno publikovaných studií (Ginzler et al., 2005; Ong et al., 2005) a systematického přehledu (Flanc et al., 2004). Komentovaná studie se vzhledem k absenci dat o dlouhodobém účinku léčby mykofenolátem (na prevenci progresu renální insuficience a snížení rizika terminálního selhání ledvin) omezila na srovnání nákladů na léčbu a nezvažovala např. ekonomický přínos pacienta související s jeho udržením v pracovním procesu.*

*Dle číselníku VZP by měsíční léčba mykofenolátem v dávce 2,7 g denně přišla asi na 12 300 Kč, infuze cyklofosfamidu (bez započtení přípravy infuze, aplikace infuze, hospitalizace nebo pobytu v denním stacionáři) v dávce 1,275 g/měsíc jen asi na 473 Kč, mesna v dávce 1 400 mg ale stojí 2 670 Kč, dvoudenní léčba ondansetronem přijde na 790 Kč a goserelin v dávce 3,6 mg stojí 4 098 Kč (pokud by bylo léčeno 20 % pacientů, připadá na jednoho pacienta v průměru 820 Kč). Celkové měsíční náklady na léky v cyklofosfamidové větvi tak činí 4 753 Kč. Další přídatné náklady v cyklofosfamidové větvi, příprava infuze, aplikace infuze, hospitalizace nebo pobyt v denním stacionáři, častější kontroly krevního obrazu a biochemických parametrů a větší pravděpodobnost hospitalizace pro infekční komplikace se (kromě antibiotické léčby) projeví na celkových nákladech léčby v České republice pravděpodobně méně významně než ve Velké Británii a při takové kalkulaci nemusejí být v České republice celkové náklady na léčbu mykofenolátem nižší než na léčbu pulsním cyklofosfamidem, je však zřejmé, že se celkové náklady na léčbu pulsním cyklofosfamidem budou i u nás nákladům na léčbu mykofenolátem blížit.*

*Komentovaná studie však jasně ukazuje to, na co se u nás často zapomíná, tj. že náklady na léčbu nelze odvozovat jen z ceny léků, ale že je nutno započítat přídatné náklady spojené s odběry, hospitalizacemi, event. v případě rozdílné pravděpodobnosti vývoje terminálního selhání ledvin i s různou dobou léčby do selhání ledvin a v případě výrazných rozdílů v kvalitě života a rozdílné mortality i ztráty vzniklé v důsledku ztráty pracovní schopnosti event. nutnosti platit invalidní důchody. Podobné farmakoeconomické analýzy by měly být prováděny ve spolupráci s nefrology, ale hlavně autory by (podobně jako v komentované práci) měli být specialisté na farmakoeconomiku.*

*Analýzy podobné komentované studii mají pochopitelně některá úskalí (nejistota ohledně některých parametrů účinnosti léčby či rizika komplikací a odhadu nákladů na léčbu komplikací) a jsou jistě jen omezeně přenosná do podmínek např. České republiky, kde by zřejmě ve srovnání s Velkou Británií vyšla významně nižší kalkulace nákladů na hospitalizaci při závažné infekční komplikaci. Nicméně i pro naši situaci velmi pravděpodobně platí, že i když je na první pohled léčba mykofenolátem ve srovnání s pulsním cyklofosfamidem nákladnější, celkové náklady na léčbu cyklofosfamidem jsou v důsledku nutnosti častějších kontrol a krevních odběrů, doprovodné léčby (mesna) a opakovaných hospitalizací či pobytu ve stacionáři, k aplikaci infuzí cyklofosfamidu a vyššímu riziku hospitalizací pro infekční komplikace pravděpodobně minimálně srovnatelné s náklady na účinnou, relativně nekomplikovanou a ambulantně probíhající léčbu mykofenolátem.*

## Literatura

Flanc RS, Roberts MA, Strippoli GFM, et al. Treatment for lupus nephritis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, issue 1, article No. CD002922. DOI: 10.1002/14651868.CD002922.pub2.  
Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. N Engl J Med 2005;353:2219–2228.  
McInnes PM, Schuttinga J, Sanslone WR, et al. The economic impact of treatment of severe lupus nephritis with prednisone and intravenous cyclophosphamide. Arthritis Rheum 1994;37:1000–1006.

## Nová doporučení KDOQI pro diabetes a chronické onemocnění ledvin

*KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. Am J Kidney Dis* 2007;49(Suppl 2):S12–S154.

Americká National Kidney Foundation navázala na své předchozí klinická doporučení týkající se hodnocení, klasifikace a stratifikace chronického onemocnění ledvin (KDOQI, 2002), dyslipidémie u chronického onemocnění ledvin (KDOQI, 2003) a kardiovaskulárních komplikací u chronického onemocnění ledvin (KDOQI, 2005) publikací směrnic a doporučení pro klinickou praxi týkajících se pacientů s diabetem a chronickým onemocněním ledvin.

Celý text obsahuje pět směrnic pro klinickou praxi týkajících se diagnostiky (směrnice 1) a léčby (směrnice 3–5) chronického onemocnění ledvin u pacientů s diabetem a léčby diabetu u chronického onemocnění ledvin (směrnice 2) a čtyři doporučení pro klinickou praxi. Směrnice jsou dle mínění pracovní skupiny založeny na dostatečných důkazech pro definitivní stanovisko, doporučení jsou založena na dostupných dokladech a názoru expertů tam, kde jsou důkazy pro formulaci příslušné směrnice nedostatečné.

První směrnice se týká screeningu a diagnózy diabetického onemocnění ledvin (termín používaný ve směrnících a doporučeních místo u nás běžného termínu diabetická nefropatie). U pacientů s diabetem by měl být prováděn každoroční screening diabetického onemocnění ledvin, a to od pěti let od stanovení diagnózy diabetu u pacientů s diabetem 1. typu a ihned od stanovení diagnózy diabetu 2. typu. Součástí screeningu je zjištění poměru albumin/kreatinin ve vzorku moči a stanovení sérového kreatininu a výpočet glomerulární filtrace. Zvýšený poměr albumin/kreatinin by měl být potvrzen v nepřítomnosti močové infekce dvěma dalšími vyšetřeními první ranní moči v následujících 3–6 měsících. Mikroalbuminurie je definována jako 30–300 mg/g (tj. cca 3,5–35 mg/mmol) a makroalbuminurie je > 300 mg/g (tj. > 35 mg/mmol). Ke stanovení diagnózy mikroalbuminurie (makroalbuminurie) musí do příslušného rozmezí zapadnout dva ze tří vzorků. U většiny pacientů s diabetem je chronické onemocnění ledvin vyvoláno diabetem, pokud je přítomna makroalbuminurie nebo pokud je mikroalbuminurie provázena diabetickou retinopatií nebo pokud zjistíme mikroalbuminurii u pacientů s diabetem 1. typu a alespoň s desetiletým trváním diabetu. Jiné (nediabetické) příčiny chronického onemocnění ledvin by měly být zváženy zejména v následujících situacích: nepřítomnost diabetické retinopatie, nízká nebo rychle klesající glomerulární filtrace, rychle se zvyšující proteinurie nebo nefrotický syndrom, refrakterní hypertenze, aktivní močový sediment, příznaky jiného systémového onemocnění a alespoň 30% pokles glomerulární filtrace během 2–3 měsíců po zahájení léčby inhibitory ACE nebo blokátory receptorů AT<sub>1</sub> pro angiotensin II (sartanem).

Druhá směrnice se týká léčby hyperglykémie a diabetu u pacientů s chronickým onemocněním ledvin. Hyperglykémie je základní příčinou cévních orgánových komplikací, včetně diabetického onemocnění ledvin. Intenzivní léčba hyperglykémie brání vzniku diabetického onemocnění ledvin a může snížit progresi již přítom-

ného diabetického onemocnění ledvin. Cílový hemoglobin A<sub>1c</sub> by měl být u diabetiků nižší než 7 % bez ohledu na přítomnost chronického onemocnění ledvin.

Třetí směrnice se zabývá léčbou hypertenze u pacientů s diabetem a chronickým onemocněním ledvin. Většina pacientů s diabetem a chronickým onemocněním ledvin má hypertenzi. Léčba hypertenze zpomaluje progresi chronického onemocnění ledvin. Hypertenzní pacienti s diabetem a chronickým onemocněním ledvin ve stadiu 1–4 by měli být léčeni inhibitory ACE nebo sartany, obvykle v kombinaci s diuretiky. Cílový krevní tlak u diabetiků s chronickým onemocněním ledvin ve stadiu 1–4 je nižší než 130/80 mmHg.

Čtvrtá směrnice se týká léčby dyslipidémie u pacientů s diabetem a chronickým onemocněním ledvin. Dyslipidémie je u pacientů s diabetem a chronickým onemocněním ledvin běžná. Pacienti s dyslipidemií mají výrazně zvýšené kardiovaskulární riziko. Pacienti s diabetem a chronickým onemocněním ledvin by měli být léčeni jako pacienti s vysokým kardiovaskulárním rizikem. Cílová hodnota LDL cholesterolu by měla být u pacientů s diabetem a chronickým onemocněním ledvin ve stadiu 1–4 nižší než 2,6 mmol/l, cílem léčby by měl být LDL cholesterol nižší než 1,8 mmol/l. Pacienti s diabetem a chronickým onemocněním ledvin a LDL cholesterolem vyšším než 2,6 mmol/l by měli být léčeni statiny. Léčba statiny by neměla být zahajována u chronicky dialyzovaných pacientů s diabetem 2. typu, kteří nemají specifickou kardiovaskulární indikaci k léčbě.

Pátá směrnice se zabývá nutriční léčbou pacientů s diabetem a chronickým onemocněním ledvin. Léčba pacientů s diabetem a chronickým onemocněním ledvin by měla zahrnovat i nutriční intervenci. Modifikace diety může zpomalit progresi chronického onemocnění ledvin. Cílový příjem bílkovin v dietě by měl být u pacientů s diabetem a chronickým onemocněním ledvin 0,8 g/kg váhy/den.

První doporučení se týká albuminurie u normotenzních pacientů s diabetem a albuminurie jako rizikového faktoru. Léčba snižující albuminurii může zpomalit progresi diabetického onemocnění ledvin a zlepšit klinickou prognózu, dokonce i v nepřítomnosti hypertenze. Většina pacientů s diabetem a albuminurií je ale hypertenzních (viz směrnice 3). Normotenzní pacienti s diabetem a makroalbuminurií by měli být léčeni inhibitory ACE nebo sartanem. Léčba inhibitory ACE nebo sartanem by měla být zvážena u pacientů s diabetem a mikroalbuminurií. Snížení albuminurie by mělo být u diabetu zváženo jako terapeutický cíl.

Druhé doporučení – přístup k léčbě diabetu a chronického onemocnění ledvin by měl být zaměřen na současné ovlivnění mnoha přítomných rizikových faktorů, součástí by měly být i instrukce ohledně zdravého chování a snížení rizikových faktorů. Cílový index tělesné hmotnosti by měl být u pacientů s diabetem a chronickým onemocněním ledvin normální (18,5–24,9 kg/m<sup>2</sup>).

Třetí doporučení se týká diabetu a chronického onemocnění ledvin ve zvláštních populacích (děti, mladí dospělí, staří lidé, těhotenství, rasové rozdíly) a čtvrté doporučení se týká možnosti pacientů s diabetem a chronickým onemocněním ledvin přispět ke zlepšení kvality léčby, např. vlastní monitorací a modifikací léčby glykémie, krevního tlaku, dodržováním diety, nekuřáctvím, cvičením a pravidelným užíváním doporučené medikace.

### ■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, CSc.

*Doporučení KDOQI pro diabetes a chronické onemocnění ledvin jsou prvním doporučením věnovaným specificky diabetu a diabetické nefro-*

patii, i když souvislosti s předchozími doporučeními věnovanými klasifikaci chronického onemocnění ledvin, dyslipidémií a kardiovaskulárním komplikacím jsou zřejmé.

Prvním důležitým bodem těchto doporučení je nová terminologie: doporučení důsledně nehoví o diabetické nefropatii, ale o diabetickém onemocnění ledvin. V návaznosti na chronické onemocnění ledvin tak opět prosazují termín, který by měl být snadněji srozumitelný i širší (laické) veřejnosti.

Srovnáme-li diagnostická doporučení uvedená v těchto směrnících KDOQI s doporučeními American Diabetes Association (ADA, 2005), je hlavním rozdílem důraz kladený KDOQI na stanovení poměru albumin/kreatinin ve vzorku moči, jak ve screeningu, tak monitoraci vývoje diabetického onemocnění ledvin. Důvody pro hlavní důraz kladený na poměr albumin/kreatinin jsou podobné, které vedly KDOQI k prosazování poměru proteinurie/kreatinin a kalkulace glomerulární filtrace na základě rovnice MDRD v předchozích doporučeních. Hlavní výhodou poměru je ve srovnání se stanovením albuminu ve vzorku sbírané moči výrazně větší jednoduchost jak z pohledu pacienta, tak zdravotnického personálu. Poměr albumin/kreatinin je také zatížen mnohem menší chybou než koncentrace albuminu v moči (nezohledňuje koncentraci moči), ale i než stanovení vylučování albuminu za daný časový interval (obvyklé chyby začátku a konce sběru moči, přesnost změření objemu moči, odběr vzorku z noční koncentrované moči a vynásobení získané koncentrace celým množstvím moči aj.). Možnost nesprávného vyšetření je jistě ještě vyšší při provádění na jiných než nefrologických (v tomto případě diabetologických) ambulancích.

Nedávno publikovaná metaanalýza zpochybnila renoprotektivní účinek inhibitorů ACE a antagonistů angiotensinu, a to zejména u diabetiků (Casas et al., 2005). Je zřejmé, že se autoři komentovaných doporučení podobně jako někteří další kritici práce Casase et al. domnívají, že na základě dostupných dat (např. studie Lewis et al., 1993; IRMA – Parving et al., 2001; IDNT – Lewis et al., 2001; RENAAL – Brenner et al., 2001) není o renoprotektivitě inhibitorů ACE a sartanů u pacientů s diabetickým onemocněním ledvin pochyb.

Ve srovnání s dříve publikovanými (2003) doporučeními pro léčbu dyslipidémie je dle současných doporučení léčba statiny indikována u dialyzovaných pacientů jen v případě specifické kardiologické indikace. Nemá být tedy zahájována u všech dialyzovaných diabetiků. To jistě odráží negativní výsledek studie 4D, která neprokázala kardioprotektivní účinek atorvastatinu u dialyzovaných diabetiků (Wanner et al., 2005). Do budoucna jistě může být toto doporučení modifikováno v současné době probíhajícími studiemi AURORA a SHARP. Léčba dyslipidémie u pacientů s diabetickým onemocněním ledvin není v citovaných doporučeních American Diabetesology Association (ADA, 2005) vůbec řešena.

Celkově je třeba zdůraznit, že komentovaná doporučení KDOQI představují první podobný syntetický pokus ze strany nefrologů a měla by se stát základem další prohloubené spolupráce diabetologů a nefrologů s cílem zlepšení prevence a léčby diabetického onemocnění ledvin.

#### Literatura

- American Diabetes Association: Clinical Practice Recommendations 2005. Diabetes Care, 2005;28(Suppl 1):S1–S79.
- Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2001;345:861–869.
- Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, et al. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. Lancet 2005;366:2026–2033.
- K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis 2002;39(Suppl 1):S1–S266.
- K/DOQI clinical practice guidelines for management of dyslipidemias in patients with kidney disease. Am J Kidney Dis 2003;41(Suppl 3):S1–S91.
- K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. Am J Kidney Dis 2005;45(Suppl 3):S1–S153.

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

Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med 2001;345:851–860.

Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2001;345:870–878.

Wanner C, Krane V, Marz W, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. N Engl J Med 2005;353:238–248.

## Vysoká incidence chronického selhání ledvin v souvislosti s aneurysmatem aorty

Hagiwara S, Saima S, Negishi K, Takeda R, Miyauchi N, Akiyama Y, Horikoshi S, Tomino Y. High incidence of renal failure in patients with aortic aneurysms. Nephrol Dial Transplant 2007;22:1361–1368.

Japonští autoři se ve své práci zabývali incidencí a prognózou nemocných, u nichž došlo ke vzniku chronického selhání ledvin (CHSL) v souvislosti s aneurysmatem aorty (AA). V posledních letech došlo k vzestupu počtu nemocných s diagnózou AA, a to jak z důvodu stoupajícího věku populace, tak také z důvodu zdokonalení diagnostických technik. Souběžně lze pozorovat stoupající výskyt závažných komplikací, jakými jsou krvácení v důsledku ruptury aneurysmatu či selhání orgánové funkce v důsledku ischémie. Chirurgické řešení AA je provázeno vysokou mortalitou. Akutní selhání ledvin (ASL) je častou průvodní komplikací chirurgických zákroků na AA, na druhé straně u řady nemocných, kteří nejsou operováni, se vyvine chronické selhání ledvin. Ateroskleróza a útlak renální tepny či renální ischémie zapříčiněná arteriální stenózou jsou častými (avšak ne přesně dokumentovanými) příčinami CHSL u nemocných s AA. Cílem práce bylo zjistit incidenci CHSL v době stanovení diagnózy AA a 30 měsíců po stanovení diagnózy a incidenci ASL mezi nemocnými operovanými pro AA. Dalším cílem bylo porovnat rychlost progresu chronické renální insuficience (CHRI) a přežití mezi skupinami nemocných s AA a chronickým selháním ledvin léčených konzervativně či chirurgicky v pětiletém odstupu.

**Soubor a metody:** Pacienti – Do studie bylo zařazeno 350 nemocných s AA ve věku  $69,8 \pm 10,7$  let přijatých k hospitalizaci do International Medical Center of Japan v období 1988–1999. AA bylo detekováno na podkladě příznaků, náhlých příhod (např. ruptury), náhodného odhalení a rutinního vyšetření. CHSL bylo definováno jako glomerulární filtrace (MDRD formule)  $< 60$  ml/min trvale po dobu  $> 6$  měsíců. **Morfologie** AA byla rozdělena na disekující (DA) a nedisekující (NDA). **Koronární onemocnění** bylo definováno jako nepochybná anamnéza anginy pectoris, infarktu myokardu či stenózy koronární tepny. **Pooperační ASL** bylo definováno jako pooperační vzestup sérové koncentrace kreatininu ( $S_{Cr}$ ) o  $> 1,5$ násobek či pokles pooperační hodnoty glomerulární filtrace (GF) o  $> 25$  %. ASL bylo rozděleno do tří stupňů: mírné (vzestup  $S_{Cr}$  1,5–2x), střední (vzestup  $S_{Cr}$  2–3x) a závažné (vzestup  $S_{Cr}$   $> 3$ x), přičemž pooperační hodnoty  $S_{Cr}$  byly  $> 4$  mg/dl.

**Výsledky:** K detekci AA došlo u 137/350 nemocných v návaznosti na jejich obtíže, u 130/350 náhodně, u 19/350 při vyšetření a u 16/350 při ruptuře AA. Z hlediska morfologie byly NDA u 226/350, DA u 108/350 a kombinace NDA + DA u 16/350 nemocných. CHSL bylo přítomno u 90/350 (25,7 %) nemocných a 17 (4,9 %) bylo hemodialyzováno v úvodu studie. Po 30 měsících se incidence zvýšila na 117/350 (33,4 %) nemocných a počet

hemodialyzovaných nemocných vzrostl na 32/350 (9,1 %) nemocných. Prevalence CHSL byla ve věkové kategorii < 64 let 21,2 %, ve věku 65–70 let 35,8 % a ve věku > 75 let 39,3 %. Roční úbytek GF v uvedených věkových kategoriích byl –3,57 ml/min, –3,62 ml/min, resp. –3,32 ml/min. CHSL bylo přítomno u 26/108 (24,1 %) nemocných s DA a u 85/226 (37,6 %) nemocných s NDA. Přítomnost NDA významně korelovala s incidencí CHSL ( $p = 0,025$ ). Prediktivní význam pro vznik CHSL měl nález mnohočetných AA, nikoli však jejich velikost.

Aterosklerotické onemocnění koronárních tepen bylo přítomno u 35,1 % nemocných, chronické selhání ledvin u 33,4 % nemocných. Jednorozměrovou analýzou bylo prokázáno statisticky významný vztah mezi věkem ( $\geq 65$  let), cerebrovaskulárním onemocněním, hypertenzí a incidencí CHSL, a naopak žádný významný vztah nebyl nalezen mezi incidencí CHSL a koronárním onemocněním, arteriosclerosis obliterans, diabetem mellitem, hyperlipidemií a kouřením.

Ze 160/350 nemocných, kteří prodělali chirurgické řešení, vyvinulo 44/160 (27,5 %) akutní selhání ledvin (z toho v 17,5 % mírné, 6,9 % střední a 3,1 % závažné). Patnácti (9,3 %) nemocným byla poskytnuta přechodná hemodialyzační léčba a u deseti byla zahájena pravidelná hemodialyzační léčba. K úmrtí došlo u 6/44 nemocných s pooperačním ASL a také u 9/116 operovaných nemocných bez vývoje ASL. Pooperační ASL vzniklo u 15/30 (50 %) nemocných s DA a u 28/123 (23 %) s NDA. Statisticky významně bylo ASL vázáno na DA, ženské pohlaví a preoperativní hladiny  $S_{Cr}$ . Pro vznik CHSL byly nezávislými rizikovými faktory věk ( $\geq 65$  let), mnohočetná aneurysmata a hypertenze, zatímco pro pooperační ASL jimi byly DA, preoperační hladiny  $S_{Cr}$  a trvání operace.

Progrese CHRI (hodnocená poměrem  $1/S_{Cr}$ ) byla stejná ve skupině operativně a konzervativně řešených AA. Pětileté přežití u skupiny nemocných chirurgicky řešených AA byla 67,3 % proti 49,5 % u skupiny konzervativní (bez statistické významnosti).

**Diskuse:** Lze předpokládat, že na vysokém výskytu CHSL u nemocných s AA se uplatňoval nejen vysoký věk, ale i další mechanismy, mezi nimiž zvláště arteriální hypertenze představuje významný léčbou ovlivnitelný faktor. Z hlediska prevence pooperačního ASL je třeba vzít v úvahu především sníženou funkci ledvin jako významný rizikový faktor jeho vzniku.

## ■ KOMENTÁŘ

**Prof. MUDr. Miroslav Merta, CSc.**

*Komentovaná studie se dotýká klinicky významného problému, jímž je vztah mezi intervenčním či konzervativním řešením AA a přítomností či vývojem renálního poškození. Některé aspekty práce si заслужují bližší rozbor. Prvním z nich je otázka, nakolik se výskyt chronického selhání ledvin (je vědomě ponechán tento nepřilíh vzhledně volený pojem, pod který autoři zahrnují funkční poškození ledvin dle jimi volené definice – viz metody) v práci liší od výskytu CHSL v populaci obecně. Reprezentativní práce, která by poskytla údaje o GF ve věkových kategoriích japonské populace, odpovídajících věkem nemocným v analyzovaném souboru nemocných, není k dispozici. Lze proto pouze odhadovat, že výskyt CHSL u 25,7 % nemocných na začátku sledování (resp. u 33,4 % po 30 měsících sledování) přesahuje výskyt u běžné (japonské) populace. Tomu se zdá nasvědčovat průměrná hodnota úbytku GF, ke které dochází v důsledku stárnutí ( $> 3$  ml/min/ročně), zřetelně převyšující průměrný dokumentovaný úbytek GF u běžné populace ( $-1,03$  ml/min/ročně) (Eriksen, 2006). Co je však zřejmé, je skutečnost, že zhruba u třetiny nemocných, u nichž je řešena problematika AA, je nutno počítat s dlouhodobějším (resp. trvalým)*

*poškozením renálních funkcí. Ještě podstatně užší vazbu mezi nálezem AA a vznikem či přítomností CHSL bylo možno dokumentovat při nálezů mnohočetných AA. Jednoznačné určení příčin CHSL nelze na podkladě komentované práce stanovit, avšak na podkladě nálezů zobrazovacích metod lze předpokládat určitý podíl hypoperfuze ledvin v důsledku přítomnosti stenózy renálních arterií, intraluminálních trombů či kalcifikací aorty. Vzhledem k tomu, že v komentované práci byla mezi nemocnými s AA sledována úzká vazba mezi CHSL, arteriální hypertenzí a věkem ( $\geq 65$  let), je pravděpodobné, že se rovněž budou na vzniku CHSL uplatňovat glomerulární skleróza a glomerulární hypertenze. Přísná kontrola krevního tlaku se proto zdá být nejen klíčem k inhibici dilatace či ruptury AA, ale také klíčem k prevenci incidence či vzniku CHSL u těchto nemocných. Podobně jako v jiných pracích, byl v komentované studii dokumentován význam předoperačního poškození renálních funkcí, jakožto nezávislého rizikového faktoru pro vznik ASL (Ellenberger, 2006). U těchto zvýšeně rizikových pacientů je třeba zabezpečit během výkonu dostatečnou hydrataci či infuze s dopaminem (Barkhordarian, 2004). Přežití nemocných po operačním zákroku na AA bylo (statisticky nevýznamně) vyšší, než u nemocných léčených konzervativně; lze předpokládat, že podíl renálního poškození se uplatnil na prognóze obou skupin nemocných. Ve skupině nemocných ( $n = 160/350$ , tj. 56 %), u nichž byl proveden intervenční zákrok, šlo jak o klasické chirurgické, tak endovaskulární zákroky. Endovaskulární zákroky se zavedením stentu, které se stávájí převažujícím intervenčním výkonem na AA, mohou však být rovněž prováděny nezanedbatelným výskytem ASL (Parmer, 2006). Premortální poškození ledvin u endovaskulárních výkonů se přitom dle některých autorů uplatňuje jak na vývoji ASL, tak na celkové prognóze těchto nemocných. Z hlediska významného vztahu mezi přítomností AA a poškozením ledvin se dnes prosazuje komplexní přístup, týkající se jak diagnostiky tak léčby. Díky dostupnosti široké palety neinvazivních zobrazovacích metod (barevné dopplerovské ultrazvukové diagnostiky, CT, MRI či MRA) lze kromě AA patřičně zhodnotit rozsah morfologického poškození ledvin, zohlednit jej při volbě léčebného postupu, a to zvláště v případech intervenčního řešení (Parenti, 2006). Na zvládnutí ASL se rovněž významně uplatnilo používání kontinuálních dialyzačních metod v období předcházejícím či následujícím po výkonu.*

## Literatura

- Parenti GC, Basteri V, Bucchi E, et al. Colour-Doppler US evaluation of patients with hypertension and nephropathy. *Radiol Med (Torino)* 2006;111:1115–1123.
- Parmer SS, Fairman RM, Karmacharya J, et al. A comparison of renal function between open and endovascular aneurysm repair in patients with baseline chronic renal insufficiency. *J Vasc Surg* 2006;44:706–711.
- Ellenberger C, Schweizer A, Diaper J, et al. Incidence, risk factors and prognosis of changes in serum creatinine early after aortic abdominal surgery. *Intens Care Med* 2006;32:1808–1816.
- Eriksen BO, Ingebreten OC. The progression of chronic kidney disease: a 10-year population-based study of the effects of gender and age. *Kidney Int* 2006;69:375–382.
- Barkhordarian S, Dardik A. Preoperative assessment and management to prevent complications during high-risk vascular surgery. *Crit Care Med* 2004;32(4 Suppl):S174–185.

## Monoterapie membranózní glomerulonefritidy tacrolimem

Praga M, Barrio V, Juarez GF, Luno J; Grupo Espanol de Estudio de la Nefropatia Membranosa. Tacrolimus monotherapy in membranous nephropathy: a randomized controlled trial. *Kidney Int* 2007;71:924–30.

**M**embranózní glomerulonefritida (MGN) je častou příčinou nefrotického syndromu (NS) u dospělých. V několika prospektivních studiích byla u nemocných s MGN a NS (a normálními renálními funkcemi) prokázána účinnost imunosupresivní léčby obsahující kortikosteroidy v kombinaci s alkylačními látkami (chlorambucilem či cyklofosfamidem) (Ponticelli, 1989, 1998).

Nežádoucí účinky této léčby jsou však poměrně časté. Navíc je nutno vzít v úvahu některé příznivé rysy nemoci, jakými jsou spontánní remise či poměrně pozvolná progresse do stadia chronického selhání ledvin (CHSL). Proto imunosupresivní léčbě dávali někteří autoři přednost pouze v případech závažného NS či rychlého poklesu renálních funkcí (Du Buŕ-Vereijken, 2005). Jako alternativní terapie byla před více než dvaceti lety navržena léčba cyklosporinem. Cattran prokázal, že léčba cyklosporinem vede ke zlepšení prognózy u nemocných s MGN a postupnému poklesu renálních funkcí (Cattran, 1995). V rámci rozsáhlé multicentrické studie v Severní Americe byla recentně dokumentována účinnost léčby MGN cyklosporinem u nemocných se zachovanou funkcí ledvin (Cattran, 2001). U 75 % léčených nemocných bylo dosaženo částečné či úplné remise (ČR, resp. ÚR), avšak počet relapsů po vysazení cyklosporinu byl vysoký. Komentovaná studie byla zaměřena na ověření účinnosti léčby tacrolimem – látky ze skupiny kalcineurinových inhibitorů – u nemocných s idiopatickou MGN.

**Soubor a metody:** Studie byla vedena v letech 2003–2006 ve 13 španělských centrech. Vstupní kritéria zahrnovala: biopsicky prokázaná diagnóza MGN, věk 18–70 let, nefrotická ( $>3,5$  g/24 h) proteinurie s hypalbuminemií ( $<3$  g/dl) trvající nejméně devět měsíců před vstupním screeningem, glomerulární filtrace (Cockcroft-Gaultova formule)  $\geq 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Pacienti byli léčeni nejméně dva měsíce před zařazením maximálními dávkami inhibitorů ACE či sartanů. Vyřazeni byli nemocní se sekundární MGN a nemocní léčení imunosupresivou v předchozích šesti měsících. Nemocní byli náhodně randomizováni do skupiny léčebné a kontrolní. Všem nemocným byla ponechána stávající léčba inhibitory ACE či blokátory receptorů AT<sub>1</sub> pro angiotensin II (sartany), ve skupině léčené byla navíc zahájena léčba tacrolimem v dávce 0,05 mg/kg/den rozdělená do dvou dávek s 12hodinovým intervalem. Dávkování bylo následně upraveno tak, aby byla dosažena koncentrace v krvi (trough) 3–5 ng/ml. Pokud nedošlo k remisi do dvou měsíců, byla dávka zvýšena tak, aby se cílové rozmezí tacrolimu v krvi pohybovalo mezi 5–8 ng/ml. Léčba byla udržována ve stejné dávce 12 měsíců, následně po dobu dalších šesti měsíců byly dávky tacrolimu postupně snižovány o 25 % (v měsících 12, 14 a 16) a konečně po 18 měsících byla léčba ukončena. Primárním hodnoticím kritériem studie bylo zjištění počtu nemocných, kteří dosáhli ÚR či ČR. Úplná remise byla definována jako proteinurie  $<0,5$  g/24 h plus stabilní GF ( $\geq 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) a částečná remise jako proteinurie  $<3,5$  g/24 h a současně o 50 % nižší než při vstupu do studie plus stabilní GF. Sekundární sledovaný parametr tvořily renální přežití a vývoj proteinurie. Renální přežití bylo hodnoceno na podkladě 50% vzestupu vstupních sérových koncentrací kreatininu (S<sub>Cr</sub>).

**Výsledky:** Studii absolvovalo celkem 48 nemocných, 25 ve skupině s tacrolimem a 23 ve skupině kontrolní. Vstupní charakteristika obou skupin se významně nelišila: průměrný věk 50,1  $\pm$  12,2 vs. 43,7  $\pm$  12,1 let, pohlaví (m/ž) 20/3 vs. 20/5, doba od diagnózy 45  $\pm$  66 vs. 58  $\pm$  100 měsíce, S<sub>Cr</sub> 1,1  $\pm$  0,3 vs. 0,98  $\pm$  0,2 mg/dl, proteinurie 8,4  $\pm$  5,4 vs. 7,2  $\pm$  3,3 g/24 h, předchozí léčba imunosupresivou 9 vs. 10. Po celou dobu trvání studie bylo dosaženo významně vyššího počtu remisí ve skupině s tacrolimem ve srovnání s kontrolní skupinou – dle Kaplan-Meierovy metody byla pravděpodobnost remise v šestém měsíci 58 % vs. 10 %, ve 12. měsíci 82 % vs. 24 % a v 18. měsíci 94 % vs. 35 %. Nemocní, kteří dosáhli remise (nezávisle na druhu léčby), byli mladší a jejich vstupní hodnoty renálních funkcí byly zachovalejší. Během postupného vysazení tacrolimu nedošlo k žádnému případu relapsu NS,

avšak po vysazení tacrolimu po 18. měsíci došlo k relapsu NS u 9/19 nemocných sledovaných v dalším 12měsíčním období. U jednoho pacienta léčeného tacrolimem a u šesti nemocných v kontrolní skupině došlo k významnému zhoršení renálních funkcí. Proteinurie se významně snížila v obou skupinách během celé studie, přičemž k výraznějšímu poklesu došlo ve skupině s tacrolimem. Nežádoucí účinky byly v obou skupinách vzácné, přičemž ve skupině s tacrolimem byla pozorována častěji porucha glycidového metabolismu (mírného stupně).

**Diskuse:** Jedná se o první prospektivní randomizovanou studii, která prokázala, že tacrolimus v monoterapii má schopnost navodit remisi u významného počtu nemocných s idiopatickou MGN. Při této léčbě bylo rovněž dosaženo příznivého účinku na renální funkce ve srovnání s kontrolní skupinou. Nežádoucí účinky léčby tacrolimem byly vzácné a nezávažné. Podobně jako při léčbě cyklosporinem došlo v poměrně značném procentu případů k relapsu NS po vysazení léčby. Otázkou do budoucna je, zda by nebylo možno dosáhnout dlouhodobější remise ponecháním menší dávky tacrolimu.

## ■ KOMENTÁŘ Prof. MUDr. Miroslav Merta, CSc.

*Idiopatická MGN je jednou z nejvýznamnějších příčin NS u dospělých nemocných. Není proto jisté překvapením, že tématům prognózy těchto nemocných a navrhovaným léčebným postupům je věnována značná pozornost. V Postgraduální nefrologii byla dosud analyzována problematika prognózy a rizikových faktorů idiopatické MGN (PGN 3/2004), dále problematika účinnosti imunosupresivní léčby u idiopatické MGN (PGN 5/2004) a recentně (PGN 5/2006) byly uvedeny nejnovější poznatky o léčbě idiopatické MGN rituximabem. Prognózy idiopatické MGN se dotýkal článek a komentář zabývající se problematikou vybraných genetických polymorfismů (TNFα) vyšetřených na rozsáhlém souboru nemocných s idiopatickou MGN (PGN 1/2007).*

*Co přináší komentovaná práce nového a v čem jsou její slabiny? Nesporně největším kladem studie je skutečnost, že se jedná o první prospektivní kontrolovanou studii zabývající se účinností léčby tacrolimem u idiopatické MGN. Předchozí publikovaná sdělení byla buď kasuistické povahy, či byla zaměřena na efekt léčby tacrolimem u glomerulonefritid obecně (a nikoli specificky na MGN). Pozitivně lze hodnotit tu část metodologického přístupu spočívající v dlouhodobém (resp. trvalém) podání inhibitorů ACE a sartanů po dobu studie, tak aby bylo možno „odfiltrovat“ potenciální účinek této významné skupiny léků. Výhodou studie je také delší doba jejího trvání (12 měsíců „plné léčby“, resp. 18 měsíců, bereme-li v úvahu léčbu s redukovánými dávkami tacrolimu). Pozitivem je také použití tacrolimu v imunosupresivní monoterapii (a tím vyloučení účinku kortikosteroidů). Při kritickém pohledu lze jistě vyjádřit pochybnost nad vhodností uspořádání studie, v jejímž rámci se porovnává imunosupresivní intervence s konzervativním (ne-imunosupresivním) přístupem. V tomto směru by jistě bylo zajímavější porovnání dvou imunosupresivních látek mezi sebou. Také volba primárního hodnoticího kritéria úspěšnosti léčby – tj. remise (úplná či částečná) – může být vnímána jako problematická. Je totiž dobře známo, že u této choroby dochází k relativně velkému počtu spontánních remisí, a také to, že dosažení remise nezvylučuje vznik pozdějšího relapsu NS. Na druhou stranu je třeba si uvědomit, že dosažení remise (byť jen částečné) příznivě ovlivňuje dlouhodobou prognózu nemoci (Trojanov, 2004).*

*Pokud bereme v úvahu tyto okolnosti, lze se na podkladě výsledků studie vyjádřit o působení tacrolimu u idiopatické MGN následovně:*

■ *V porovnání s kontrolní skupinou (konzervativní léčbou) bylo možno docílit významně častějšího počtu remisí, z nichž větší část měla*

povahu ČR. Zážby po úplném vysazení (nikoli však při částečné redukci léčby) došlo k poměrně značnému počtu relapsů. Tento efekt je blízký pozorování u nemocných léčených cyklosporinem, a je tedy méně příznivý než výsledky léčby alkylačními látkami (kde lze dosáhnout trvalejší a úplnější remise).

- Nefrotoxický účinek nebyl jednoznačně dokumentován, ačkoli u jednoho nemocného došlo k významnému poklesu ledvinových funkcí v průběhu studie.
- Další nežádoucí účinky léčby tacrolimem nebyly ve významném počtu a výraznější míře pozorovány.

Tacrolimus, látka ze skupiny kalcineurinových inhibitorů, příbuzná svým mechanismem působení cyklosporinu, se tak jeví jako alternativa cyklosporinu při léčbě idiopatické MGN. Za současného stavu poznání lze při jeho použití očekávat velmi blízký (imunosupresivní) efekt jako při léčbě cyklosporinem (bobužel včetně četných relapsů po vysazení léčby) a jiné (patrně méně závažné) spektrum nežádoucích účinků. To by mohlo představovat lákavou alternativu, při jinak obdobné ceně obou léčiv.

Výsledky této studie jsou v souladu s takovým uvažovaným léčebným algoritmem u idiopatické MGN, kdy základním krokem je stratifikace nemocných dle rizikových faktorů. V případě zařazení nemocného do rizikové skupiny (negativní rizikové faktory: výše NS, pokles renálních funkcí, mužské pohlaví, vyšší věk) by pak měla být volena imunosupresivní léčba (v první linii alkylační látky/kortikosteroidy, v druhé linii či alternativně cyklosporin (a další látky včetně tacrolimu) (Lai, 2007).

#### Literatura

- Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, et al. A randomized trial of methylprednisolone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1989;320: 8–13.
- Ponticelli C, Altieri P, Scolari F, et al. A randomized study comparing methylprednisolone plus chlorambucil versus methylprednisolone plus cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:444–450.
- Du Bu-Fvereijken PWG, Branten AJW, Wetzels JFM. Idiopathic membranous nephropathy: outline and rationale of a treatment strategy. *Am J Kidney Dis* 2005;46: 1012–1029.
- Cattran DC, Greenwood C, Ritchie S, et al. A controlled trial of cyclosporine in patients with progressive membranous nephropathy. *Canadian Glomerulonephritis Study Group. Kidney Int* 1995;47:1130–1135.
- Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, et al., for the North American Nephrotic Syndrome Study Group. Cyclosporine in patients with steroid-resistant membranous nephropathy: a randomized trial. *Kidney Int* 2001;59:14.
- Lai KN. Membranous nephropathy: when and how to treat. *Kidney Int* 2007;71: 841–843.
- Troyanov S, Wall CA, Miller JA, et al; Toronto Glomerulonephritis Registry Group. Idiopathic membranous nephropathy: definition and relevance of a partial remission. *Kidney Int* 2004;66:1199–205.

## Prevenice epizod dialyzační hypotenze pomocí fuzzy logického kontrolního systému

Mancini E, Mambelli E, Irpinia M, et al. Prevention of dialysis hypotension episodes using fuzzy logic control system. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:1420–1427.

**D**ialyzační hypotenze (DH) je závažnou komplikací hemodialyzační (HD) léčby. Vzhledem k tomu, že její vznik je podmíněn řadou příčin technických (ultrafiltrace, obsah sodíku v dialyzátu a teplota dialyzátu, membrána) i klinických (hydratace, anémie, kardiovaskulární postižení), je reálná prevence téměř nedosažitelná. Některá preventivní opatření (bikarbonátová HD, lačnění při HD, adekvátní natrium při HD) se ukázala nedostatečnými. V poslední dekádě byly zavedeny nové přístupy, integrované do HD přístroje, založené převážně na principu prevence závažné hypovolémie a zlepšeného doplňování cévní náplně tím,

že se upřednostní rychlost ultrafiltrace (UFR) v první fázi HD. Tím je snížen negativní důsledek daný odstraněním tekutin a působení na kardio-cirkulační adaptační mechanismy v pozdní fázi HD. Některé z uvedených systémů pracují s měnlivou koncentrací sodíku v dialyzátu, jiné s modulací teploty dialyzátu (Oliver, 2001; Rosales, 2000). Určitým paradoxem zůstává, že až dosud nemohl krevní tlak (TK), který se jeví klíčovou veličinou jakékoli formy kontroly, vstupovat do systému jako vložený parametr. Pokud by tomu tak bylo, mohla by hodnota TK zpětnovazebně sloužit k úpravě UFR. Zařízení *bioLogic RR*, které bylo implementováno do systému Dialog Advanced dialysis machine (B Braun), je schopno za použití TK jako vloženého parametru a následné úpravy UFR, dosáhnout retroaktivní kontroly a stabilizace TK během HD (tzv. automatic blood pressure stabilization system, ABPS). Strategie UFR je zaměřena na optimalizaci cévního plnění a zachování minimálních variací TK v konečné fázi HD. Systém zpětnovazebné kontroly TK je založen na principech FL, podložené znalostmi o chování TK v průběhu HD (Nordio, 1995). Cílem studie bylo ověřit funkčnost uvedeného systému na pokles DH na reprezentativním souboru nemocných.

**Uspořádání studie:** multicentrická (15 italských HD center) prospektivní studie. V úvodní fázi byla stanovena suchá hmotnost pacienta. Během studie bylo u každého pacienta provedeno 30 HD sezení, kdy se v alternaci střídaly HD s ABPS systémem (tj. měnlivou UFR) – typ léčby A, a konvenční HD (s konstantní UFR) – typ léčby B.

**Pacienti a metody:** Zařazení byli pacienti: na HD léčbě delší než rok, bikarbonátová HD trvající > 3 h, stabilní klinická situace, mezidialyzační přírůstky ≤ 5 % tělesné hmotnosti a přítomnost epizod DH u nejméně 30 % HD sezení v posledních dvou měsících. **Akutní DH byla definována:** pokud byl pre-dialyzační systolický TK (sTK) ≥ 100 mm Hg; jakýkoli pokles sTK (i bez příznaků) na ≤ 90 mm Hg; pokud byl pre-dialyzační systolický TK (sTK) < 100 mm Hg; jakýkoli pokles sTK nejméně o 10 %, spojený spříznaky; jakýkoli pokles sTK ≥ 25 % z pre-dialyzačních hodnot spojený se specifickými příznaky. Systém BioLogic RR pracuje s algoritmem: vstupní hodnota TK → výstupní UFR. V systému musí být specifikovány dvě veličiny: 1)  $UFR_{max}$ , tj. maximální UFR pro konkrétního pacienta vyjádřená v % hodnoty UFR užitě při konvenční HD; 2) kritická hodnota TK, tj. TK, při němž se u pacienta obvykle objevují příznaky. TK je měřen v pětiminutových intervalech. Na začátku HD sezení je zvolena  $UFR_{max}$ , která je v dalším průběhu snížena a upravena v závislosti na hodnotách TK a vztahu (blízkosti) ke kritické hodnotě TK. **Definice DH** – mírná DH: léčitelná zastavením ultrafiltrace po dobu ≤ 5 minut s/bez podání infuze s 250 ml fyziologického roztoku ± 20 mEq NaCl; závažná DH: vyžadující zastavení ultrafiltrace po dobu > 5 minut, plus podání plazmaexpanderů.

**Výsledky:** Studii ukončilo 55 pacientů (31 mužů, 24 žen, průměrný věk 55 let, průměrná délka HD léčby 43,2 ± 18 měsíců), kteří absolvovali 674 HD s ABPS (léčba A) a 698 standardních HD (léčba B). HD léčba byla prováděna s bikarbonátovým dialyzátem, o frekvenci 3 HD týdně a o průměrné délce jednoho sezení 210–240 minut. Mezi oběma metodami léčby nebyly statisticky významné rozdíly v hodnotách TK v pre-dialyzačním období a mezní rozdíly v post-dialyzačním období (nižší hodnoty TK vstoje u léčby B ve srovnání s léčbou A). Při srovnatelných parametrech léčby (v dosaženém objemu ultrafiltrace, v délce léčby, v % HD, kdy nebylo dosaženo požadované ultrafiltrace či v rozdílu mezi plánovanou a uskutečněnou délkou HD léčby) se léčebné přístupy A a B lišily ve výskytu DH. Závažná DH se

vyskytla u 8,3 % léčebných sezení typu A versus 13,8 HD sezení typu B (-39 %,  $p = 0,01$ ). Výskyt mírných DH poklesl nevýznamně (-12,3 %). Množství hypertonického solného roztoku a plazmaexpandérů (používaných při řešení závažných DH) byl vyšší u léčby B.

**Diskuse:** Tato pilotní studie prokázala účinnost systému ABPS při snížení výskytu DH v rámci multicentrické studie. Pro dosažení tohoto příznivého efektu je nezbytné řádné klinické zhodnocení zadávaných vstupních parametrů konkrétního pacienta.

## ■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Miroslav Merta, CSc.

Kardiovaskulární instabilita a výskyt dialyzační hypotenze představují závažný klinický problém u celé řady akutně i chronicky dialyzovaných nemocných. Ten je umocněn skutečností, že chronická HD léčba je dnes běžně poskytována nemocným vysokého věku a nemocným s četnými komorbiditami. Není proto příliš překvapivé, že ani četné technické inovace (bikarbonátová dialýza, zařízení s konvektivním transportem, biokompatibilní membrány) nebyly schopny zabránit výskytu DH u významné části chronicky dialyzovaných nemocných. Z hlediska metodologického přitahují mimořádnou pozornost systémy s biologickou zpětnou vazbou. S současné době se jedná především o následující: Profilování obsahu sodíku v dialyzátu (nabrázeno sledováním vodivosti dialyzátu) a současně sledování vodivosti plazmy; BVT systém (z angl. blood volume tracking) – sledování krevního objemu; BTM systém (z angl. blood temperature tracking) – sledování teploty krve. Při použití všech těchto systémů byl pozorován příznivý účinek na kardiovaskulární stabilitu (výskyt DH) v průběhu HD (Hernandez-Jaras, 2003; Santoro, 1998; Rosales, 2000). Volba TK jako základního vloženého parametru do biologického zpětnovazebného systému představuje zajímavou alternativu vůči předchozím systémům. Pro funkčnost systému bylo nezbytné integrovat tři různé přístupy: 1) Jako základní osnova pro modelaci UFR je využita prověřená taktika nasazení vyšší UFR v úvodní fázi HD sezení (kdy je předpoklad menšího dopadu na kardiovaskulární stabilitu než při jejím uplatnění v pozdější fázi HD sezení). 2) Klinická odbornost a individuální přístup se uplatňují především při zadávání dvou základních parametrů: maximální UFR a kritické hodnoty TK. 3) Zbylý prostor je ponechán pro zpětnovazebnou regulaci UFR podloženou naměřenými hodnotami TK – tedy pro fuzzy logický kontrolní systém. Fuzzy znamená v angl. jazyce mj. rozmazaný, neostřý, zastřený. FL představuje rozšíření klasické booleovské logiky, díky němuž lze lépe pracovat s nepřesnými nebo vágními daty. Tam, kde klasické logické uvažování vyžaduje pouze hodnoty ano a ne, může fuzzy logika pracovat s pojmy jako možná, skoro či velmi. FL z hlediska metodologie umožňuje dosáhnout jednoduchého řešení problému na podkladě neurčitých, nejednoznačných či chybějících informací. A takto – do značné míry nejednoznačně či neurčitě – se může jevit situace pacienta z hlediska kardiovaskulární reakce a hemodynamické odpovědi na snahu o ultrafiltraci v průběhu HD. Je pozoruhodné, že účinnost ABPS systému na dosažení poklesu incidence DH (celkově 25% pokles) je srovnatelná s výsledky multicentrické studie při použití BVT systému, ve které byl pozorován přibližně 30% pokles DH ve srovnání s konvenční HD (Santoro, 2002). Lze sice předpokládat, že mezi mechanismem snížení epizod DH metodou BVT a ABPS je značný stupeň shody, avšak reálné posouzení této shody by patrně vyžadovalo samostatnou studii. Ke komentované studii lze mít samozřejmě určité výhrady vyplývající především z metodologie: Nejednalo se o dvojité zaslepenou studii; studie byla zaslepena vůči pacientovi, nikoli vůči zdravotnickému personálu; nebyly sledovány důležité údaje z hlediska klinického (kardiovaskulární status) a technického (údaje o koncentracích iontů

v plazmě pacienta, resp. v dialyzátu, parametry účinnosti HD léčby aj.). Samostatnou analýzu by si patrně zasloužila otázka náročnosti použití frekventního měření TK během HD při použití v rámci systému ABPS (z hlediska patientského komfortu, z hlediska ekonomického, atd.). Závěrem lze tedy shrnout, že pilotní studie, která prověřila účinnost ABPS, tedy inovativního přístupu k regulaci UFR, dosáhla předpokládaného pozitivního účinku při snížení incidence DH.

## Literatura

- Hernandez-Jaras J, Garcia-Perez H, Torregrosa E, et al. Usefulness of the Biofeedback Diacontrol module in the automatic programming of plasmatic conductivity and ionic mass transfer. *Nefrologia* 2003;23:62–70.
- Nordio M, Giove S, Lorenzi S, et al. A new approach to blood pressure and blood volume modulation during hemodialysis: an adaptive fuzzy control module. *Int J Artif Organs* 1995;18:513–517.
- Oliver MJ, Edwards LJ, Churchill D. Impact of sodium and ultrafiltration profiling on hemodialysis-related symptoms. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:151–156.
- Rosales LM, Schneditz D, Morris AT, et al. Isothermic hemodialysis and ultrafiltration. *Am J Kidney Dis* 2000;36:353–361.
- Santoro A, Mancini E, Basile C, et al. Blood volume-controlled hemodialysis in hypotension-prone patients: a randomized, multicenter controlled trial. *Kidney Int* 2002;62:1034–1045.
- Santoro A, Mancini E, Paolini F, et al. Blood volume regulation during hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1998;32:739–748.

## Hyperleptinémie a chronický zánět po peritonitidě souvisí se špatným nutričním stavem a mortalitou u nemocných na peritoneální dialýze

Lam MF, Leung JCK, Lo WK, et al. Hyperleptinemia and chronic inflammation after peritonitis predicts poor nutritional status and mortality in patients on peritoneal dialysis.

Je známo, že koncentrace sérového leptinu je zvýšena u nemocných na peritoneální dialýze (PD) a může být spojena se ztrátou lean body mass (tukuprosté svaloviny). Studie autorů z Hongkongu sledovala vztah mezi hyperleptinemií, zánětem a malnutricí u nemocných na peritoneální dialýze (PD) s peritonitidou. Do prospektivní kohortové studie byli zařazeni nemocní s anamnézou peritonitidy. Krevní vzorky byly odebrány všem nemocným při zahájení peritoneální dialýzy, tj. před atakou peritonitidy. Další odběry byly při klinických a laboratorních projevech peritonitidy (byl vyšetřen leptin, adiponectin a hsCRP), a to první den (D1), sedmý den (D7) a po 42 dnech (D42). Všichni nemocní byli následně sledováni až do uplynutí jednoho roku po odeznění peritonitidy.

Do studie bylo zařazeno celkem 42 nemocných s průměrným věkem  $62,9 \pm 13,2$  roku, z nichž 14 (33,3%) bylo diabetiků. Sérový leptin se signifikantně zvýšil při stanovení v době D1 a D7, ale klesl zpět v D42. Naproti tomu, koncentrace adiponectinu (ADNP) klesla z bazální D0  $15,60 \pm 10,4$   $\mu\text{g/ml}$  na hodnotu  $(13,01 \pm 8,1$   $\mu\text{g/ml}$ ,  $p < 0,001$ ) v D1, ale vzrostla v D7 a D42 ( $p = 0,28$ , resp.  $p = 0,21$ ). Hodnoty hsCRP vzrostly signifikantně z hodnot D0 při stanovení v D1 a D7 a přetrvávaly i při stanovení v D42. Lean body mass (LBM) a markery výživy klesly signifikantně po atace peritonitidy. Nemocní s hodnotami hsCRP  $> 3$   $\text{mg/l}$  v čase D42 měli významně vyšší mortalitu ve srovnání s pacienty s hodnotou hsCRP  $< 3$   $\text{mg/l}$ ,  $p = 0,02$ , a to i v případech klinické remise peritonitidy.

Ve studii byly prokázány zvýšené koncentrace leptinu při akutní CAPD peritonitidě spolu se zvýšenou hladinou CRP jakožto markeru protrahovaného zánětu. Dle autorů jsou uvedené faktory spoluodpovědné za rozvoj malnutrice a špatné prognózy nemocných.

Hodnoty ADPN zrcadlově klesaly při vzestupu koncentrace leptinu.

Proteino-energetická malnutrice je často zjišťována u dialyzovaných nemocných s chronickým zánětlivým procesem. Zvýšená aktivita inflamačních cytokinů potlačuje chuť k jídlu a vyvolává svalovou proteolýzu a hypalbuminurii.

Stenvinkel a spol. první zmínili možnost rozvoje malnutrice následující peritonitidu spojené s hyperleptinemií. Za této situace zvýšená aktivita prozánětlivých faktorů byla přímo spojena se ztrátou svalové hmoty.

## ■ KOMENTÁŘ Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Malnutrice představuje jednu z významných komplikací dlouhodobé dialyzační léčby. V současné době rozlišujeme dvě formy malnutrice u dialyzovaných nemocných. První z nich, tzv. klasická forma malnutrice, je spojena s nízkým příjmem energie a/nebo proteinů, úbytkem svalové hmoty, poklesem koncentrace albuminu a rozvětvených aminokyselin, ale současně s nízkou aktivitou prozánětlivých cytokinů včetně leptinu. Je reparabilní vyšším příjmem energie a proteinů. Druhý typ malnutrice souvisí nejčastěji s chronickými zánětlivými procesy (často i velice nízké intenzity). Je spojen s vysokou aktivitou prozánětlivých cytokinů (CRP, TNF $\alpha$ , fibrinogen) a těsnou vazbou k rozvoji aterosklerotických cévních změn s postižením medie cév (při klasické ateroskleróze je především postižena intima).

V poslední době je z tohoto hlediska věnována též pozornost stanovení leptinu a adiponektinu.

Leptin, produkt ob-genů, je protein tvořený 167 aminokyselinami patřící do rodiny cytokinů a je exprimován hlavně v tukové tkáni adipocyty. Z tukové tkáně je leptin secernován do krve a oběhem se dostává do hypothalamu, kde jsou ve větší míře exprimovány leptinové receptory.

Hladina leptinu je u pacientů při chronickém renálním selhání a po transplantaci ledviny zvýšena. Leptin není odstraněn během dialýzy při použití modifikovaných celulóзовých dialyzačních membrán. Expres ob-genů je za těchto situací snížena, což svědčí o snížené plazmatické clearance leptinu.

Lidský ob-gen je lokalizován na 7. chromosomu. Leptinové receptory (především Ob-Rb) byly zjištěny též přímo v ledvinné tkáni, což dokládá pleomorfní účinek charakteru cytokinů včetně ovlivnění natriurézy a diurézy bez vlivu na průtok krve ledvinou a glomerulární filtraci. Leptin je považován též za angiogenní faktor a faktor ovlivňující krevní tlak účinkem na sympatický nervový systém. Protibrádcem leptinu je adiponektin inhibující endoteliální expresi adhezivních molekul VCAM-1, ICAM-1 a E-selektin a také TNF $\alpha$  v makrofázích.

Adiponektin je nověji objeveným produktem adipocytů. Jeho plazmatické koncentrace jsou sníženy u obézních jedinců a u pacientů s diabetem 2. typu. Adiponektin stimuluje oxidaci mastných kyselin, snižuje plazmatickou koncentraci triglyceridů a zvyšuje inzulinovou senzitivitu. Pravděpodobně působí také protizánětlivě prostřednictvím anhibice migrace monocytů a makrofágů a jejich přeměny v pěnové buňky. Tím také působí proti rozvoji aterosklerotických procesů. Plazmatické koncentrace adiponektinu jsou sníženy u pacientů s ischemickou chorobou srdeční. Hypoadiponektinémie může přispívat k rozvoji inzulinové rezistence, aterosklerózy a obezity.

## Literatura

Lai KN, Lai KB, Lam CW, et al. Changes of cytokine profiles during peritonitis in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 2000;35:644–652.  
Stenvinkel P, Heimbürger O, Lindholm B, et al. Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationships between malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome). *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:953–960.

Stenvinkel P, Lindholm B, Lonnqvist F, Katzarski K, Heimbürger O. Increases in serum leptin levels during peritoneal dialysis are associated with inflammation and a decrease in lean body mass. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1303–1309.  
Wanner C, Zimmermann J, Schwedler S, Metzger T. Inflammation and cardiovascular risk in dialysis patients. *Kidney Int Suppl* 2002;80:99–102.  
Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, et al. Adiponectin, metabolic risk factors, and cardiovascular events among patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:134–141.

## Vztah mezi cystatinem C, odhadnutou hodnotou GF a zánětlivými biomarkery: studie Heart and Soul

Singh D, Whooley MA, Ix JH, et al. Association of cystatin C and estimated GFR with inflammatory biomarkers: the Heart and Soul Study

Cystatin C je marker renální funkce, který ale může být též vztažen k zánětlivým procesům. V uvedené studii autoři sledovali těsnost vztahu mezi stanovením cystatinu C spolu s odhadnutou hodnotou glomerulární filtrace (eGFR) a zánětlivými parametry.

Studie byla realizována celkem u 990 ambulantních pacientů vyšetřených pro ischemickou chorobu srdeční ve studii Heart and Soul. Glomerulární filtrace byla stanovena dle zkráceného výpočtu MDRD formule. Byly korelovány hodnoty hsCRP a fibrinogenu, jakožto parametry zánětu s hodnotami současně stanoveného cystatinu C a eGFR.

Studie Heart and Soul je prospektivní kohortová studie sledující psychosociální faktory při progresi ischemické choroby srdeční. Data byla získána mezi zářím 2000 až prosincem 2002 a údaje nemocných pocházely z databáze Department of Veterans Affairs Medical Centres in Palo Alto a San Francisco Medical Center a devíti zdravotních center v San Franciscu.

Z původních 1024 zařazených nemocných bylo celkem u 990 provedeno vyšetření cystatinu C. Stanovení cystatinu C bylo provedeno nefelometricky (Dade Behring Inc., USA).

Formule MDRD pro výpočet byla následující (užity čtyři proměnné hodnoty):

$$eGFR = 186 \times [S_{CR}/88,4]^{-1,154} \times (\text{věk})^{-0,203} \times (0,742 \text{ u žen}) \times (1,210 \text{ u Afroameričanů}).$$

Clearance kreatininu byla stanovena ze 24hodinového sběru moči dle známé formule (UV/P).

Hodnota hsCRP (vysoce senzitivní CRP) byla stanovena metodou Roche Integra a Beckman (imunoturbidometricky) a fibrinogen pomocí metody Clauss assay.

Dále byly hodnoceny parametry věku, pohlaví, etnika, kouření, anamnestické údaje o diabetu, hypertenzi, ICHS včetně aorto-koronárního bypassu, srdečního selhání a anginy pectoris, fyzická aktivita a abúzus alkoholu. Během studie byly měřeny hodnoty TK, výšky a váhy a vypočítána hodnota BMI.

Po 12hodinovém lačnění byly odebrány krevní vzorky na stanovení kreatininu, celkového cholesterolu, HDL, LDL a triglyceridů. Echokardiograficky byla vyšetřena levá komora srdeční včetně ejekční frakce.

Účastníci studie byli rozděleni do kvartilů (I–IV) na základě hodnot cystatinu C a eGFR, přičemž kvartil I znamenala nejlepší renální funkci. Diference v hodnotách kvartilů pro cystatin C byly hodnoceny pomocí ANOVA testu (resp. Kruskal-Wallis testu pro neparametrické proměnné) a  $\chi^2$  testu pro diference jednotlivých kategorií kvartilových hodnot. Vztah mezi cystatinem C, eGFR a zánětlivými parametry byl hodnocen pomocí Pearsonova koeficientu. Měření cystatinu C se uskutečnila u 990 účastníků, z nichž

hsCRP byl vyšetřen u 984, fibrinogen u 986 a u 930 bylo provedeno vyšetření kreatininové clearance. Nemocní se zvýšenou hodnotou cystatinu C byli starší, převážně běloši/muži a méně často užívali alkohol či byli fyzicky aktivní. Při zvýšené hodnotě cystatinu C byla též častější anamnéza infarktu myokardu, hypertenze, diabetu, aortokoronárního bypassu a kongestivního srdečního selhání. Vyšší hodnoty cystatinu C byly spojeny s nižší ejekční frakcí, vyšším indexem hmoty levé komory srdeční a nižší hodnotou HDL. Dále s vyšší hodnotou systolického TK; nemocní častěji užívali inhibitory ACE, diuretika, substituční hormony a beta-blokátory. Koncentrace cystatinu C významně korelovala s hodnotou hsCRP ( $r = 0,15$ ,  $p < 0,001$ ) a s koncentrací fibrinogenu ( $r = 0,26$ ,  $p < 0,001$ ). Hodnota eGFR měla podobnou, ale negativní korelaci s hsCRP ( $r = -0,17$ ,  $p < 0,01$ ) a fibrinogenem ( $r = -0,25$ ,  $p < 0,001$ ) u osob s hodnotou eGFR  $\leq 60$  ml/min. Nebyl však prokázán vztah u osob s hodnotou eGFR  $> 60$  ml/min ( $r = 0,04$ ,  $p = 0,32$ ,  $r = -0,03$ ,  $p = 0,38$ ). Kvartily cystatinu C korelovaly s hodnotou hsCRP ( $p < 0,02$ ) a fibrinogenu ( $p < 0,007$ ) při mnohorozměrové analýze, avšak pouze tehdy, pokud nebyly adjustovány k hodnotě clearance kreatininu ( $p = 0,26$ , resp.  $p = 0,23$ ).

## KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Vzhledem k vysokému výskytu kardiovaskulárních komplikací u renálních pacientů, ale i prokázanému zvýšenému riziku u kardiologických pacientů s renálním postižením, jsou intenzivně hledány možnosti časné detekce.

Cílem studie bylo ukázat vztah mezi hodnotou renální funkce a zánětlivými biomarkery. Pro měření byly vybrány metodiky stanovení cystatinu C a upravené výpočtové formule dle MDRD. Z tohoto

hlediska bylo ve studii ukázáno, že cystatin C je časnějším markerem pro přidružené zánětlivé procesy, neboli může být využit lépe k časné detekci rozvoje časných změn souvisejících s endoteliální dysfunkcí. Tato senzitivita nebyla prokázána při stanovení GFR pomocí výpočtu modifikované dle MDRD (eGFR). Zde byl vztah prokázán pouze při poklesu hodnoty pod 62 ml/min, tj. kolem 1 ml/s (stadium 2 CKD dle KDOQI guidelines). Z tohoto aspektu se liší závěry autorů této studie od nálezu autorů studie PREVENT (Knigh a spol., 2004), kteří uzavírají, že koncentrace cystatinu C mohou být významně ovlivněny přímo zánětlivými procesy či rozvojem katabolismu.

Prezentované závěry potvrzují dřívější nálezy vztahu mezi cystatinem C a kardiovaskulárními komplikacemi. Byly prezentovány studie ukazující lineární vztah mezi hodnotami cystatinu C a rizikem kardiovaskulární morbidity a mortality (Shlipak et al., 2006). Pro srovnání, při hodnocení GFR pomocí stanovení kreatininu (přímé měření clearance kreatininu i dle výpočtové formule MDRD) existuje tento vztah až při poklesu GFR pod 60 ml/min. Z tohoto aspektu se jeví jako časnější indikátor kardiovaskulárního rizika vyšetření cystatinu C, a to i s event. námitkou, že není zcela jasné, zda jde o přesnější měření v časné fázi ledvinového onemocnění či vliv zánětlivých procesů na stanovení cystatinu C.

## Literatura

Hoeck FJ, Kemperman FA, Krediet RT. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:2024–2031.

Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, et al. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int* 2004;65:1416–1421.

Sarnak MJ, Katz R, Stehman-Breen CO, et al. Cystatin C concentration as a risk factor for heart failure in older adults. *Ann Intern Med* 2005;142:497–505.

Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, et al. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N Engl J Med* 2005;352:2049–2060.

## Testové otázky: Přesvědčte se, jak pozorně jste četli toto číslo – zkuste zodpovědět naše otázky

### TTP/HUS – novinky v patogenezi a současná doporučení pro léčbu

#### 1. Jak se jmenuje metaloproteáza, jejíž deficit hraje klíčovou roli v patogenezi TTP?

- a) desintegrin
- b) ADAMTS13
- c) ADAMTS15

#### 2. Jaké množství trombocytů je třeba dosáhnout, abychom mohli přerušit denní provádění plazmaferéz u TTP?

- a)  $> 50 \times 10^9/l$
- b)  $> 100 \times 10^9/l$
- c)  $> 150 \times 10^9/l$

### Chronické selhání ledvin u příjemců ledvinového štěpu

#### 3. Mezi rizikové faktory vzniku diabetu po transplantaci nepatří:

- a) obezita
- b) léčba tacrolimem
- c) věk
- d) léčba cyklosporinem A

### Potransplantační diabetes mellitus – srovnání cyklosporinu A a tacrolimu

#### 4. Léčba tacrolimem na rozdíl od cyklosporinu A:

- a) je spojena s rizikem vzniku hypercholesterolemie
- b) snižuje sekreci inzulinu

c) zvyšuje inzulinovou rezistenci

d) nevede k lepší renální funkci

#### 5. Nemocní po transplantaci ledviny ve stadiu 5T CKD dle KDOQI:

- a) mají GFR měřenou pomocí clearance inulinu  $< 0,25$  ml/s
- b) mají GFR odhadnutou podle vzorce MDRD  $< 0,25$  ml/s
- c) mají GFR měřenou pomocí clearance kreatininu  $< 0,25$  ml/s
- d) mají hodnoty kreatininu v séru  $> 300$   $\mu\text{mol/l}$

### Vysoká incidence chronického selhání ledvin v souvislosti s aneurysmatem aorty

#### 6. Nezávislé rizikové faktory pro vývoj CHSL představují u nemocných s AA, kteří podstupují intervenční zákrok:

- a) věk ( $\geq 65$  let), přítomnost mnohočetných aneurysmat a hypertenze
- b) ASL, přítomnost mnohočetných aneurysmat a hypertenze
- c) přítomnost disekujícího aneurysmatu a hypertenze

#### 7. Nezávislé rizikové faktory pro vývoj ASL představují u nemocných s AA, kteří podstupují intervenční zákrok:

- a) přítomnost disekujícího aneurysmatu, předoperační hladiny  $S_{Cr}$  a trvání operace
- b) přítomnost disekujícího aneurysmatu a hypertenze
- c) přítomnost mnohočetných aneurysmat a hypertenze

Správné řešení z minulého čísla: 1 b, 2 a, 3 b, 4 a, 5 c, 6 d, 7 a, 8 a, 9 a, 10 b, 11 a, 12 c, 13 a, 14 c, 15 b, 16 c, 17 c, 18 a, 19 b, 20 a