

POSTGRADUÁLNÍ NEFROLOGIE

VÝBĚR ZE SVĚTOVÉ LITERATURY S KLINICKÝMI KOMENTÁŘI

Ročník VI Číslo 3

Červen 2008

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. Helena Pikartová

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

Copyright © 2008

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: Rok 2008 – jak hodnotit propustnost dialyzačních membrán?.....* 34
- *Dlouhodobá profylaxe CMV infekce ganciclovirem zlepšuje dlouhodobé výsledky transplantací ledvin* 35
- *Těhotenství po transplantaci ledviny* 36
- *Zlepšení funkce tzv. myelomové ledviny pomocí plazmaferézy* 37
- *Nízký krevní tlak a riziko rekurence cévní mozkové příhody: studie PROGRESS.....* 39
- *Porucha glykosylace IgA se vyskytuje i u příbuzných pacientů s familiární i sporadickou IgA nefropatií* 40
- *Inhibitor reninu – aliskiren – snižuje proteinurii u pacientů s diabetem 2. typu a nefropatií, kteří jsou léčeni maximální dávkou losartanu* 41
- *Aktivní cvičení zvyšuje akutní anabolický efekt intradialytické perorální nutriční suplementace.....* 43
- *Léčba růstovým hormonem při hemodialýze v randomizované studii zlepšuje nutrici, kvalitu života a snižuje kardiovaskulární riziko* 44
- *Náklady na dialyzační léčbu ve Velké Británii.....* 46
- *Testové otázky* 48



www.nefrol.cz

Vydávají:

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



www.transplant.cz

V delší než šedesátileté historii dialyzační léčby se odehrály velké technické a technologické změny. Z kdysi originální revoluční dialyzační technologie se po letech staly historické exponáty a dnes běžně pracujeme s principy, které jsou tak sofistikované (včetně nejen monitorování, ale i biofeedback řízení průběhu dialýzy), že jsme si to před pár lety neuměli ani představit. Současně je pozoruhodné, že základní princip – eliminace katabolitů difúzí a konvekci – se nemění. Mění a rozšiřují se však naše znalosti o tom, jak tento princip co možná nejlépe pro náhradu funkce ledvin aplikovat.

Pro dialyzační membrány dnes sice platí stejné zadání (umožnit eliminaci vody a katabolitů), ale je zcela rozdílný požadavek na kvalitu této eliminace. V tomto kontextu se do určité míry posunula interpretace propustnosti dialyzátorů. Cílem tohoto textu je upozornit na měnící se význam pojmů „high-flux“ a „low-flux“ a vysvětlit, proč tomu tak je.

V původním kontextu se propustnost dialyzátorů (dialyzačních membrán) popisovala termínem „ultrafiltrační koeficient“ (KUF). Hodnoty KUF jsou vyjádřeny v ml/mm Hg/h a ultrafiltrační koeficient dialyzátoru udává, kolik mililitrů tekutiny přejde z krve do dialyzačního roztoku přes membránu, vztaženo na jednotku času (hodina) a jednotku tlaku, která na membránu působí (mm Hg). Tlak na membráně má dvě veličiny – „přetlak“ na straně krve a zpravidla „podtlak“ na straně dialyzátu. Jejich sumární hodnota je označována jako transmembranózní tlak.

V původním významu byly dialyzátory rozlišovány na „low-flux“ a „high-flux“ podle hodnoty KUF. Tzv. low-flux dialyzátory měly KUF do 10 ml/mm Hg/h. Rozlišení bylo skutečně výhradně podle propustnosti pro vodu a bylo dáno technickými možnostmi té doby: ultrafiltrace během hemodialýzy byla řízena manuálním nastavením tlaku na dialyzační membráně, dialyzační roztok nebyl ultračistý a konvekční techniky (hemodiafiltrace či hemofiltrace) nebyly dostupné (nebylo přístrojové vybavení). Proto by tehdy ani nebyly „high-flux“ dialyzátory žádnou výhodou (jejich vyšší propustnost nemohla být využita).

Postupně se uplatnění a klinický význam ultrafiltračního koeficientu změnily, a to ze tří důvodů.

- Jedním je změna řízení ultrafiltrace – žádný přístroj již nepracuje na principu zadání hodnot podtlaku dialyzátu či nastavení transmembranózního tlaku. Tím ztratila hodnota KUF svůj význam v preskripci ultrafiltrace (viz dále).
- Druhým je ultračistý dialyzační roztok umožňující bezpečnou hemodialýzu s dialyzátorem s libovolným ultrafiltračním koeficientem.
- Třetím důvodem je požadavek na eliminaci molekul o větší hmotnosti – podle současných pravidel (viz např. K/DOQI) musejí membrány považované za „high-flux“ splňovat požadavek na propustnost pro β_2 -mikroglobulin. Dialyzátory „high-flux“ tedy nestačí definovat podle KUF, ale součástí definice je propustnost pro β_2 -mikroglobulin (více než 20 ml/min podle K/DOQI směrnice pro adekvátnost hemodialýzy z roku 2006).

Hemodialyzační monitory, se kterými jsme pracovali dříve, vyžadovaly pro ultrafiltraci regulaci hydrostatického tlaku na membráně hemodialyzátoru. Existovalo nepřímé a později přímé

řízení ultrafiltrace. Při nepřímém se zadával jen podtlak na straně dialyzátu (více technicky nebylo možné), při přímém již bylo možné nastavit hodnotu transmembranózního tlaku. Hodnotu potřebného transmembranózního tlaku bylo však třeba před každou hemodialýzou vypočítat. V praxi byl postup následující: sestra či lékař si přečetli v příbalovém letáku dialyzátoru hodnotu KUF a odvodili z grafu či vypočítali trojčlenkou potřebný transmembranózní tlak (například při KUF = 8 ml/mm Hg/h bylo pro celkovou ultrafiltraci 3 200 ml během čtyř hodin potřeba nastavit transmembranózní tlak 100 mm Hg; $4 \times 8 \times 100 = 3\,200$). Tento transmembranózní tlak pak zadali tlačítkem či knoflíkem na dialyzačním monitoru. Přístroj pak tento zadaný tlak udržoval po celou dialýzu (tj. uzpůsoboval průtok dialyzačního roztoku tak, aby výsledný tlak na membráně, daný vztahem tlaku krve a dialyzátu, byl konstantní). Pokud se KUF snížil (například při zanesení membrány dialyzátoru proteiny), při nepřímém řízení nebyla ultrafiltrace splněna, při přímém řízení přístroj automaticky zvyšoval podtlak na straně dialyzátu (tím se ovšem proteinový nános zvyšoval).

Uvedme ještě další dva příklady, ze kterých vyplývá, že řízení ultrafiltrace bylo limitováno horní mezí KUF. První příklad: požadovaná ultrafiltrace během hemodialýzy je 2 000 ml, dialyzátor má KUF 5 ml/mm Hg/h, hemodialýza trvá čtyři hodiny. Nastavíme tedy transmembranózní tlak 100 mm Hg, neboť 100 mm Hg znamená ultrafiltraci 500 ml/h. Uvedme druhý příklad: požadovaná ultrafiltrace je 2 000 ml, dialyzátor má KUF 10 ml/mm Hg/h, hemodialýza trvá čtyři hodiny. Potřebná hodnota transmembranózního tlaku je zde 50 mm Hg. Je však známou skutečností, že tlak krve na krevní straně je vyšší než 50 mm Hg (do přístroje je krev hnána pumpou, zpět se vrací samospádem). Přístroje tedy toto zadání nemohly splnit, neboť neakceptovaly podtlak na straně dialyzátu. Přístroje při takto nízké hodnotě transmembranózního tlaku alarmovaly a pacient se při této hodnotě KUF musel „dolévat“. Ze srovnání obou příkladů vyplývá, že v dobách regulace ultrafiltrace pomocí transmembranózního tlaku byl výhodnější nižší KUF. V té době se za hranici „low-flux“ arbitrárně určil limit 10 ml/mm Hg/h.

Další důležitou okolností, již zmíněnou výše, byla výrazně nižší kvalita vody ve srovnání s dnešními možnostmi. Dialyzační roztok nebyl natolik kvalitně upraven, jako je dnes, a vyšší propustnost dialyzátoru byla vlastně obávanou z hlediska přestupu endotoxinů. I když se s vyšší propustností dialyzátoru zvyšuje spektrum odstraňovaných látek, tento případný benefit se nemohl uplatnit, dialyzační technologie tehdejší doby konvekční metody eliminace neumožňovala. Toto byla éra „low-flux“ dialyzátorů.

Co se od té doby v pohledu na propustnost dialyzátorů změnilo? Již bylo zmíněno, že propustnost dialyzátorů se posuzuje nejen podle propustnosti pro vodu (KUF), ale přichází i požadavek na propustnost pro větší molekuly (β_2 -mikroglobulin). Ale i z hlediska propustnosti vody není exaktní dodržení nízkého KUF třeba.

Současné monitory řídí ultrafiltraci mnohem dokonalejším mechanismem (například na volumetrickém principu). Obsluha zadá tlačítkem, kolik tekutiny požadujeme odstranit a přístroj sám reguluje hydrostatický tlak na membráně, a to i v nízkých hodnotách. Z hlediska řízení ultrafiltrace hodnota KUF ztratila význam. Ztratila význam i z pohledu obav z rizika přestupu endotoxinů přes

membránu, neboť dialyzační roztok je podle dnešních norem bez endotoxinů a navíc moderní dialyzační membrány jsou podrobovány testům na neprostupnost endotoxinů. Tím bylo ukončeno období, kdy nízká hodnota KUF byla (z hlediska obsluhy přístrojů) výhodnější. Naopak, zájem se přesunul k vyšší propustnosti dialyzátorů.

Vysoce propustné dialyzátory (označované jako „high-flux“) poskytují možnost konvekčního transportu větších látek (hemofiltrace, hemodiafiltrace). Podstatou této metody je odstranění nejen malých molekul (pro ně stačí malý KUF), ale i molekul středně velkých (jako například β_2 -mikroglobulin), tj. k mimotělní eliminaci je přidána další kvalita (jinak nedostupná).

Hemodiafiltrace byla v mnoha studiích srovnávána s hemodialýzou. Ani jedna z těchto studií neukázala jediný aspekt, ve kterém by byla hemodiafiltrace horší než hemodialýza. Jinými slovy, „high-flux“ dialyzátor je nejen bezpečný, ale i účinností výhodnější (teoreticky zcela jistě) než hemodialyzátor „low-flux“. High-flux dialyzátory mají vyšší KUF (až více než 40 ml/mm Hg/h), ovšem pozor – hodnota KUF pro rozlišení není postačující. Vysvětlení poskytne odpověď na otázku „jakým způsobem se zvýší KUF?“

Při nezměněné velikosti plochy membrány může zvýšení KUF obecně nastat dvěma mechanismy: zvýšením počtu pórů či zvýšením jejich velikosti (či kombinací obojího).

Pokud se zvýší pouze počet pórů, zvýší se sice propustnost pro vodu, avšak nikoli propustnost pro jiné molekuly, zvýší se tedy KUF, ale membrána zůstává málo propustná pro střední molekuly a není vhodná pro konvekční transport. Až když se zvýší velikost pórů, stává se membrána propustná pro střední molekuly. Zvyšuje se tedy její KUF i propustnost pro látky, pro které byly předchozí membrány nepropustné.

Termín ultrafiltrační koeficient však sám o sobě znamená propustnost pro vodu a ve své původní definici nezahrnuje žádné jiné charakteristiky. Z uvedeného vyplývá, že termín KUF není v současné době považován z hlediska rozlišení „low-flux“ a „high-flux“

membrán za postačující. Pro hemodiafiltraci či hemofiltraci jsou určeny „high-flux“ membrány, ovšem ty, které mají deklarovanou propustnost pro střední molekuly.

Oficiální terminologie zůstala bohužel za touto klinickou realitou do určité míry zpožděná. V nedávných doporučeních K/DOQI je však již „high-flux“ dialyzátor definován nejen velikostí KUF, ale i propustností pro β_2 -mikroglobulin (minimální požadovaná clearance dialyzátoru pro β_2 -mikroglobulin je hodnota 20 ml/min). Lze se však setkat i s jinými rozlišeními, v každém případě však pro „high-flux“ dialyzátory používané pro hemofiltraci či hemodiafiltraci nestačí samotná charakteristika ultrafiltračního koeficientu, a ani pro hemodialýzu není ultrafiltrační koeficient rozhodující, neboť hemodialýzu lze bezpečně provést s dialyzátorem bez ohledu na hodnotu jeho ultrafiltračního koeficientu.

Lze shrnout: Pro posouzení propustnosti dialyzátoru je vhodné nejprve určit, zda dialyzátor použít pro hemofiltraci, hemodiafiltraci či hemodialýzu. Pro hemofiltraci a hemodiafiltraci je potřeba posoudit nejen KUF, ale i propustnost pro β_2 -mikroglobulin (podle K/DOQI je stanovený požadavek clearance β_2 -mikroglobulinu > 20 ml/min). Pro hemodialýzu lze použít hemodialyzátor s libovolným KUF, pro hemodiafiltraci a hemofiltraci je třeba KUF vysoký, avšak samotný KUF ještě neurčuje propustnost pro střední molekuly neboli vlastnost dialyzátoru, o kterou se konvekční metody opírají.

Podpořeno výzkumným záměrem MSM 0021620819.

Literatura

- Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations 2006 Update. Am J Kidney Dis 2006;48(Suppl.1):S1–S90.
- Rabindranath KS, Strippoli GFM, Roderick DC. High-flux versus low-flux haemodialysis membranes for end stage renal disease. Cochrane Database of systematic reviews 2004;4, doi 10.1002/14651858.CD005016.
- Clark WR. Quantitative characterization of hemodialyser solute and water transport. Semin Dial 2001;14:32–36.
- Ronco C, La Gratesa G. The role of technology in hemodialysis. Contrib Nephrol 2002; 137:1–12.

CMV infekce ganciclovirem zlepšuje dlouhodobé výsledky transplantací ledvin

Kliem V, Fricke L, Wollbrink T, Burg M, Radermacher J, Rohde F. Improvement in long-term renal graft survival due to CMV prophylaxis with oral ganciclovir: results of a randomized clinical trial. Am J Transplant 2008;8: 975–983.

Cytomegalovirová (CMV) infekce a nemoc jsou významnou infekční komplikací u nemocných po transplantaci ledviny. CMV je nezávislý rizikový faktor vzniku akutní rejekce a rovněž se podílí na dlouhodobé dysfunkci transplantované ledviny. Současná doporučení opírající se o výsledky klinických studií a údajů z registrů ukazují na nezbytnost profylaxe CMV u nemocných v riziku vzniku CMV infekce a nemoci. Vedle profylaxe CMV perorálním ganciclovirem existuje i možnost preemptivní terapie s intravenózním ganciclovirem. Tato preemptivní terapie má výhodu v tom, že omezuje použití virostatik pouze pro pacienty s potvrzenou virémií. Není jasné, zda asymptomatická CMV infekce může poškodit štep přímo, nebo nepřímo. Rovněž zůstává nejasné, zda je dlouhodobá profylaxe výhodnější než preemptivní terapie. Proto byla provedena tato prospektivní, randomizovaná klinická studie. Hypotéza byla, že profylaxe perorálním

ganciclovirem je účinnější než intravenózní preemptivní terapie ganciclovirem a vede k prodloužení funkce transplantovaných ledvin.

Tato studie byla provedena ve třech centrech v Německu. Do studie byli zařazeni nemocní v riziku vzniku CMV na základě sérologie CMV u dárce a příjemce a dále při indukční léčbě anti-lymfocytárními globuliny. Imunosuprese byla založena na inhibitory kalcineurinu, mykofenolát mofetilu a steroidech. Skupina s profylaxí byla léčena 1 000 mg gancicloviru třikrát denně, první dávka byla podána do 48 hodin po transplantaci a poslední 90. den. Přechodná profylaxe parenterálním ganciclovirem 5 mg/kg byla podána tehdy, pokud nemocní nemohli užívat per os. U všech nemocných byla stanovena replikace CMV metodou PCR, tato monitorace byla prováděna týdně do konce prvního měsíce a dále po 14 dnech do třetího měsíce a následně po měsíci do šestého měsíce, poté pak po třech měsících až do 52. týdne. Nemocní v obou skupinách, u nichž byla prokázána replikace CMV (> 400 CMV kopií/ml) kdykoli po operaci, byli léčeni i.v. ganciclovirem v dávce 5 mg/kg alespoň 10 dní, dokud neklesl počet kopií CMV pod 100/ml ve dvou kontrolních stanoveních, následně byla u těchto nemocných použita sekundární profylaxe 1 000 mg gancicloviru třikrát denně po dalších 14 dní. Dávky gancicloviru byly přizpůsobovány úrovni renální funkce. Studie byla po jednom roce prodloužena s cílem získat dlouhodobé informace.

Do studie byli zařazeni nemocní po transplantaci ledviny v letech 2000–2002, 74 nemocných bylo ve skupině s profylaxí a 74 ve skupině s preemptivní léčbou. Po čtyřech letech byly k dispozici údaje od 130 nemocných. V celé skupině (*intent to treat*) byla prokázána horší funkce štěpů u nemocných, kteří prodělali CMV infekci ($p < 0,02$). Výskyt CMV infekce po prvním roce ve skupině s profylaxí se snížil o 65 % oproti preemptivní terapii. Rovněž výskyt CMV kopií byl významně nižší ve skupině s profylaxí (6 888 vs. 25 448 kopií/ml). Ve skupině s profylaxí se první CMV infekce vyskytla také později než při preemptivní terapii, pouze ve skupině s profylaxí se CMV infekce vyvinula v průběhu prvních tří měsíců u tří nemocných, při preemptivní terapii to bylo u 32 nemocných. Podobně během prvního roku byl počet pacientů vyžadujících i.v. ganciclovir nižší při profylaxi než při preemptivní terapii (13 vs. 29). V žádné ze skupin se nové CMV infekce nevyskytly po 180 dnech. Ve skupině s profylaxí bylo rovněž méně přijetí do nemocnice pro CMV syndrom nebo CMV nemoc. CMV nemoc se vyvinula po 135 dnech při profylaxi a po 39 dnech ve skupině s preemptivní léčbou. Autoři nenalezli žádný vztah mezi způsobem profylaxe CMV a vznikem akutních rejekcí. V prvním roce nebyl ani žádný rozdíl ve funkci štěpu mezi skupinami. Data po čtyřech letech sledování byla k dispozici u 130 nemocných. Nemocní s CMV infekcí měli horší přežití štěpů než ti, u nichž se CMV infekce nevyvinula. Ve skupině s CMV infekcí bylo rovněž více úmrtí s funkčním štěpem. Pokud se porovnálo přežití štěpů necenzurované na úmrtí nemocných, měli nemocní s profylaxí významně delší přežití štěpů ve čtvrtém roce po transplantaci. Pokud autoři porovnali data cenzurovaná na úmrtí nemocných, rozdíl v přežití štěpů nepozorovali. Subanalýza přežití štěpů podle sérostatusu CMV (D/P) ukázala, že ve všech skupinách bylo přežití štěpů delší ve skupině s profylaxí. Nejvýznamnějším pozorováním této studie bylo zjištění, že ve skupině (D+/P-) nebyl ztracen ani jeden štěp ve skupině s profylaxí, kdežto sedm štěpů bylo ztraceno ve skupině s preemptivní terapií. Tyto výsledky pak byly stejné, i když byly skupiny cenzurované na úmrtí nemocných.

Leukopenie byla nejčastější komplikací ve skupině s profylaxí, ale neutropenie nebyla častější, protože ve skupině s preemptivní terapií bylo více komplikací spojených s CMV infekcí.

Tato studie prokázala, že profylaxe per os ganciclovirem snižila výskyt CMV infekce, prodloužila dobu do první CMV infekce, přičemž tato profylaxe může významně prodloužit funkci štěpu. Byla první, která jasně prokázala, že profylaxe CMV je výhodnější než preemptivní terapie pro výskyt CMV infekce i přežití štěpů.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Cytomegalovirová infekce a nemoc představuje významnou příčinu morbiditu a mortality nemocných po orgánových transplantacích. Míra rizika vzniku onemocnění závisí na přítomnosti protilátek IgG proti CMV u dárce a příjemce. V případě, kdy má dárce CMV IgG protilátky, a příjemce nikoli, je výskyt závažné CMV nemoci pravděpodobný. V dobách, kdy nebyla k dispozici profylaxe CMV, byly pozorovány u těchto nemocných různé formy CMV nemoci – ezofagitida, gastritida, enteritida, hepatitida, pankreatitida a také závažná forma CMV nemoci – pneumonitida. Ještě před 15 lety byla tato komplikace jednou z nejčastějších příčin úmrtí nemocných v prvním roce po transplantaci ledviny. V té době byl k dispozici hyperimunní imunoglobulin proti cytomegaloviru, ten se uplatňoval spíše v terapii než v profylaxi a výsledky této léčby nebyly uspokojivé. Ganciclovir byl zase dlouhou dobu dostupný jen v parenterální formě, a proto bylo jeho

použití limitováno jen na hospitalizaci, a tudíž po omezenou dobu. Tato profylaxe trvala u rizikových skupin 14–21 dní a nebyla příliš úspěšná. Většina nemocných ve skupině D+/R- během 2.–4. měsíce po transplantaci onemocněla mitigovanou formou CMV infekce, která naštěstí většinou nevedla ke vzniku život ohrožujících komplikací. Existuje ale řada údajů o tom, že perzistující CMV virémie je spojena s omezeným přežíváním štěpů.

Teprve v posledních pěti letech jsou k dispozici perorální formy gancicloviru a později valgancicloviru, které umožňují podávat profylaxi podstatně déle. Řada pracovišť provádí profylaxi CMV infekce v různých schématech s použitím gancicloviru, valgancicloviru, valacicloviru či kombinací těchto preparátů. Délka profylaxe i výběr nemocných, kteří profylaxi obdrží, se liší v jednotlivých centrech. Shoda panuje zatím jen v tom, že CMV séronegativní nemocní, kteří obdrží štěp od CMV séropozitivního dárce, musejí být profylakticky léčeni. Většina center ale používá profylaxi i za situace intenzivní imunosuprese podáváním antithymocytárního globulinu. Údaje z posledních studií svědčí pro minimální délku 100 dní profylaktického podávání gancicloviru nebo valgancicloviru. Existují ale práce, které s úspěchem prodloužily profylaxi na šest i více měsíců. Protože je v řadě prací popisována asociace CMV s rejekcí (Reischig, 2005), může mít tato dlouhodobá profylaxe význam i pro dlouhodobou funkci štěpu.

Tato komentovaná studie je významná ze dvou hledisek. Za prvé, poprvé ukázala, že preemptivní terapie – uvážíme-li i ekonomické náklady spojené s PCR metodou a náklady na léčbu ganciclovirem nebo valganciclovirem – nemá žádné výhody oproti univerzální profylaxi, naopak je při preemptivní terapii vyšší výskyt CMV infekce. Paušální profylaxe rizikových nemocných (D+/P-, vždy při léčbě antilymfocytárními globuliny u CMV pozitivních příjemců nebo dárců) je zřejmě jednodušší metodou. Nežádoucím účinkem této profylaxe je především leukopenie, která je zřídka závažná. Za druhé, tato studie ukázala na dlouhodobé výhody spojené s delším přežíváním štěpů. Otázkou tak nyní není, zda paušální profylaxi použít, či nikoli, ale jak dlouho je třeba nemocné léčit. Výskyt CMV infekce po sto dnech profylaxe je relativně nízký a další zlepšení výsledků prodloužením profylaxe nebude ekonomicky výhodné. Pokud ale prodloužená profylaxe povede k dalšímu prodloužení přežití štěpů, nahradí současné postupy. Tyto otázky ale zodpoví prospektivní studie.

Literatura

Reischig T, Jindra P, Mares J, et al. Valacyclovir for cytomegalovirus prophylaxis reduces the risk of acute renal allograft rejection. *Transplantation* 2005;79:317–324.

Těhotenství po transplantaci ledviny

Kim HW, Seok HJ, Kim TH, Han DJ, Yang WS, Park SK. The experience of pregnancy after renal transplantation: pregnancies even within postoperative 1 year may be tolerable. *Transplantation* 2008;85:1412–1419.

Po úspěšné transplantaci ledviny dochází k normalizaci menstruačního cyklu po 1–20 měsících. Ženy v plodném věku mají po transplantaci asi 2% šanci otěhotnět. Ačkoli existují zprávy o negativním vlivu těhotenství na funkci štěpu, současný konsensus American Society of Transplantation svědčí o tom, že těhotenství nemá vliv na funkci štěpu, pokud je jeho funkce normální. Jedná se ale o riziková těhotenství jak pro matku, tak pro plod. Novorozenci pak častěji přicházejí na svět předčasně a mají více malformací. Častěji bylo rovněž pozorováno úmrtí novorozenců matek po transplantaci ledviny. Předchozí studie dávaly do souvis-

losti interval mezi graviditou a transplantací a hodnotu sérového kreatininu v době početí do přímé souvislosti s dlouhodobou funkcí štěpů a úspěšným donošením zdravého dítěte. Těhotenství matek se stabilní a normální funkcí štěpu po prvním roce po transplantaci ledviny je tak považováno za bezpečné. Cílem této retrospektivní studie bylo ozřejmit vliv specifických faktorů na výsledky gravidity a funkce transplantované ledviny.

V letech 1991–2005 podstoupilo transplantaci ledviny 475 žen ve fertilním věku. Celkem pak otěhotnělo 48 žen. Jako kontrolní skupina byla použita skupina 187 žen, které po transplantaci ledviny nebyly gravidní. Celkem autoři pozorovali 74 gravidit u 48 žen, dvakrát se jednalo o dvojčata. 12 gravidit u 10 žen bylo ukončeno potratem z nemedicinských důvodů. Osm nemocných spontánně potratilo (jedna dvakrát), tři ženy měly předčasný porod a jednou se jednalo o extrauterinní graviditu. Sedmáct žen bylo gravidních dvakrát, jedna žena byla gravidní třikrát, jedna čtyřikrát a jedna pětkrát. Průměrný věk, kdy došlo ke graviditě byl 31,6 roku a medián intervalu po transplantaci byl 25 měsíců. Jedenáct žen bylo gravidních během prvního roku po transplantaci ledviny a těm se nakonec narodilo sedm živých dětí. Z gravidit, které vedly k porodu živého dítěte, bylo zaznamenáno 22 (45 %) předčasných porodů. Průměrné trvání gravidit do porodu bylo 37 týdnů. Císařským řezem bylo ukončeno 19 (39 %) gravidit. Před tím, než otěhotnělo, mělo 49 % žen hypertenzi. Preeklampsie byla pozorována u devíti ze 14 nemocných s hypertenzí. Průměrná váha novorozenců byla 2 631 g a 27 % novorozenců mělo váhu nižší než 2 500 g. Jeden novorozenec vážící 936 g zemřel pro nitrolební krvácení. Tracheo-efageální atrezie a spina bifida se vyskytly u dalšího novorozence, u jehož matky byl podáván mykofenolát mofetil v průběhu prvních osmi týdnů. Ženy, které úspěšně donosily dítě, byly mladší. Žádné další rizikové faktory pro neúspěšnou graviditu pozorovány nebyly (typ imunosuprese, trvání dialýzy, interval mezi otěhotněním a transplantací, hodnota sérového kreatininu v době otěhotnění). Logistická regrese ukázala, že mladší věk v době transplantace a mladší věk v době otěhotnění byly spojeny s úspěšným těhotenstvím.

Většina nemocných byla po transplantaci od žijícího přibuzného dárce ledviny (57 %) a žijícího nepřibuzného dárce ledviny (13 %), 94 % těhotenství bylo po první transplantaci ledviny. Imunosuprese sestávala u většiny nemocných z cyklosporinu A, azathioprinu a kortikoidů (74 %), tacrolimus, azathioprin a kortikoidy byly použity u 4 % gravidit, 1 % nemocných bylo léčeno tacrolimem, mykofenolát mofetilem a steroidy, zbytek tvořila duální léčba jednoho z inhibitorů kalcineurinu s azathioprinem nebo s kortikoidy. U většiny nemocných byla hodnota Scr v době početí < 1,5 mg/dl (u 92 % nemocných). U všech nemocných, které porodily živé dítě, byla hodnota sérového kreatininu v průběhu gravidity prakticky stabilní, po porodu se mírně zhoršila, ale za rok po porodu odpovídala opět výchozím hodnotám.

V porovnání s kontrolní skupinou nebyly pozorovány žádné rozdíly ve výskytu rejekčních epizod ani v přežití štěpů. Patnáctileté přežití štěpů bylo ve skupině gravidit 67,3 % a v kontrolní skupině 58,1 %, rozdíl ale nebyl statisticky významný.

Autoři uzavírají, že těhotenství nemá žádné velké nežádoucí účinky na dlouhodobý osud transplantované ledviny nebo její funkci. Otěhotnění během prvního roku po transplantaci nebylo spojeno s horšími výsledky. Větší pravděpodobnost narození živého dítěte je u žen, které podstoupily transplantaci ledviny a otěhotněly v mladším věku.

■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Těhotenství po transplantaci ledviny není možno považovat za chorobný stav. I když ošetřující lékaři upozorňují ženy ve fertilním věku na rizikovost gravidity, existuje skupina žen, u nichž je gravidita možná a není spojena se zvýšeným rizikem komplikací. Těhotenství po transplantaci ledviny není kontraindikováno, je-li funkce štěpu dobrá a stabilní a pokud žena otěhotní po prvním roce po transplantaci. Tato komentovaná práce dokonce přináší nepřímé důkazy (vzhledem k retrospektivitě studie) o tom, že je gravidita úspěšná i během prvního roku po transplantaci. Kasuistické případy pak svědčí i o úspěšné graviditě, kdy k otěhotnění došlo tři měsíce před transplantací a žena o svém stavu nevěděla (Kenny, 2007). Více než 95 % těchto těhotných žen dospěje k úspěšnému porodu. Výskyt komplikací u matky i plodu závisí na úrovni renální funkce a přítomnosti hypertenze před otěhotněním. Podle současných poznatků nemá těhotenství (ani opakované) samo o sobě negativní vliv na dlouhodobé přežívání štěpu. Za komplikace se považují: zhoršení či ztráta funkce štěpu z imunitních i neimunitních příčin, hypertenze a proteinurie, preeklampsie, infekce a samovolné potraty. Při horší renální funkci se výskyt komplikací zvyšuje z 30 na 80 % a také významně klesá pravděpodobnost ukončení těhotenství porodem živého dítěte v termínu. Z hlediska plodu je nejvýznamnějším rizikem dysfunkce štěpu matky a její imunosupresivní a antihypertenzní terapie. Proto je zcela zásadní, aby k otěhotnění došlo plánovaně s tím, že medikace, která je neslučitelná s graviditou (mykofenolát mofetil, sirolimus, inhibitory ACE, statiny), byla včas vyměněna za preparáty, které je možno v graviditě užívat (Bürgelová et al., 2008). V současné době, kdy je většina nemocných léčena výše uvedenými preparáty, jde o významný problém. Pokud existuje imunologické riziko rejekce po změně medikace z MMF na azathioprin, nemocná má proteinurii s hypertenzí, gravidita není vhodná. Je jistě zásadní, aby tyto pacientky sledoval gynekolog znalý problematiky transplantací, a to není možné jinak než ve zdravotnických zařízeních při transplantčních centrech. Narození zdravého potomka nemocné po transplantaci ledviny (nebo jiného orgánu) je jistě událostí pro celý tým. V IKEM jsme zaznamenali již přes 60 těhotenství a 24 živě narozených dětí (Horčíčková et al., 1999), v poslední době ale vzhledem k výše popsané medikaci nejsou nechtěná otěhotnění vlastně možná, a proto v případech, kdy žena chce otěhotnět, je nutné graviditu plánovat.

Literatura

- Bürgelová M, Cindr J, Pařízek A. Těhotenství po transplantaci ledviny. In: Viklický O, Janoušek L, Baláš P. Transplantace ledviny v klinické praxi. Praha: Grada, 2008.
Horčíčková M, Reneltová I, Šimová M, et al. Těhotenství po transplantaci ledviny. Vnitřní Lék 1999;45:224–227.
Kenny LC, Baker PN, Venning M, Parrott N. Successful renal transplant during the first trimester of pregnancy. Transpl Int 2007;20:390–391.

Zlepšení funkce tzv. myelomové ledviny pomocí plazmaferézy

Leung N, Gertz MA, Zeldenrust SR, et al. Improvement of cast nephropathy with plasma exchange depends on the diagnosis and on reduction of serum free light chains. Kidney Int 2008;73:1282–1288.

Renální selhání se vyskytuje u 18–56 % nemocných postižených mnohočetným myelomem. Pokud se jej nepodaří zvrátit a nemocný zůstane trvale závislý na dialýze, významným způsobem mu zkrátí jeho celkové přežívání. Příčin vedoucích u pacientů s mnohočetným myelomem k renálnímu selhání může být celá

řada. Nejčastější z nich je tzv. myelomová ledvina (cast nephropathy), která je diagnostikována asi u 30 % nemocných. Mezi další příčiny může patřit amyloidóza typu AL (light chains) (5–11 % případů), LCDD (light-chain deposition disease) či její varianta s ukládáním těžkých řetězců. Často se na akutním renálním selhání u nemocných s mnohočetným myelomem podílí i akutní tubulární nekróza, ne zřídka zapříčiněná toxicitou podávaných léků (nesteroidní antiflogistika, antibiotika) a radiokонтрастní látky. Mezi spíše vzácné renální komplikace mnohočetného myelomu patří kryoglobulinemická nefritida, různé formy proliferativních nefropatií a poškození z důvodu ukládání krystalů, především kalcia. Běžně nacházíme kombinaci těchto lézí. Léčba myelomové ledviny zahrnuje především léčbu základního onemocnění, tedy mnohočetného myelomu. Současně je nezbytné dbát na adekvátní hydrataci a alkalizaci nemocného. Výsledky studií s plazmaferézou nejsou jednoznačné a řada z nich obsahuje jen malé počty nemocných.

Tato retrospektivní studie byla provedena v průběhu let 2002–2006 u 40 pacientů z Mayo Clinic s prokázaným mnohočetným myelomem. Sledovala se koncentrace volných lehkých řetězců (FLC), imunoelktroforéza krve a moči. Renální biopsii podstoupilo 28 nemocných a bylo provedeno jak barvení kongo červení k vyloučení amyloidózy typu AL, tak elektronová mikroskopie. Plazmaferézy byly prováděny denně celkem pětikrát, a pokud byl zaznamenán pokles FLC, pokračovalo se v nich do doby, dokud absolutní koncentrace FLC neklesla pod 2 g/l. Pokud po pěti plazmaferézách nedošlo k poklesu koncentrace FLC, byla léčba plazmaferézou ukončena. Odstraněná plazma byla substituována 5% albuminem, mražená plazma se používala jen za situace, kdy se plánoval invazivní výkon či u nemocných s krvácivými komplikacemi. Mnohočetný myelom byl definován jako přítomnost lytických změn v kostní dřeni s plazmocytózou > 10%. Za renální selhání byl považován vzestup sérového kreatininu > 2 mg/dl (cca 176 μmol/l) či jeho vzestup o ≥ 50 % nad bazální hodnotu. Léky ovlivňující renální funkci (jako NSA) byly vyloučeny či významně sníženy. Zlepšení renální funkce bylo definováno jako pokles sérového kreatininu o více než 50 % oproti nejvyšším hodnotám, či odpojení od dialýzy trvající déle než 180 dní.

Mnohočetný myelom byl nově diagnostikován u 67 % nemocných, medián věku byl 67 let a 60 % tvořili muži. Ve 44 % byla zaznamenána monoklonální gamapatie s pozitivitou FLC-κ, ve zbylých 55 % to byly FLC-λ. Koncentrace FLC oscilovala mezi 33 000–80 000 mg/l. Nejvyšší koncentrace FLC byla překvapivě zaznamenána u nemocného s LCDD, a ne u myelomové ledviny. Medián proteinurie byl 3,1 g/den a množství M-komponenty v moči 1,7 g/den. Hodnoty sérového kreatininu byly v rozmezí 176 až 890 μmol/l, medián byl 422 μmol/l. Průměrná hodnota eGF byla 11 ml/min (tedy 0,18 ml/s). V době stanovení diagnózy bylo 22 % nemocných dialyzováno, nicméně u některých byla dialýza nutná až během léčby. Z 28 nemocných podstoupivších renální biopsii byla myelomová ledvina diagnostikována u 18 (64,3 %), u pěti nemocných se objevily tubulointersticiální změny. Ve zbylých případech šlo dvakrát o kombinaci myelomové ledviny a LCDD, ve třech případech o akutní tubulární nekrózu, ve třech případech o „čistou“ LCDD a v jednom případě o amyloidózu typu AL a myelomovou ledvinu. Amyloidóza typu AL byla stanovena ještě u dalších dvou nemocných, kde byla provedena biopsie jiného orgánu. Žádný z parametrů, jako koncentrace FLC a M-proteinu v krvi či moči, nebyla prediktivním faktorem pro vznik myelomové ledviny. Absolutní koncentrace FLC byly u nemocných s myelomovou ledvinou spíše nižší v porovnání

s koncentracemi u nemocných s jinou nefropatií (466,5 vs. 711 mg/dl, $p = 0,40$).

Z celkového počtu 40 nemocných, kteří byli léčeni plazmaferézou, došlo ke zlepšení renální funkce u 18 z nich (45 %; responderů), které splňovalo kritéria „renální odpovědi“. Navození renální odpovědi nebylo závislé na věku, pohlaví ani na vstupních hodnotách sérového kreatininu. Medián sérového kreatininu u responderů byl vstupně 264 μmol/l, po skončení léčby pak 123,2 μmol/l. Medián doby do dosažení renální odpovědi byl 61 dní. U non-responderů byl medián konečného sérového kreatininu 387,2 μmol/l a polovina z nich zůstala závislá na dialyzační léčbě. K redukci FLC o > 50 % došlo u 11 ze 14 nemocných ze skupiny responderů, zatímco ve skupině non-responderů to bylo jen u 6 ze 14 pacientů ($p = 0,05$). Efekt snížení koncentrace FLC na renální odpověď byl největší ve skupině nemocných s histologicky prokázanou myelomovou ledvinou. Zde byl zaznamenán signifikantní rozdíl mezi skupinou, u které po plazmaferéze došlo k redukci koncentrace FLC o > 50 % oproti těm, kde byla redukce FLC < 50 % ($p = 0,005$). Takto významný rozdíl v renální odpovědi nebyl zaznamenán u žádné jiné histologické skupiny ani u nemocných, kteří nepodstoupili renální biopsii. Průměrný počet prováděných plazmaferéz byl 6. O něco větší počet byl prováděn u nemocných s prokázanou myelomovou ledvinou v porovnání s jinými diagnózami potvrzenými renální biopsií (7,5 vs. 5,5, $p = 0,01$). U nemocných bez renální biopsie byl průměrný počet plazmaferéz 6,5. To, zda se nemocný zařadil mezi respondery či non-respondery, nezáviselo na celkovém počtu provedených plazmaferéz, a tento počet také neovlivňoval celkové koncentrace FLC po léčbě plazmaferézou. Renální odpověď byla do značné míry ovlivněna i komorbiditami nemocných a jejich léčbou. Negativně se na návratu renální funkce podílela předcházející léčba NSA, bisfosfonáty či radiokонтрастní vyšetření, a to i přesto, že tyto nemocní dosáhli po léčbě redukce FLC o > 50 % oproti vstupním hodnotám. Současně s léčbou plazmaferézou bylo 85 % nemocných léčeno i chemoterapií. Renální odpověď významným způsobem ovlivnila celkovou mortalitu nemocných. Medián přežívání u responderů byl 31,8 měsíce, zatímco u non-responderů jen 11 měsíců ($p = 0,03$).

Závěrem lze tedy konstatovat, že provádění plazmaferézy u nemocných s histologicky prokázanou myelomovou ledvinou je smysluplným doplňkem léčby, který zlepšuje nejen renální, ale i celkové přežívání nemocných s mnohočetným myelomem.

■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Téma prospěšnosti plazmaferézy u nemocných s mnohočetným myelomem bylo zkoumáno ve dvou menších randomizovaných studiích, jejichž výsledky byly pozitivní (Johnson, 1990; Zuchelli, 1988). Naopak jedna z posledních randomizovaných studií z roku 2005 zahrnovala větší počet nemocných s mnohočetným myelomem a akutním renálním selháním, celkem 97 (Clark, 2005). Nemocní podstupovali kromě standardní chemoterapie také léčbu plazmaferézou. Tato studie ale neprokázala pozitivní efekt plazmaferézy ani na renální, ani na celkové přežívání. Jak lze vysvětlit, že komentovaná studie prokázala lepší renální i celkové přežívání nemocných? Vysvětlení je možné hledat v tom, že autoři mezi sebou porovnávali jednotlivé malé podskupiny podle renální diagnózy a koncentrace FLC a výsledky mohly být zkresleny chybou malých čísel a záměrným dělením do určitých podskupin. Proto také došli k některým závěrům, které se zdají být překvapivé, a sice, že zlepšení renální funkce nebylo závislé na celkovém snížení koncentrace FLC, ale pouze na vstupní diagnó-

ze. Terapie plazmaferézou v úvodu onemocnění nemá mít přece jiný účinek, než snížit koncentraci FLC, a tím zabránit jejich precipitaci v tubulech! Z dlouhodobého hlediska je pro redukci koncentrace FLC rozhodující podávání chemoterapie, která utlumí jeho produkci. A tento fakt autoři komentované studie ve svých závěrech příliš nezohlednili. Navíc samotná plazmaferéza bez současného podávání chemoterapie má jen omezený a krátkodobý účinek, jelikož je prokázáno, že je schopna odstranit jen asi 10–15 % FLC, které se vyskytují v organismu. Vzhledem k malé molekulové hmotnosti FLC se tyto ve stejné koncentraci vyskytují jak v intracelulárním, tak extracelulárním prostoru a jen asi 15–20 % je přítomno v krvi (Clark, 2008). Jelikož Leung a spol. podávali u svých nemocných 12 různých typů chemoterapie s pravděpodobně rozdílným účinkem na redukci koncentrace FLC, je otázkou, co ovlivnilo renální přežívání více – chemoterapie, či plazmaferéza?

Doporučení Americké asociace pro očišťovací metody byla na základě studie Clarka z roku 2005 přehodnocena a zařadila provádění plazmaferézy u mnohočetného myelomu s akutním renálním selháním z kategorie II (akceptováno jako podpůrná a adjuvantní metoda léčby) do kategorie III (evidence pro benefit z provádění plazmaferézy u mnohočetného myelomu je insuficientní k tomu, aby byla doporučena jako účinná a prospěšná). V zrcadle komentované studie je otázkou, zda tato doporučení nepřehodnotit, či alespoň nezorganizovat početnější, randomizované studie, kde by byl brán zřetel nejen na koncentraci FLC, ale také na přesnou renální příčinu akutního selhání ledvin.

Jednoznačným pozitivem této studie je fakt, že větší část nemocných měla stanovenou přesnou renální diagnózu pomocí renální biopsie. Typ renálního poškození, přítomnost chronických změn a poškození tubulointersticia hraje nepochybnou roli v reverzibilitě renálního selhání. Ukazuje to také na fakt, že tam, kde dominuje glomerulární onemocnění (amyloidóza typu AL, LCDD) je možnost návratu renální funkce pomocí plazmaferézy snížena v porovnání se situací, kde dominují změny tubulární.

Literatura

Clark WF, Garg AX. Plasma exchange for myeloma kidney: cast(s) away? *Kidney Int* 2008;73:1211–1213.

Clark WF, Stewart AK, Rock GA, et al. Plasma exchange when myeloma presents as acute renal failure: a randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 2005;143:776–784.

Johnson WJ, Kyle RA, Pineda AA, et al. Treatment of renal failure associated with multiple myeloma. Plasmapheresis, hemodialysis and chemotherapy. *Arch Intern Med* 1990;150:863–869.

Zuchelli P, Pasquali S, Cagnoli L, et al. Controlled plasma exchange trial in acute renal failure due to multiple myeloma. *Kidney Int* 1988;33:1175–1180.

Nízký krevní tlak a riziko rekurence cévní mozkové příhody: studie PROGRESS

Ninomiya T, Peckovic V, Gallagher M, et al.; for the PROGRESS Collaborative Group. Lower blood pressure and risk of recurrent stroke in patients with chronic kidney disease: PROGRESS trial. *Kidney Int* 2008;73:963–970.

Počet nemocných s chronickým onemocněním ledvin (CKD) celosvětově roste a v zemích západní Evropy a Spojených státech amerických se do budoucna odhaduje prevalence CKD kolem 10–15 % veškeré populace. Samotné chronické onemocnění ledvin je rizikovým faktorem kardiovaskulární mortality, včetně výskytu cévních mozkových příhod (CMP). Je navíc nepochybné, že krevní tlak (TK) významnou měrou ovlivňuje výskyt kardiovaskulárních onemocnění a mortalitu na ně. U rizikových

skupin jedinců je jakékoli snížení krevního tlaku spojeno s omezením rizika úmrtí z kardiovaskulárních příčin. Některé předcházející práce poukazovaly na to, že přílišné snížení tlaku krve (sTK < 120 mm Hg) může být oproti tlaku vyššímu spojeno s vyšším výskytem cévních mozkových příhod (Weiner, 2007; Kovesdy, 2006).

Studie PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) je rozsáhlá, placebem kontrolovaná studie posuzující vliv nižších hodnot tlaku krve (při léčbě inhibitory ACE) na riziko rekurence cévních mozkových příhod u nemocných s chronickým onemocněním ledvin.

Do studie bylo zahrnuto celkem 6 105 nemocných, kteří měli v posledních pěti letech anamnestický údaj o prodělaném cerebrovaskulárním onemocnění. Jakékoli hodnoty tlaku krve nebyly vyřazovacím kritériem pro vstup do studie. U vhodných kandidátů do studie byla zahájena léčba perindoprilem. Pokud ji nemocní v průběhu čtyř týdnů tolerovali, byli posléze randomizováni do dvou větví: aktivní léčby (perindopril v dávce 4 mg/den s možností přidat indapamid 2,5 mg/den), či placebo. Kombinovanou léčbu mělo nakonec 58 % pacientů, ostatní dostávali jen monoterapii perindoprilem. Nemocní s CKD ≥ 3 (glomerulární filtrace (GF) < 1,0 ml/s) tvořili samostatnou podskupinu ve studii. Nemocní byli po vstupním vyšetření a randomizaci sledováni v intervalech 1, 3, 6, 9 a 12 měsíců a poté po půl roce.

Primárním cílem studie bylo sledování výskytu cévní mozkové příhody, která byla definována jako neurologický deficit trvající déle než 24 hodin, a ty byly dále děleny na ischemické a hemoragické cévní mozkové příhody. Ve studii bylo nakonec hodnoceno 6 071 nemocných, u kterých byla dostupná data o renální funkci, a z nich 724 vyvinulo během 3,9letého sledování recidivu cévní mozkové příhody. Kritéria CKD > 3 splňovalo 1 757 nemocných (28,9 %) a z nich se u 264 objevila cévní mozková příhoda. Většina nemocných (96,5 %) měla renální funkci na úrovni CKD 3, zbytek pak CKD 4. stupně. Skupina s CKD ≥ 3. stupně se v řadě parametrů lišila od skupiny jako celku. Tito nemocní byli starší, převažovaly ženy, pacienti měli nižší BMI a vyšší sTK (149 vs. 147 mm Hg) (vše s $p < 0,001$). Naopak dTK (84 vs. 86 mm Hg) byl u skupiny s CKD nižší v porovnání s celkem, u těchto pacientů se vyskytoval méně často diabetes a méně často kouřili.

Podávání perindoprilu vedlo ke snížení rizika rekurence cévní mozkové příhody jak u nemocných s CKD, tak u ostatních pacientů. Riziko bylo sníženo v průměru o 30 % v obou skupinách nezávisle na vstupním sTK. Dokonce u skupiny s CKD a sTK < 140 mm Hg byla zaznamenána signifikantní redukce výskytu CMP (HR 0,65, IS 0,42–1,0; $p = 0,05$) i přesto, že některé studie před přílišným poklesem krevního tlaku varovaly pro možnost zvýšení rizika této komplikace. Stejný trend k poklesu rizika výskytu cévních mozkových příhod byl zaznamenán i u dTK, a to bez ohledu na jeho iniciační výši. Nebyl zaznamenán rozdíl ve výskytu ischemických a hemoragických cévních mozkových příhod mezi skupinami s CKD a bez něj a překvapivě ani mezi podskupinami s různými hodnotami krevního tlaku. Podávání léčby nemělo rozdílný dopad na celkovou kardiovaskulární mortalitu ani u nemocných s CKD, ani u pacientů bez renálního poškození.

Tato studie ukázala, že podávání perindoprilu snižuje výskyt rekurence cévních mozkových příhod i u nemocných s CKD, a to nezávisle na hodnotách krevního tlaku. Nebyl tedy potvrzen postulát z jiných prací, že riziko výskytu cévních mozkových příhod má tvar křivky „J“ a že u nemocných s TK < 120/80 mm Hg je riziko větší než u nemocných z hodnotami sTK mezi 120–160 mm Hg. Nálezy v této studii ukazují, že i u nemocných s CKD a po cévní

mozkové příhody je možné snižovat krevní tlak na hodnoty doporučené pro pacienty s chronickými nefropatiemi (<130/85, resp. 120/75 mm Hg u diabetu), aniž bychom je ohrozili zvýšením rizika rekurence cévní mozkové příhody.

■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Závěry této studie jsou pro současnou praxi velmi příznivé a ukazují, že i u starších nemocných s anamnézou cévní mozkové příhody a současně sníženou renální funkcí není nutné obávat se větší redukce krevního tlaku, což je velmi pozitivní pro další vývoj jejich nefropatie a případně i pro pokles proteinurie. Navíc se ukázalo, že u nemocných, kde se podařilo snížit sTK ze 140 na ≤ 126 mm Hg došlo k 35% redukci rizika rekurence cévních mozkových příhod. Tato data jsou v souladu s výsledky studií u obecné populace, kde každé zvýšení krevního tlaku o 20/10 mm Hg nad hranici 115/75 mm Hg zvyšuje dvojnásobně riziko vzniku CMP (MacMahon, 1990). I když výše zmiňované studie Weinera a Kovesdyho prokázala opak (tedy zvýšené riziko CMP u příliš nízkých TK), jsou i další, které podpořily výsledek studie PROGRESS. V těchto studiích se riziko CMP s klesajícím tlakem nezvyšovalo, ale byla zaznamenána zvýšená incidence koronárních příhod (Messerli, 2006; Berl, 2005). Výskyt incidence těchto komplikací nebylo možné ve studii PROGRESS přesně určit, jelikož jich bylo velmi málo a jejich sledování nebylo cílem studie. Jedním z vysvětlení pro zvýšenou incidenci koronárních příhod může být nikoli vlastní snížení krevního tlaku jako takové, ale nízký tlak může mít příčinu v celkově neuspokojivém stavu těchto pacientů z důvodu těžké aterosklerózy koronárního řečiště. V těchto případech je nízký tlak krve asociován se závažnou srdeční dysfunkcí a selháváním funkce levé komory, což nepochybně vede ke zvýšení kardiovaskulární mortality. Podobně dopadla i metaanalýza provedená u nemocných starších než 80 let, která sledovala vliv antihypertenzní léčby na výskyt CMP a celkovou kardiovaskulární mortalitu (Gueyffier, 1999). Výsledky studie HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial) ale naopak ukázaly, že snižování krevního tlaku u nemocných starších než 80 let vede nejen k poklesu incidence CMP, ale i dalších kardiovaskulárních příhod včetně akutního infarktu myokardu. Cílové hodnoty TK zde ale byly stanoveny výrazně výše, než u mladší populace, a sice sTK < 150 mm Hg a dTK < 80 mm Hg (Beckett, 2008).

I když komentovaná studie zahrnovala velké množství nemocných, má celou řadu limitací. Jednou z nich je fakt, že snížení rizika CMP bylo posuzováno u nemocných, kteří měli již anamnézu prodělané cévní mozkové příhody, a tedy měli podstatně větší pravděpodobnost recidivy. Není tedy jisté, zda by se snižování krevního tlaku projevilo pozitivně i u populace nemocných, kteří mají CKD, ale zatím neprodělali cévní mozkovou příhodu. Lze předpokládat, že ano, jak naznačují i některé další studie (Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration, 2003). Další určitou slabinou studie je fakt, že nemocných se závažnější CKD (GF < 0,5 ml/s, tedy CKD stadia 4) bylo ve studii jen velmi málo, ostatní měli GF vyšší. Není tedy příliš zřejmé, jak by se uplatňovalo výraznější snížení GF na riziko recidivy CMP. Navíc hodnoty kreatininu byly měřeny lokálně dle zvyklostí jednotlivých laboratoří a GF kalkulována dle Cockcrofta-Gaulta, nelze tedy předpokládat přílišnou přesnost těchto sledovaných parametrů. V neposlední řadě by bylo pro výsledky studie velmi vhodné, kdyby byl posuzován také účinek snižování TK na hodnoty proteinurie či mikroalbuminurie. Je totiž z řady studií

prokázáno, že proteinurie, resp. mikroalbuminurie, jsou nezávislým rizikovým faktorem kardiovaskulární mortality, a tak lze předpokládat, že pokles rizika rekurence CMP mohl být do určité míry daný i snížením rizika plynoucího s poklesu těchto parametrů – proteinurie a mikroalbuminurie (studie HOPE, LIFE, RENAAL, IDNT, AASK).

Literatura

- Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358:1887–1898.
- Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, et al. Impact of achieved blood pressure on cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:2170–2179.
- Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomized trials. *Lancet* 2003;362:1527–1535.
- Gueyffier F, Bulpitt C, Boissel JP, et al. Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet* 1999;353: 793–796.
- Kovesdy CP, Trivedi BK, Kalantar-Zadeh K, et al. Association of low blood pressure with increased mortality in patients with moderate to severe chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:1257–1262.
- MacMahon S, Peto R, Cutler J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for regression dilution bias. *Lancet* 1990;335:765–774.
- Messerli FH, Mancia G, Conti CR, et al. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann Intern Med* 2006; 144:884–893.
- Weiner DE, Tighiouart H, Levey AS, et al. Lower systolic blood pressure is associated with stroke in stages 3–4 chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007;18: 960–966.

Porucha glykosylace IgA se vyskytuje i u příbuzných pacientů s familiární i sporadickou IgA nefropatií

Gharavi A, Moldoveanu Z, Wyatt RJ, et al. Aberrant IgA1 glycosylation is inherited in familial and sporadic IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19:1008–1014.

IgA nefropatie se sice nejčastěji vyskytuje jako sporadické onemocnění, familiární výskyt IgA nefropatie s autosomální dědičností s neúplnou penetrancí byl ale také opakovaně pozorován. U pacientů s IgA nefropatií byla popsána porucha glykosylace IgA1. Zatímco u zdravých osob jsou O glykosidicky vázané glykany v oblasti ohybu molekuly IgA1 tvořeny N-acetylglaktosaminem s β 1,3 vázanou galaktózou (oba tyto cukerné zbytky mohou být sialylovány, u pacientů s IgA nefropatií není část molekul IgA terminálně galaktosylována. Cirkulující molekuly IgA1 s chybějící terminální galaktózou (Gd-IgA1) reagují s přirozenými protilátkami proti N-acetylglaktosaminu a imunitní komplexy obsahující Gd-IgA1 se zvýšeně ukládají v glomerulárním mesangiu. Moldoveanu a spol. (2007) nedávno prokázali pomocí testu ELISA s využitím lektinu z *Helix aspersa*, který reaguje s Gd-IgA1, že 76 % pacientů s IgA nefropatií má významně zvýšené koncentrace Gd-IgA1. V komentované studii se autoři zaměřili na studium koncentrace Gd-IgA1 u příbuzných nemocných s IgA nefropatií, s cílem zjistit, zda se porucha glykosylace IgA1 dědí, nebo zda ji pacienti získávají během života.

V komentované práci autoři vyšetřili koncentrace Gd-IgA1 ve dvou velkých rodinách s familiární IgA nefropatií (z Alabamy a Kentucky) u celkem pěti pacientů s biopsicky potvrzenou IgA nefropatií a jejich 64 příbuzných a dále u 84 pacientů se sporadickou IgA nefropatií a jejich 202 příbuzných a u 141 zdravých kontrol. Věkově se od sebe jednotlivé skupiny nelišily a více než 90 % pacientů byli běloši.

Koncentrace Gd-IgA1 měly u zdravých kontrol normální distribuci. Všechny pět pacientů s familiární IgA nefropatií mělo koncentrace Gd-IgA1 nad 95% percentilem zdravých kontrol. Příbuzní pacientů s familiární IgA nefropatií měli ve srovnání s kontrolami a nepříbuznými (příženěnými či přivdanými) členy rodiny také významně vyšší koncentrace Gd-IgA1. Koncentrace Gd-IgA1, ale nikoli koncentrace celkového IgA, segregovaly v rodinách s rizikem IgA nefropatie. Rozdíly v koncentracích celkového IgA mezi pacienty s familiární IgA nefropatií, jejich příbuznými a zdravými kontrolami nebyly (v souladu s popsanou nízkou senzitivitou koncentrace celkového IgA jako screeningového testu pro IgA nefropatii – Moldoveanu et al., 2007) statisticky významné.

Také pacienti se sporadickou IgA nefropatií měly koncentrace Gd-IgA1 významně vyšší než zdravé kontroly, 78 % pacientů se sporadickou IgA nefropatií mělo koncentrace Gd-IgA1 vyšší než 95% percentil zdravých kontrol. Pacienti se sporadickou IgA nefropatií s vysokými a nízkými koncentracemi Gd-IgA1 se nelišili věkem, krevním tlakem, proteinurií, hematurií, ani glomerulární filtrací. Podobně jako u familiární IgA nefropatie byly koncentrace Gd-IgA1 u pokrevních příbuzných pacientů s IgA nefropatií významně vyšší než u zdravých kontrol, 25 % pokrevních příbuzných překročilo 95% percentil kontrolních osob. Zastoupení osob s vysokými koncentracemi Gd-IgA1 bylo vyšší u příbuzných prvního stupně (28 %) než u příbuzných druhého stupně (17 %). I když by normální koncentrace Gd-IgA1 u 22 % pacientů s IgA nefropatií mohly být způsobeny i kolísáním koncentrace Gd-IgA1 v čase (intraindividuální variabilitou), pravděpodobnější je (dle autorů), že koncentrace Gd-IgA1 segregují pacienty s IgA nefropatií do dvou odlišných subpopulací (s vysokými a nízkými koncentracemi Gd-IgA1). Celkem 33 % příbuzných pacientů s vysokými koncentracemi Gd-IgA1 mělo také vysoké koncentrace Gd-IgA1, zatímco mezi příbuznými pacientů s normálními koncentracemi Gd-IgA1 se vysoké koncentrace Gd-IgA1 vyskytly pouze v 10 %.

Na základě dostupných dat autoři ukázali, že dědivost závisí pouze na přítomnosti IgA nefropatie a koncentracích celkového IgA. Dědivost byla vysoká v rodinách pacientů s vysokými koncentracemi Gd-IgA1, naproti tomu nebyla statisticky významná v rodinách pacientů s koncentrací Gd-IgA1 < 95% percentilem zdravých kontrol. Segregační analýza Gd-IgA1 vyloučila modely založené čistě na zevních vlivech, sporadický výskyt i čistě mendelovskou dědičnost. Nakonec byl jako nejpravděpodobnější vyhodnocen model hlavního dominantního genu s přídatnou polygenní komponentou, méně pravděpodobnou (ale ne zcela vyloučenou) variantou je polygenní model s vlivy zevního prostředí.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Autoři již v předchozí práci (Moldoveanu et al., 2007) prokázali těsnou asociaci mezi koncentracemi Gd-IgA1 a IgA nefropatií. Současná práce zejména přispěla k odpovědi na otázku, zda jsou zvýšené koncentrace Gd-IgA1 v příčinné souvislosti se vznikem IgA nefropatie (jak ukazují prezentované výsledky), nebo zda jsou spíše jejím důsledkem. Koncentrace Gd-IgA1 mají pro diagnózu IgA nefropatie při srovnatelné specifitě (90 %) podstatně větší senzitivitu (76 % vs. 33 %) než koncentrace celkového IgA.

Porucha O-glykosylace v ohybové oblasti molekuly IgA1, přítomnost aberrantně glykosylovaného IgA v imunitních komplexech a jeho depozice v glomerulárním mesangiu, byla v minulosti popsána v různých kohortách pacientů s IgA nefropatií (např. Tomana et al., 1999, Allen et al., 2001). Porucha glykosylace, kterou lze nyní klinicky dostupně identifikovat pomocí autory zavedeného testu

ELISA s *Helix aspersa* (Moldoveanu et al., 2007) měřícího koncentrace Gd-IgA1 v krvi, je zřejmě dědičným faktorem disponujícím ke vzniku IgA nefropatie. Vzhledem k tomu, že většina příbuzných pacientů s IgA nefropatií s vysokými koncentracemi Gd-IgA1 neměla IgA nefropatii, je zřejmé, že porucha glykosylace IgA není zřejmě sama o sobě dostačujícím důvodem vzniku onemocnění, na jehož vývoji se pravděpodobně podílejí další genetické vlivy i vlivy zevního prostředí. Faktorem důležitým pro vznik onemocnění a depozici nefritogenních imunokomplexů v glomerulárním mesangiu může být např. poměr mezi antigenem (Gd-IgA1) a antiglykanovými protilátkami (přírozeně se vyskytujícími protilátkami proti N-acetylgalaktosaminu – Mestecky et al., 2008). Další možnou variantou je kombinace vrozeného defektu glykosylace IgA se somatickými mutacemi genu, které se na glykosylaci IgA podílejí.

Nevýhodou komentované studie je její průřezový charakter. Teprve dlouhodobé sledování kohort osob s vysokými koncentracemi Gd-IgA1 ukáže, zda jsou vysoké koncentrace Gd-IgA1 významným rizikovým faktorem vývoje IgA nefropatie. Vyšetření Gd-IgA1 také může pomoci k identifikaci osob se sklonem k IgA nefropatii v genetických studiích rodin s familiární IgA nefropatií s cílem identifikovat geny primárně zodpovědné za toto onemocnění (Beerman et al., 2007). Pochopení patogenese familiární IgA nefropatie by pochopitelně mělo zásadní význam i pro porozumění mechanismům vzniku a progresu sporadické IgA nefropatie. Velmi zajímavým pozorováním je identifikace podskupiny nemocných s IgA nefropatií, kteří mají koncentrace Gd-IgA1 nízké a u nichž zřejmě onemocnění nesouvisí s poruchou glykosylace IgA1. Ukazuje se, že IgA nefropatie bude velmi pravděpodobně představovat klinicko-laboratorní syndrom rozpadající se do (zřejmě několika) etiopatogenetických skupin, které mohou mít i odlišný klinický průběh (včetně prognózy a odpovědi na terapii). I když tedy komentovaná studie přinesla možná více otázek než odpovědí, dává naději na brzkou možnost neinvazivní identifikace pacientů v riziku IgA nefropatie a v delším horizontu i zásadní pokrok v poznání etiopatogeneze a event. i účinné terapie této nejčastější glomerulonefritidy.

Literatura

- Allen AC, Bailey EM, Brenchley PE, et al. Mesangial IgA1 in IgA nephropathy exhibits aberrant O-glycosylation: observations in three patients. *Kidney Int* 2001;60: 969–973.
- Beerman I, Novak J, Wyatt RJ, et al. The genetics of IgA nephropathy. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007;3:325–338.
- Mestecky J, Tomana M, Moldoveanu Z, et al. Role of aberrant glycosylation of IgA1 molecules in the pathogenesis of IgA nephropathy. *Kidney Blood Press Res* 2008; 31:29–37.
- Moldoveanu Z, Wyatt RJ, Lee JY, et al. Patients with IgA nephropathy have increased serum galactose-deficient IgA1 levels. *Kidney Int* 2007;71:1148–1154.
- Tomana M, Novak J, Julian BA, et al. Circulating immune complexes in IgA nephropathy consist of IgA1 with galactose-deficient hinge region and antiglycan antibodies. *J Clin Invest* 1999;104:73–81.

Inhibitor reninu – aliskiren – snižuje proteinurii u pacientů s diabetem 2. typu a nefropatií, kteří jsou léčeni maximální dávkou losartanu

Parving HH, Persson F, Lewis JB, et al. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008;358:2433–2446.

Mikroalbuminurie progredující do proteinurie (makroalbuminurie) určuje renální (riziko vývoje terminálního selhání ledvin) i kardiovaskulární prognózu pacientů s diabetickou nefropatií. Redukce nefropatie je spojena se snížením renálního

(De Zeeuw et al., 2004a) i kardiovaskulárního rizika (De Zeeuw et al., 2004b). Inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu i blokátory receptorů AT_1 pro angiotensin II (sartany) snižují v monoterapii albuminurii i riziko progresu chronické renální insuficience. Značná část pacientů ale přes tuto léčbu (i když pomaleji) progreduje do terminálního selhání ledvin, pokud dříve nepodlehne kardiovaskulárním komplikacím diabetu.

Cílem komentované studie AVOID (Aliskiren in the Evaluation of Proteinuria in Diabetes) bylo zhodnotit bezpečnost a renoprotektivní potenciál přímého inhibitoru reninu (aliskirenu) u pacientů s hypertenzí, diabetem 2. typu a proteinurií, kteří již byli léčeni maximální doporučovanou renoprotektivní dávkou losartanu (100 mg denně) a měli optimálně kontrolovanou hypertenzi.

Do studie byli zařazeni hypertenzní pacienti s diabetem 2. typu a nefropatií (poměrem albumin/kreatinin v ranním vzorku moči > 300 mg/g (cca 30 mg/mmol) nebo > 200 mg/g (cca 20 mg/mmol) u pacientů již léčených blokádou systému renin-angiotensin-aldosteron ve věku 18–85 let. Vylučovacími kritérii byly: nediabetické onemocnění ledvin, poměr albumin/kreatinin > 3500 mg/g (cca 350 mg/mmol), odhadovaná glomerulární filtrace < 30 ml/min/1,73 m² (0,5 ml/s/1,73 m²), chronická infekce močových cest, kalémie $> 5,1$ mmol/l, těžká hypertenze a kardiovaskulární příhoda v posledním půlroce před zvažováním zařazením do studie.

Screening podstoupilo ve 150 centrech v 15 zemích celkem 1 899 pacientů, z nichž 805 vstoupilo do tříměsíční otevřené fáze studie, ve které byly všechny léky inhibující systém renin-angiotensin-aldosteron (s výjimkou beta-blokátorů) vysazeny a pacienti byli převedeni na losartan v dávce 100 mg denně. Další antihypertenzní terapie (jakákoli s výjimkou léků blokujících systém renin-angiotensin-aldosteron) byla podávána s cílem zajistit optimální kontrolu krevního tlaku (krevní tlak $< 130/80$ mm Hg). Během této otevřené části bylo ze studie vyřazeno 206 pacientů a do vlastní studie tak vstoupilo 599 pacientů, kteří byli randomizováni k léčbě inhibitorem reninu aliskirenem v dávce 150 mg denně, která byla po třech měsících zvýšena na 300 mg denně, nebo k placebu. Pacienti byli sledováni šest měsíců.

Vstupní hodnota poměru albumin/kreatinin byla získána dva týdny před randomizací jako medián tří vyšetření ranního vzorku moči. Stejným způsobem byly získány hodnoty poměru albumin/kreatinin 13 týdnů před a 4, 8, 12, 16 a 24 týdnů po randomizaci. Stanovení byla prováděna (stejně jako všechna ostatní měření) v centrální laboratoři imunoturbidimetricky. Glomerulární filtrace byla odhadována na základě rovnice dle studie MDRD. Aby bylo dosaženo dostatečné (90 %) statistické síly pro 18% rozdíl v primárním cílovém parametru mezi oběma větvemi, bylo nutné randomizovat alespoň 496 pacientů. Celkem 599 skutečně randomizovaných pacientů (v důsledku dlouhodobého screeningu) zajistilo pro stejný rozdíl statistickou sílu 94 %.

Pacienti randomizovaní k léčbě aliskirenem a placebu se nelišili ve vstupních demografických, klinických ani laboratorních parametrech (včetně glykovaného hemoglobinu a sérových lipidů) s výjimkou lehce vyššího věku v placebové větvi (61,8 vs. 59,8 let, $p < 0,009$). Převládali muži (cca 70 %), běloši (87 %), obézní pacienti (průměrný BMI 33), s dlouhotrvajícím diabetem (v průměru 14 let). Cca 20 % pacientů mělo diabetickou neuropatii, přibližně stejný počet trpěl diabetickou retinopatií. Jen 8 % pacientů mělo ischemickou chorobu srdeční a 6 % bylo po infarktu myokardu a 3,5 % po cévní mozkové příhodě. Průměrný vstupní poměr albumin/kreatinin byl 530 mg/g, průměrný sérový kreatinin 1,3 mg/dl (114 μmol/l) u mužů a 1,1 mg/dl (98 μmol/l) u žen,

což odpovídalo průměrné kalkulované glomerulární filtraci 67 ml/min/1,73 m². Celkem 56 % pacientů bylo léčeno statiny a 41 % kyselinou acetylsalicylovou.

Na konci šestého měsíce snížila léčba aliskirenem ve srovnání s placebem poměr albumin/kreatinin o 20 % (resp. 18 % po adjustaci na malé rozdíly v krevním tlaku, $p < 0,001$ vs. $p = 0,002$). Nižší dávka aliskirenu (150 mg) vedla na konci třetího měsíce léčby k poklesu poměru albumin/kreatinin o 11 %. Prakticky identická byla redukce albuminurie v μg/min (17 % po adjustaci na změny v krevním tlaku). Průměrný krevní tlak byl u pacientů léčených aliskirenem o 2/1 mm Hg nižší než u pacientů léčených placebem. Více než 50% redukce albuminurie bylo dosaženo u 24,7 % pacientů léčených aliskirenem, ale jen u 12,5 % pacientů na placebo ($p < 0,001$). Odpověď na aliskiren byla srovnatelná ve všech sledovaných podskupinách pacientů (pohlaví, etnikum, věk, vyšší vs. nižší než průměrná albuminurie, glomerulární filtrace, krevní tlak a glykovaný hemoglobin). Průměrný pokles glomerulární filtrace byl u pacientů léčených aliskirenem 2,4 ml/min/1,73 m²/24 týdnů vs. 3,8 ml/min/1,73 m²/24 týdnů u pacientů na placebo ($p = 0,07$).

Ve výskytu nežádoucích a závažných nežádoucích účinků nebyly mezi pacienty léčenými aliskirenem a placebem statisticky významné rozdíly. Hyperkalémie se vyskytla u 5 % pacientů léčených aliskirenem a 5,7 % pacientů na placebo.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Inhibitor reninu aliskiren snížil statisticky významně albuminurii u hypertenzních diabetiků 2. typu léčených maximální doporučovanou renoprotektivní dávkou losartanu s optimálně korigovaným krevním tlakem dalšími antihypertenzivy. U pacientů léčených aliskirenem bylo také dosaženo 50% redukce albuminurie dvakrát častěji než u pacientů na placebo. Tento účinek byl nezávislý na krevním tlaku, malý rozdíl mezi systolickým a diastolickým krevním tlakem v aliskirenové a placebové větvi nebyl statisticky významný. U pacientů léčených aliskirenem byla ve srovnání s placebovou skupinou zaznamenána tendence (na hranici statistické významnosti) k poklesu rychlosti ztráty glomerulární filtrace během šestiměsíčního sledování.

Jak již bylo výše uvedeno, inhibitory ACE i blokátory receptorů AT_1 pro angiotensin II sice zpomalují progresi chronického renálního onemocnění, ale přes tuto léčbu onemocnění bohužel dále (i když pomaleji) progreduje. To vedlo ke snaze podávat pacientům vyšší než běžně doporučované (supramaximální) dávky obou léků, nebo inhibitory ACE a blokátory receptorů AT_1 pro angiotensin II kombinovat. Nedávno publikovaná studie IMPROVE ale neprokázala větší renoprotektivní (antialbuminurický) účinek kombinace ramipril/irbesartan ve srovnání se samotným ramiprelem u pacientů s převážně diabetickým chronickým onemocněním ledvin (Bakris et al., 2007).

Tím cennější je prokázaný aditivní antiproteinurický účinek aliskirenu. Nadějný je i naznačený účinek šestiměsíční léčby aliskirenem (z toho jen tři měsíce v plné dávce 300 mg) na rychlost poklesu kalkulované glomerulární filtrace. Je však třeba si uvědomit, že k průkazu vlivu aliskirenu na vývoj glomerulární filtrace budou nutné další dlouhodobější (alespoň dvouleté) studie. Důležité také je, že kombinace aliskiren a losartan byla dobře tolerována a riziko hyperkalémie bylo u pacientů léčených touto kombinací nízké (5 % stejně jako v placebové větvi).

Potenciálně větší antiproteinurický účinek kombinace aliskirenu s losartanem ve srovnání s kombinací inhibitoru ACE a blokátorů receptorů AT_1 pro angiotensin II (např. ramiprilu a irbesar-

tanu) může být způsoben mj. větším dilatačním účinkem kombinace obsahující aliskiren na eferentní arterioli (Fisher et al., 2007), např. v důsledku účinnější a trvalejší blokády systému renin-angiotensin-aldosteron. Inhibitor reninu aliskiren může mít ve srovnání s inhibitory ACE a blokátory receptorů AT₁ pro angiotensin II i další přídatné účinky. Může např. snižovat renální expresi nově objevených (pro)reninových receptorů (Feldman et al., 2007), jejichž aktivace stimuluje renální fibrózu. V modelu diabetické nefropatie u potkanů byl aliskiren více renoprotektivní než inhibitory ACE (Kelly et al., 2007).

Aliskiren tak představuje po dlouhé době velkou naději na zvýšení renoprotektivního účinku, kterého v současné době dosahujeme u pacientů s chronickým onemocněním ledvin léčbou inhibitory ACE či blokátory receptorů AT₁ pro angiotensin II.

Literatura

- Bakris GL, Ruilpe L, Locatelli F, et al. Treatment of microalbuminuria in hypertensive subjects with elevated cardiovascular risk: results of the IMPROVE trial. *Kidney Int* 2007;72:879–885.
- De Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, et al. Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulation* 2004;110:921–927.
- De Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, et al. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lessons from RENAAL. *Kidney Int* 2004;65:2309–2320.
- Feldman DL, Jin L, Xuan H, et al. Effect of the direct renin inhibitor (DRI) aliskiren on renal gene expression of pro-fibrotic molecules in experimental hypertensive diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:168A.
- Fisher ND, Hollenberg NK. Unprecedented renal responses to direct blockade of the renin-angiotensin system with aliskiren, a novel renin inhibitor. *Circulation*, 2007;116(Suppl. II):556.
- Kelly DJ, Zhang Y, Moe G, et al. Aliskiren, a novel renin inhibitor, is renoprotective in a model of advanced diabetic nephropathy in rats. *Diabetologia* 2007;50: 2398–2404.

Aktivní cvičení zvyšuje akutní anabolický efekt intradialytické perorální nutriční suplementace

Majchrzak KM, Pupim LB, Flakoll PJ, Ikizler TA. Resistance exercise augments the acute anabolic effects of intradialytic oral nutritional supplementation. *Nephrol Dial Transpl* 2008;23:1362–1369.

S rozvojem dialyzační léčby a zvyšováním počtu komplikovaných dialyzovaných nemocných roste rychle i prevalence výskytu proteinové a energetické malnutrice s přímým úbytkem svalové hmoty, která je v řadě případů spojena i s delšími a častějšími hospitalizacemi a zkrácením přežívání při dialyzační léčbě. Řada studií v poslední době prokazovala pozitivní účinek intradialytické nutriční substituce, ať již formou parenterální, enterální či dokonce perorální. Výsledkem bylo zástavení katabolismu a v některých případech i pozitivní anabolická odpověď.

Již delší dobu je však známo, že zvýšení objemu svalové hmoty u zdravých jedinců je možné dosáhnout především kombinací adekvátní výživy a aerobního cvičení. Samotné cvičení bez kvalitní výživy takový pozitivní efekt na rozvoj svalové hmoty nemá, což ale současně platí i pro izolované podání výživy bez adekvátního cvičení. Zda tato premisa platí i u dialyzovaných nemocných s chronickým selháním ledvin, není v současné době zcela jasné. Podmínkou pozitivního účinku je především stabilní metabolický stav bez acidózy a chronických či akutních projevů zánětu.

Autoři této studie testovali hypotézu, zda u stabilizovaných hemodialyzovaných nemocných lze dosáhnout kombinací standardní perorální suplementace a aerobního cvičení před dialýzou

prokazatelného zlepšení fyzické kondice a zvětšení objemu hmoty příčně pruhovaného svalu. Metodikou k ověření změn svalové hmoty byla izotopová proteinová kinetická studie.

Testovací protokol sledoval osm nemocných v chronickém dialyzačním programu na Vanderbiltově univerzitě v Nashville. V první části randomizované prospektivní zkřížené studie dostávali nemocní po periodě ekvibrace trvající 120 minut, počínaje začátkem dialýzy, speciální nutriční sestavu Nephro. Její energetická hodnota byla 497 kcal a obsahovala 16,7 g proteinů, 52,8 g sacharidů a 22,7 g tuků. Druhá část protokolu zahrnovala u stejných nemocných před podáním nutriční podpory a zahájením dialyzační léčby cvičení trvající 60 minut. Cviky byly zaměřeny především na svalstvo dolních končetin s využitím modifikovaných silových stahů jako při jízdě na rotopedu.

Vybraná skupina nemocných dodržovala opakovaný dlouhodobý režim, a to minimálně tři měsíce při cyklu třikrát týdně čtyři hodiny. Užitá dialyzační techniky byly standardně užívané v Evropě: membrána Fresenius F80, Kt/V urea > 1,2. Ze studie byli vyloučeni nemocní se známkami infekčního onemocnění, s recirkulací či průtokem AV fistulí < 500 ml/min, užívající imunosupresivní léčbu či neschopní cvičit čtyři týdny uvedené cviky. V týdnu předcházejícím studii bylo provedeno DXA vyšetření k přesnějšímu změření objemu svalové (beztukové) a tukové tkáně. Během celého průběhu metabolické studie byla kontinuálně podávána infuze obsahující izotopem značený leucin a fenylalanin. Nutriční intervence byla prováděna při krátkodobé hospitalizaci na klinickém oddělení: v den před vlastním vyšetřením nemocní dostali poslední jídlo bionutričního charakteru večer cca 10 hodin před začátkem vyšetření. Složení výživy odpovídalo v 18 % proteinům a 30 % tukům, zbytek tvořily sacharidy. Příjem energie byl vypočítán dle Harrisovy-Benedictovy rovnice individuálně s ohledem na pohlaví, věku, hmotnost a tělesnou aktivitu. Po zahájení metabolicko-kinetické studie spojené s nasazením kontinuální infuze následovala dvouhodinová ekvilibrační perioda a pak 30minutový interval pro odběr vzorků. Následovala další 60minutová perioda, která v druhé části zkřížené studie byla vyplněna aerobním cvičením. Poté navázala 4–5hodinová hemodialýza a navazující další 120minutová postdialyzační perioda. Vzorky krve a moči byly odebrány po zahájení studie, třikrát při bazální 30minutové periodě, šestkrát během hemodialýzy a třikrát v postdialyzační fázi. Před vyšetřením byly zavedeny cévní linky k odběru vzorků a podávání kontinuální infuze s aminokyselinami značenými izotopy. Hemodialyzační roztok měl standardní složení a obsahoval 2 mmol K/l.

Stanovení metabolického obratu a proteinové bilance bylo provedeno s využitím aminokyselin fenylalaninu a leucinu značených izotopem dle metody popsané původně Gelfandem a Barretem na principu frakční extrakce značeného fenylalaninu při průtoku krve předloktím. Endogenní leucin ke stanovení celotělového obratu proteinů byl extrapolován z hodnot izotopem značeného uhlíku ve vydechovaném CO₂. Obě aminokyseliny byly kalkulovány k celotělovému „steady-state“ a korelovány k oxidaci aminokyselin a syntéze proteinů. Je zajímavé, že efekt perorálního příjmu na aminokyselinový metabolismus byl tak bezprostřední, protože vzhledem k trávení existuje s výjimkou příjmu glukózy metabolické opoždění až několika hodin.

Při hodnocení výsledků metabolického sledování transportu vybraných dvou esenciálních aminokyselin zjistili autoři významnější inkorporaci fenylalaninu po aerobním cvičení v délce 60 minut ve srovnání se samotnou nutriční intervencí.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Nemocní s chronickým selháním ledvin jsou při pravidelné dialyzační léčbě vystaveni riziku rozvoje proteino-kalorické malnutrice či dokonce výraznější ztrátě svalové hmoty (protein-energy wasting). Příčiny jsou spojeny s poruchami v metabolismu proteinů (poruchou proteosyntézy, ztrátou aminokyselin, zvýšenou degradací proteinů i aminokyselin), sacharidů (inzulinovou rezistencí, hyperglukagonémií, hyperglykemií po zátěži) i tuků (porušenou degradací triglyceridů i LDL cholesterolu, sníženou koncentrací HDL cholesterolu, poruchou metabolismu karnitinu). Tyto poruchy nejenom ztěžují metabolickou utilizaci přijímaných živin, ale při sníženém energetickém příjmu mohou vést k vystupňované glukoneogenezi s odbouráváním glukoplastických aminokyselin.

Dalším velmi významným faktorem je metabolická acidóza. Bylo překvapivě prokázáno, že i významné snížení renálních funkcí nemusí být doprovázeno poruchou proteosyntézy, pokud je pečlivě korigována metabolická acidóza. Při změně pH se totiž aktivují katabolické systémy, např. proteosom-ubiquitinový, které vedou k proteinové degradaci a brání proteosyntéze. Významnou měrou se pochopitelně uplatňují i zánětlivé procesy, především chronické, které aktivují proteokatabolické cytokiny (TNF α , TNF β , IL-6), podobně jako biokompatibilita dialyzační membrány.

V posledních letech však bylo opakovaně prokázáno, že samotná nutriční substituce nestačí k úpravě svalového metabolismu a že je nutné současné aktivní aerobní cvičení.

Cílem výše uvedeného protokolu bylo proto sledovat, zda jsou ve zkřížené studii rozdíly u stejných dialyzovaných nemocných při podání nutriční substituce samotné a doprovázené aktivním cvičením dolních končetin. Práce pochází z renomovaného pracoviště a její hlavní autor Alp Ikizler je garantem hodnocení metodicky poměrně složité a i technicky náročné analýzy sledující přímo metabolismus izotopem značených aminokyselin fenylalaninu a leucinu (fenylalanin byl použit jako marker proteosyntézy svalu, leucin pro celkový metabolický obrát proteinů v organismu). Autoři prokázali při měření metabolismu aminokyselin jejich zvýšené vestavování do svalů i snížení proteinové degradace. Stanovená metoda je velmi citlivá umožňující zachycení transportu aminokyselin. V klinické praxi je však známo, že zvýšený průnik extracelulárních aminokyselin (např. po podání nutričních roztoků aminokyselin) nemusí znamenat jejich fixní zvýšený obsah intracelulárně, a tedy přímé ovlivnění regenerace či zbytnění svalových vláken.

Z toho aspektu je velmi studována role IGF-I a také rekombinantního růstového hormonu (hGH). Ve studiích s hGH Norditropinem, např. ve studii APCD, byla ukázána bezpečnost podání spojená s nárůstem svalové hmoty u hemodialyzovaných nemocných. Pokud bude tento náález potvrzen i v dalších multicentrických randomizovaných, placebem kontrolovaných studiích – jak lze doufat – zlepšila by se velmi významně prognóza a životní optimismus dlouhodobě dialyzovaných pacientů.

Literatura

- Barrett EJ, Revkin JH, Young LH, et al. An isotopic method for measurement of muscle protein synthesis and degradation in vivo. *Biochem J* 1987;245:223–228.
- Cano N. Nutritional supplementation in adults patients on hemodialysis. *J Ren Nutr* 2007;17:103–105.
- Mitch WE, Goldberg AL. Mechanism of muscle wasting: the role of ubiquitin-proteasome pathway. *N Engl J Med* 1997;335:1897–1905.

Pupim LB, Majchrzak KM, Flakoll PJ, et al. Intradialytic oral nutrition improves protein and energy homeostasis in chronic hemodialysis patients with deranged nutritional status. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:3149–3157.

Rasmussen BF, Lange M, Sulowitz W, et al. Growth hormone treatment during hemodialysis in randomized trial improves nutrition, quality of life, and cardiovascular risk. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2161–2171.

Léčba růstovým hormonem při hemodialýze v randomizované studii zlepšuje nutriční, kvalitu života a snižuje kardiovaskulární riziko

Rasmussen BF, Lange M, Sulowitz W, et al., and Adult Patient in Chronic Dialysis (APCD) Study Group. Growth hormone treatment during hemodialysis in a randomized trial improves nutrition, quality of life, and cardiovascular risk. *JASN* 2007;18:2161–2171.

Přes pokrok v dialyzačních technologiích přetrvává v kohortě hemodialyzovaných nemocných vysoká úmrtnost. Dle US registru činí mortalitní index v USA více než 20 % během jednoho roku a tyto hodnoty se v posledním období nesnižují. Ve srovnání se zdravou populací je také výrazně zhoršena kvalita života daná četnými komplikacemi a zhoršenou mobilitou nemocných při úbytku svalové hmoty. Na vysoké mortalitě se podílejí komplikace kardiovaskulární (50 %), infekční (20 %) a malignity (7 %). Velice často jsou tyto komplikace spojeny s projevem malnutrice.

Mortalita a morbidita úzce korelují s markery malnutrice, jako jsou sérový albumin či tzv. beztuková tkáň (lean body mass – LBM), a také se známkami chronického zánětu. Dle údajů registru trpí malnutricí 20–70 % nemocných v dlouhodobém hemodialyzačním programu. Dosud používané nutriční postupy, tj. dietní intervence, intradialyzační parenterální nutriční substituce, podávání nandrolonu apod., mají pouze limitovaný dosah účinku.

Proto byly hledány cesty, jak významně a dlouhodobě ovlivnit nutričně-metabolický stav dlouhodobě dialyzovaných nemocných s cílem snížit jejich dosud vysokou mortalitu.

Jedním z nejperspektivnějších směrů výzkumu se jeví podávání rekombinantního lidského růstového hormonu (hGH) širší populaci malnutričních dialyzovaných nemocných.

Cílem randomizované multicentrické, multinacionální, dvojité slepé, placebem kontrolované studie s paralelními skupinami bylo šestiměsíční sledování metabolicko-nutričního efektu odstupňovaných dávek hGH v kohortě původně 240 nemocných zařazených k randomizaci (z nich pouze 139 splnilo všechna předepsaná kritéria studie a mohlo být použito k sumárnímu zhodnocení). Zařazení dialyzovaných nemocných byli z 23 center devíti států světa včetně České republiky. Byli však zařazeni pouze nediatetici starší 18 let, kteří byli nejméně tři měsíce v chronickém dialyzačním programu ve stabilním stavu s hodnotou Kt/V > 1,2 a třemi čtyřhodinovými hemodialýzami v týdnu. Nutriční podmínkou zařazení byla hodnota albuminu < 40 g/l.

Rekombinantní lidský růstový hormon (Norditropin Simplex, Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Dánsko) byl podáván denně subkutánně v dávkách (pro jednotlivé skupiny): 20, 35 a 50 μ g/kg/den; v kontrolní skupině bylo podáváno placebo. Ze studie byli vyloučeni nemocní s diabetem, aktivním maligním onemocněním, deficitem GH či jiným kritickým onemocněním. Primární sledovaný ukazatel byl zaměřen na hodnoty LBM a sérové koncentrace albuminu. Sekundární sledovaný ukazatel zahrnoval změny tělesného tuku

měřené pomocí DXA, sérový transferin, homocystein, HDL cholesterol a známky zánětu (CRP, IL-6, TNF α), dotazník kvality života, parametry svalové síly (dynamometrie, test chůze) a dotazník chuti k jídlu.

Tzv. bezpečnostní (safety) sledovaný ukazatel hodnotil nežádoucí účinky, hmotu levé komory srdeční měřenou echokardiograficky, hodnoty inzulinu, glykovaného hemoglobinu, IGF-I a mortalitu. Proteinová bilance byla hodnocena výpočtem nPNA dle K/DOQI guidelines vycházejícím ze dvou hodnot měřené močovin v séru.

Nežádoucí účinky byli zaznamenány v několika jednotlivých případech v každé studované skupině včetně skupiny s placebem. Z významnějších byly uvedeny: retence tekutin, kardiální kongesce, dyspnoe a respirační nedostatečnost. Všechny byly léčitelné úpravou dialyzačního programu. Nebyly zaznamenány dříve popisované významnější změny glukózového metabolismu a změny hmotnosti levé komory srdeční.

Studie prokázala, že podávání hGH vedlo k výraznému zvýšení LBM, a tedy svalové hmoty v průměru o 2,5 kg vs. -0,4 kg u placebo ($p < 0,001$). Lepší účinek byl zaznamenán při větších dávkách, ale rozdíly nebyly mezi skupinami signifikantní. Podávání hGH dále vedlo k významnému zvýšení hladiny albuminu, sérového transferinu a HDL cholesterolu. Naopak, signifikantně se snížily koncentrace celkového homocysteinu a TNF α . Bodové hodnocení dotazníku kvality života a dotazníku chuti k jídlu zaznamenaly též významné zvýšení.

Autoři studie uzavírají, že jediným skutečně významným výsledkem studie by byl dlouhodobý průkaz snížení mortality a morbidit, což tato studie vzhledem ke krátkosti sledování neumožňuje.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Použití rekombinantního lidského růstového hormonu (hGH) bylo známo již delší dobu u pediatrických nemocných, a to s cílem zajistit u indikovaných dětí lineární růst tělesných proporcí. To je možné při současně zvýšeném příjmu proteinového substrátu, neboť u zdravých dětí je nutný fyziologicky vyšší příjem kvalitního proteinu, aby endogenní (či exogenní) GH stimuloval příslušnou tkáňovou aktivu vedoucí k růstu a zvětšování objemu. Proto také u dětí s chronickým selháním ledvin vyššího stadia nemůžeme užít doporučení k redukci příjmu proteinu v dietě, analogické jako u dospělých nemocných.

Použití hGH u dospělých je také známo z menších klinických studií již od devadesátých let 20. století. Byl použit jak u nemocných v kritických stavech na jednotkách intenzivní péče, tak u nemocných v katabolismu při selhání funkce ledvin či dlouhodobém dialyzačním programu.

Jeho použití vychází z poznání dalších účinků GH, především v přímém ovlivnění proteoanabolismu a proteosyntézy. Současně snižuje projevy zánětu, zlepšuje kardiální hemodynamiku, lipidový profil a ovlivňuje pozitivně erytropoézu. Možné nežádoucí účinky zahrnují ovlivnění sacharidového metabolismu (také proto dosud nebyli do větších studií zahrnuti diabetici) a možnou retenci tekutin nejspíše související s retencí Na (vyskytla se v několika případech studie, byla upravena hemodialýzou).

Výše uvedená studie zahrnula celkem 240 nemocných, z nichž pouze 139 nemocných studií dle daných kritérií mohlo dokončit (více než třetina, přesně 91 pacientů, studií nedokončilo). Již to

napovídá, že se jedná o rizikovou skupinu nemocných a že také léčba hGH vyžaduje další větší randomizované multicentrické studie k zajištění plné bezpečnosti.

Velkým kladem studie je její uspořádání zaručující objektivitu získaných dat. Za nevýhodu považují poměrnou krátkost sledování zaměřenou na primárně metabolicko-nutriční změny bez možnosti hodnotit hlavní sledovaný ukazatel, tj. pokles mortality a morbidit. Je ovšem otázkou, zda u současné populace dialyzovaných nemocných můžeme pouze tímto opatřením upravit mnohem komplexnější změny související jak s renálním selháním, tak s komplikujícími chorobami. A to vše při vysokém věku nemocných.

Odpověď na tyto otázky by mohla dát velká prospektivní, randomizovaná, dvojité slepá, placebem kontrovaná, multicentrická studie s paralelními soubory, která v současné době probíhá a která má trvat 24 měsíců. Jejími hlavními garanty jsou J. Kopple, M. Lange, C. B. Djurhuus a A. Ikizler. Studie byla zahájena 23. 7. 2007 a pokračuje zařazením posledního pacienta 31. 7. 2008. Bude zahrnuto celkem 2 500 hemodialyzovaných nemocných, z čehož 1 800 budou tvořit nediabetici a 700 bude diabetiků. Zařazený počet nemocných umožňuje při statistickém hodnocení více než osmdesátipětiprocentní pravděpodobnost validního výsledku s ohledem na primární endpoint, tj. mortalitu. Podmínkou zařazení do této studie byla pouze sérová koncentrace albuminu < 40 g/l při stabilní hemodialyzační léčbě s $Kt/V \geq 1,2$. Naopak, vylučovací kritéria byla rozšířena tak, že nemohou být zařazení nemocní s maligním onemocněním, kritickými stavy spojenými s nutností oběhové a ventilační podpory na jednotkách intenzivní péče, užívající imunosupresivní léčbu, pacienti s aktivní proliferativní diabetickou retinopatií či primárním deficitem GH. Podávaná dávka bude pouze 20 μ g/kg/d přípravku Norditropin a dle randomizace zahrne 900 nediabetiků a 350 diabetiků. Vlastní randomizaci bude předcházet vymývací (wash-out) období v délce tří týdnů. Studie počítá s účastí 500–600 dialyzačních center ze 20 zemí světa. Primárním sledovaným ukazatelem je mortalita vyjádřená délkou dialýzy do úmrtí nemocného. Sekundární sledovaný ukazatel má širší klinické naplnění, než tomu bylo v předchozí studii, a zahrnuje: počet dní hospitalizace za rok, parametry funkční zdatnosti svalů, počet kardiiovaskulárních komplikací za rok, změny v koncentracích albuminu, LBM a tukové tkáni, změny koncentrací homocysteinu, transferinu a nPNA, změny v profilu lipidů, HsCRP, IL-6 a TNF α , dvouletou mortalitu a změny v hodnocení dotazníku kvality života.

Tzv. bezpečnostní (safety) sledovaný ukazatel bude hodnotit všechny klinicky vyjádřené nežádoucí účinky, změny v IGF-I, iPTH, rutinní hematologické a biochemické parametry včetně glykémie a inzulinu.

Po ukončení této studie bude zřejmé, zda a jak lze dlouhodobě bezpečně podávat účinný lék ovlivňující nejen malnutrici, ale především mortalitu nemocných. Nepochybně to však bude spojeno s dalšími nemalými finančními náklady.

Literatura

- Ikizler A, Wingard RL, Breyer JA, et al. Short-term effect of recombinant human growth hormone in CAPD patients. *Kidney Int* 1994;46:178–183.
- Kalantar-Zadeh K, Kopple JD. Relative contribution of malnutrition and inflammation to clinical outcome dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001;38:1343–1350.
- Langbakke IH, Nielsen JN, Skettrup MP, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of growth hormone in patients in chronic haemodialysis compared with matched healthy subjects: an open non-randomized parallel-group trial. *Clin Endocrinol* 2007;67:776–783.
- United States Renal Data System. United States Renal Data System Annual Report, 2005.

Náklady na dialyzační léčbu ve Velké Británii

Baboolal K, McEwan P, Sondhi S, Spiewanowski P, Wechowski J, Wilson K. The cost of renal dialysis in a UK setting – a multicentre study. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:1982–1989.

V roce 2005 bylo ve Velké Británii léčeno metodami náhrady funkce ledvin (RRT) 41 776 dospělých pacientů s každoročním nárůstem prevalence o 5 %. Z tohoto počtu bylo 45 % pacientů s funkčním ledvinovým štěpem a zbytek byl léčen dialýzou. Ačkoli počet pacientů s chronickým selháním ledvin (CKD) představoval zhruba 0,05 % celkové populace, dosahovaly náklady na léčbu 1–2 % celkových výdajů NHS (National Health Service). Hemodialyzační (HD) léčba ve Velké Británii je tak jako v dalších evropských zemích poskytována ve formě nemocniční HD, satelitní HD, případně domácí HD, a peritoneální dialýza (PD) v podobě kontinuální peritoneální dialýzy (CAPD), automatizované (resp. přístrojové) PD (APD). Celkové přežívání pacientů s CKD v různých kategoriích pacientů se prokázalo být obdobné při léčbě PD či HD, i když přímé porovnání mezi oběma metodami je znesnadněno významnými (inherentními) rozdíly. Recentní studie naznačují, že peritoneální dialýza může být v iniciační fázi spojena s příznivějším přežíváním především u osob bez diabetu a mladších diabetiků (Liem, 2007; Jaar, 2005) s tím, že rozdíly mezi PD a HD se postupem doby stírají. Je však zřejmé, že výběr metody RRT nebývá ovlivněn pouze klinickými faktory, ale také faktory ekonomickými a zvláště způsobem úhrady za jednotlivé typy léčby (Lameire, 2006). Ve Velké Británii je připravována změna úhradového systému a přechod na systém označovaný jako PbR (Payment by Results) v rámci HRG (Healthcare Resource Groups), který je velmi blízký kontinentálnímu systému DRG (Diagnosis Related Groups). Pro spuštění tohoto systému je důležité získat údaje o reálných nákladech na různé komponenty RRT. Cílem komentované studie bylo získat údaje o přímých nákladech na jednotlivé typy léčby RRT a porovnat je mezi jednotlivými zdravotnickými zařízeními.

Metody: Studie byla multicentrická, vedená ve dvou fázích. V první fázi byly detailně analyzovány náklady v referenčním centru Cardiff a Vale NHS Trust. Zvláštní zřetel byl brán na vyhodnocení určitých standardních léčebných postupů (např. zahájení PD léčby). Získané poznatky byly použity v druhé fázi pro analýzu v dalších šesti zdravotnických zařízeních. Náklady byly

vyhodnoceny z pohledu poskytovatele. Do hodnocení nebyly zahrnuty náklady na zhotovení cévního přístupu a na řešení komplikací (systém PbR je zaměřen na úhradu v rámci poskytování chronické péče). U většiny zdravotnických subjektů nebyly k dispozici údaje o nákladech na výstavbu dialyzačního střediska. Je známo, že v roce 2006 se průměrná cena za výstavbu dialyzačního střediska ve Velké Británii pohybovala kolem 47 890 liber. U jednotlivých zdravotnických subjektů byly náklady na výstavbu a amortizace započítávány odlišným způsobem do režijních nákladů, takže výsledky jsou prezentovány včetně režijních nákladů a také bez nich.

Výsledky: Počet pacientů léčených v rámci jednotlivých nemocničních subjektů se pohyboval od 205 do 765 (z toho HD 158–634 a PD 46–139), přičemž k nemocnicím přínáleželo 1–5 satelitních dialýz. Roční náklady vynakládané na poskytnutí APD či CAPD byly podstatně nižší než u HD. V prvním roce vyžadovaly domácí typy dialyzační léčby vyšší náklady než v následujících letech z důvodu edukace a nákladů vázaných na zahájení léčby (např. častější biochemická vyšetření). Startovací náklady byly 688 liber u APD, 522 u CAPD a 5 627 liber u domácí HD. U nemocniční HD se výše nákladů neměnila od prvního roku dále. Na nižších nákladech u CAPD/APD proti HD se uplatňovaly především: nižší režie, nižší náklady na přímou sesterskou práci a léčbu anémie a nižší náklady na transport (tab. 1). Nejvyšší část nákladů u PD byla vázána na cenu roztoků a léčbu anémie. Hlavními nákladovými položkami u HD byly náklady na spotřební dialyzační materiál, náklady na sesterskou práci, provozní režii a léčbu anémie. Náklady mezi jednotlivými středisky se lišily, za což byly odpovědné především odlišné režijní náklady (tab. 2).

Diskuse: Studie, zaměřená na vyhodnocení přímých nákladů na jednotlivé metody, prokázala, že náklady na APD/CAPD jsou o 36 %, resp. 56 % nižší než náklady na provoz nemocniční HD. Tento trend bylo možno pozorovat u všech dialyzačních jednotek, s tím, že provoz APD byl nákladnější než náklady na CAPD. Nález jsou ve shodě s řadou předchozích analýz, poukazujících na skutečnost, že CAPD je nejlevnější metodou RRT (např. Peeters, 2000). V některých zemích bylo možno poskytnout dvěma pacientům léčbu CAPD za cenu léčby HD u jednoho pacienta. Podstatnou položkou v nákladech u všech metod představovaly náklady na erythropoetin (EPO), přičemž detailnější rozbor rozdílů mezi metodami přesahoval možnosti studie. Rozdíly v nákladech jednotlivých HD jednotek byly zvláště markantní v režijních nákladech, kdy např. položky na výstavbu střediska byly v některých případech započítávány do režie, a v jiných nikoli. Studie umožnila získat

Tab. 1 Roční náklady na léčbu jednoho pacienta strukturované dle jednotlivých položek (uvedeno v absolutních hodnotách v tis. liber a v %)

Nákladové položky	Nemocniční HD		Satelitní HD		APD		CAPD	
	Cena	%	Cena	%	Cena	%	Cena	%
Přímá sesterská práce	7,9	22,8	7,0	21,6	0,3	1,7	0,4	2,3
Další sesterská práce	2,1	6,1	1,9	5,8	1,9	9,2	1,9	12,8
Spotřební materiál	10,9	31,3	10,9	33,5	14,1	65,4	9,7	62,8
Mzdy lékařů	1,1	3,2	1,0	3,1	0,9	4,2	0,9	5,8
Dialyzační přístroje	0,7	2,1	0,7	2,2	0,9	4,3	–	0
Údržba přístrojů	0,7	2,2	0,5	1,8	0,8	3,5	–	0
Léčba anémie	3,7	10,7	3,3	10,2	2,1	9,9	2,1	13,7
Transport	2,4	7,0	1,9	5,8	0,1	0,5	0,1	0,7
Režie	5,2	14,8	5,1	15,9	0,3	1,3	0,3	1,9
Celkem	35,0	100	32,7	100	21,6	100	15,6	100

Tab. 2 Roční náklady v tisících liber u pacientů léčených nemocniční HD, satelitní HD, CAPD či APD (včetně režie a bez režie)

Nemocnice	Nemocniční HD s režii	Nemocniční HD bez režie	HD satelitní s režii	HD satelitní bez režie	APD s režii	APD bez režie	CAPD s režii	CAPD bez režie
Referenční	34,2	31,7	34,3	31,7	22,2	22,0	16,1	15,9
A	39,3	27,9	40,7	29,5	21,8	20,6	15,6	15,3
B	32,3	29,7	28,4	25,9	23,2	22,9	17,1	16,8
C	32,7	26,3	30,9	25,9	21,5	21,2	15,4	15,3
D	40,9	34,7	35,6	28,2	23,6	23,3	17,6	16,3
E	30,9	28,3	29,6	24,7	19,8	19,6	13,7	13,5
F	34,8	30,2	29,1	24,2	19,6	19,4	13,6	13,3

Pozn.: 1 libra \equiv 32 Kč (v době analýzy kurz odlišný – ve prospěch libry).

hodnověrné údaje o nákladech/ceně různých metod RRT, což vytváří dobrou výchozí pozici jednak pro nastavení reálných cen v rámci nově zaváděného systému PbR. Lze předpokládat, že tato data přispějí k nastavení optimální struktury metod u nemocných s RRT (zvl. zvýšení podílu PD).

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Miroslav Merta, CSc.

Náklady na péči o nemocné ve stadiu chronického selhání ledvin jsou velmi vysoké především v důsledku finanční náročnosti dialyzační léčby obecně. Je tedy přirozené, že hodnocení nákladů na různé typy dialyzační léčby je věnována mimořádná pozornost. Rozevírající se nůžky mezi trvale rostoucím počtem pacientů vyžadujících RRT a limitovaným objemem finančních zdrojů vyžadují volit optimální typ RRT z pohledu poměru efekt/cena. Velmi důležitou úlohu pro hospodárné využití disponibilních finančních prostředků hraje platný systém úhrady za poskytnutou péči. Ve Velké Británii je plánován přechod na zavádění plateb za výsledky (PbR) v rámci HRG – tedy obdoby známějšího kontinentálního úhradového systému DRG – od roku 2009. V rámci příprav na přechod na tento nový úhradový systém se autoři studie pokusili vyčíslit reálné náklady v jednotlivých segmentech dialyzační léčby. Byly získány reprezentativní údaje z několika velkých dialyzačních jednotek o nákladech za poskytnutou dialyzační péči v různých typech HD i PD léčby. Na jejich podkladě bylo možno si učinit určitou představu o následujících aspektech: jak se liší náklady mezi různými typy dialyzační léčby, jaká je struktura nákladů v rámci jednotlivých typů léčby, jak se projevují a uplatňují režijní náklady a konečně jaká je variabilita nákladů mezi jednotlivými dialyzačními jednotkami a středisky (ať již s režijními náklady, či bez nich). Celkově vzato, výsledky nejsou překvapivé a potvrzují či upřesňují dlouhodobě známé skutečnosti. Z hlediska cenového porovnání jednotlivých typů dialyzační léčby se potvrdilo následující očekávané pořadí: nemocniční HD > satelitní HD > APD > CAPD (jdoucí od metody nejnákladnější k nejlevnější). Cenový rozdíl mezi nejdražší a nejlevnější metodou se přitom blížil poměru 2 : 1. Ačkoli se dle řady údajů zdá být účinnost HD a PD léčby srovnatelná (alespoň

v prvních letech od zahájení léčby), je hemodialyzační léčba ve většině zemí světa rozšířenější metodou RRT ve srovnání s PD. Z řady analýz je zřejmé, že makroekonomické faktory hrají často klíčovou a primární roli při rozšíření či zastoupení jednotlivých typů RRT (van Biesen, 2008). Nižší zastoupení/rozšíření určitého typu RRT (konkrétně PD) pak vede k tomu, že metoda je méně známa či oblíbená jak mezi lékaři, tak pacienty a vytváří se určitý circulus viciosus. Ve struktuře nákladů se PD metody odlišovaly od HD metod především nižšími náklady na personální (sesterské) zajištění a na transport (nižší u PD) – a to jak v absolutních, tak relativních číslech. Relativní podíl spotřebního materiálu na celkových výdajích byl u PD proti HD téměř dvojnásobný, avšak vyjádřeno v absolutních číslech nebyly tyto rozdíly výrazně odlišné (viz tab. 1). Náklady na léčbu EPO představovaly kolem 10 % všech nákladů v rámci všech metod léčby, avšak z hlediska absolutních hodnot byly náklady zřetelně vyšší u HD proti PD (viz tab. 1). Režijní náklady u jednotlivých subjektů i jednotlivých metod byly vyčísleny, avšak nebylo možno provést podrobnější rozbor metodiky jejich stanovení. Režijní náklady tak zůstávají ne zcela objasněným faktorem, jehož výše může nepochybně významně ovlivňovat celkové náklady. Rozdíly v celkových nákladech na jednotlivé metody mezi jednotlivými subjekty (bez režie) nepřesahovaly 20 % (nejvíce v rámci nákladů na nemocniční HD, u většiny metod se však pohybovaly v rozmezí 5–15 % (viz tab. 2). Závěrem: Studie Baboolala a spol. je přínosem pro správné zhodnocení finanční náročnosti různých typů dialyzační léčby a je do určité výzvy k zamyšlení nad neefektivnější alokací finančních prostředků pro nemocné léčené RRT.

Literatura

- Liem YS, Wong JB, Hunink MG, et al. Comparison of hemodialysis and peritoneal dialysis survival in The Netherlands. *Kidney Int* 2007;71:153–158.
- Jaar BG, Coresh J, Plantinga LC, et al. Comparing the risk for death with peritoneal dialysis and hemodialysis in a national cohort of patients with chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2005;143:174–183.
- Lameire N, Peeters P, Vanholder R, Van Biesen W. Peritoneal dialysis in Europe: an analysis of its rise and fall. *Blood Purif* 2006;24:107–114.
- Peeters P, Rublee D, Just PM, Joseph A. Analysis and interpretation of cost data in dialysis: review of Western European literature. *Health Policy* 2000;54:209–227.
- van Biesen W, Veys N, Lameire N, Vanholder R. Why less success of the peritoneal dialysis programmes in Europe? *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:1478–1481.

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

Zlepšení funkce u myelomové ledviny pomocí plazmaferézy

1. Přidání plazmaferéz ke standardní léčbě mnohočetného myelomu zlepšilo renální funkci u:
 - a) všech nemocných bez ohledu na příčinu renálního selhání
 - b) jen u nemocných s „cast nephropathy“
 - c) jen u nemocných s „cast nephropathy“, kde bylo dosaženo po plazmaferéze redukce hodnoty FLC o > 50 %
2. Ovlivnilo zlepšení renální funkce po provádění plazmaferéz u nemocných s mnohočetným myelomem celkové přežívání:
 - a) ne
 - b) ano, ale nesignifikantně
 - c) ano, signifikantně

Nízký krevní tlak a riziko rekurence cévní mozkové příhody: studie PROGRESS

3. Studie PROGRESS je studie, která se zabývá vlivem snížení TK na:
 - a) výskyt mikroalbuminurie u nemocných s CKD
 - b) výskyt kardiovaskulárních příhod u nemocných s CKD
 - c) výskyt rekurence CMP u nemocných s CKD
4. Snížování TK u nemocných s CKD a s anamnézou CMP:
 - a) je spojeno s redukcí rizika výskytu rekurence CMP
 - b) má tvar křivky „J“, kdy velmi vysoké a velmi nízké hodnoty zvyšují riziko rekurence CMP
 - c) významně ovlivnilo celkovou KV mortalitu

Porucha glykosylace IgA se vyskytuje i u příbuzných pacientů s familiární i sporadickou IgA nefropatií

5. U pacientů s IgAN i u rizikových příbuzných byla potvrzena:
 - a) zvýšená hodnota celkového IgA v séru
 - b) zvýšená hodnota galaktóza-deficientních IgA1
 - c) zvýšená aktivita a genová exprese specifických glykosyltransferáz
 - d) močové abnormality specifické pouze pro pacienty s IgAN

6. K určení sérových koncentrací galaktóza-deficientních IgA1 se používá relativně rychlá a levná metoda:

- a) plynová chromatografie
- b) Western blot
- c) ELISA využívající lektin odvozený z *Helix aspersa*
- d) spektrometrie

Náklady na dialyzační léčbu ve Velké Británii

7. Výdaje na léčbu nemocných s chronickým selháním ledvin (CKD) ve Velké Británii v r. 2005 lze charakterizovat následovně:

- a) výdaje na léčbu pacientů CKD, představujících zhruba 0,05 % celkové populace, dosahují přibližně 1–2 % celkových výdajů na zdravotnictví (resp. výdajů NHS – National Health Service)
- b) výdaje na léčbu pacientů CKD, představujících zhruba 1 % celkové populace, dosahují přibližně 1–2 % celkových výdajů na zdravotnictví (resp. výdajů NHS)
- c) výdaje na léčbu pacientů CKD, představujících zhruba 0,05 % celkové populace, dosahují přibližně 3–4 % celkových výdajů na zdravotnictví (resp. výdajů NHS)
- d) výdaje na léčbu pacientů CKD, představujících zhruba 1 % celkové populace, dosahují přibližně 3–4 % celkových výdajů na zdravotnictví (resp. výdajů NHS)

8. Při porovnání nákladů na léčbu přístrojovou peritoneální dialýzou (APD) a kontinuální peritoneální dialýzou (CAPD) ve vztahu k nákladům na léčbu nemocniční hemodialýzou (HD) platí:

- a) APD/CAPD jsou o 36 %, resp. 56 % levnější než náklady na provoz nemocniční HD
- b) APD/CAPD jsou obě přibližně o 50 % levnější než náklady na provoz nemocniční HD
- c) APD je stejně nákladná a CAPD o 30 % levnější než nemocniční HD
- b) APD/CAPD jsou o 10 % resp. 26 % levnější než náklady na provoz nemocniční HD

Správné řešení z minulého čísla:

1 c, 2 a, 3 b, 4 d, 5 c, 6 b, 7 b, 8 d, 9 b, 10 c, 11b, 12 c, 13 b