

POSTGRADUÁLNÍ NEFROLOGIE

VÝBĚR ZE SVĚTOVÉ LITERATURY S KLINICKÝMI KOMENTÁŘI

Ročník VII Číslo 1

Únor 2009

Řídí redakční rada:

Předseda:

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

Členové:

Doc. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.
I. interní klinika FN, Plzeň

Prof. MUDr. Sylvie Dušilová Sulková, DrSc.
Klinika gerontologická a metabolická FN,
Hradec Králové

Doc. MUDr. Ivan Rychlík, CSc.
II. interní klinika 3. LF UK a FNKV, 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 Viklický, 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 nemusí nutně shodovat s názory
nakladatele nebo sponsora.

Copyright © 2009

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: Nová potransplantační imunosuprese*..... 2
- *Chronické onemocnění ledvin má nepříznivý vliv na bezpečnost pacienta* 4
- *Prevalence infekce Helicobacter pylori u dialyzovaných nemocných* 5
- *Inhibice angiotensinu snižuje kardiovaskulární a renální riziko
i u pacientů s renovaskulárním onemocněním*..... 6
- *Prognóza těhotenství u žen s lupusovou nefritidou* 8
- *Hyperonkotické koloidy a akutní poškození ledvin u kriticky nemocných* 9
- *Diuretika, akutní poškození ledvin a hemofiltrace: léčit pacienta, ne diurézu*..... 10
- *Hypotermická přístrojová perfuze zlepšuje výsledky transplantací ledvin*..... 11
- *Akutní poškození ledvin zvyšuje u seniorů riziko chronického selhání ledvin*..... 12
- *Vysoké koncentrace FGF-23 jsou spojeny s nepříznivou prognózou
hemodialyzovaných pacientů, a to bez vztahu k fosfatémii*..... 13
- *Diabetici na dialýze v Itálii: národní epidemiologická studie* 14
- *Tento měsíc v The New England Journal of Medicine*..... 16



www.nefrol.cz

Vydávají:

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



Česká
Transplantační
Společnost

www.transplant.cz

MUDr. Štefan Vítka, CSc.

V prvním období orgánových transplantací, tj. v „předcyklosporinové éře“, byla udržovací imunosuprese založená na kombinaci **azathioprinu** (purinový antagonist) a relativně vysokých dávek **prednisonu**. Tato kombinace bývá obvykle označována za „konvenční imunosupresi“. Začátkem šedesátých let bylo spektrum imunosupresivních molekul rozšířeno o první biologické látky – tzv. **polyklonální globuliny** (antithymocytární a antilymfocytární), které byly získávány senzibilizací u koní nebo králíků. Od začátku osmdesátých let minulého století, kdy byl do klinické praxe uveden **cyklosporin A**, byly možnosti potransplantační imunosuprese obohaceny o další kalcineurinový inhibitor (CNI) – **tacrolimus** (Prograf, Astellas), se stejným mechanismem účinku, ale s jiným profilem nežádoucích účinků. V devadesátých letech byl azathioprin nahrazen jiným antimetabolitem, **kyselinou mykofenolovou**, která je k dispozici ve formě esteru (mykofenolát mofetil, Cellcept, Roche) nebo sodné soli (mykofenolát sodný, Myfortic, Novartis Pharma).

Imunosupresivní armamentarium obohatily zejména inhibitory proliferčních signálů (známé i jako mTOR inhibitory), **sirolimus** (Rapamune, Wyeth) a jeho derivát **everolimus** (Certican, Novartis), které jsou na rozdíl od CNI téměř prosty nežádoucích nefrotoxicích účinků. K polyklonálním globulinům přibýly (a záhy byly opuštěny) monoklonální protilátky proti T-receptoru lymfocytů (**OKT3**, později i **OKT4**) a zejména monoklonální **protilátce proti receptoru IL2** (daclizumab a basiliximab).

Kromě „úspěšných molekul“ byl konec minulého století poznamenán i některými selháními: do řádného klinického testování nepostoupil inhibitor metabolismu purinů – **deoxyspergualin**, pro podezření z nefrotoxicity bylo u nemocných po transplantaci ledviny předčasně pozastaveno klinické zkoušení **FTY720** (antagonista sfingosin 1-fosfatázy), ze zcela jedinečným mechanismem účinku. Do dalších fází klinického zkoušení nepostoupil ani derivát leflunomidu – **FK778** (inhibitor syntézy pyrimidinů), protože nevykazoval požadovanou účinnost a jeho antivirové účinky nebyly klinicky potvrzeny. Selhaly i monoklonální protilátky **anti-CD154** a **anti-IL15**. Další látkou, která nepostoupila do další fáze klinického zkoušení u nemocných s psoriázou, byl i inhibitor fosfatázy purinových nukleotidů – **R3421** (původně BCX4208).

Začátek nového tisíciletí nepřinesl – na rozdíl od devadesátých let – téměř žádné nové molekuly, které by byly specificky indikovány pro orgánové transplantace. Nedostatek je patrný nahlédnutím do registru klinických studií www.clinicaltrials.gov. Z celkového počtu asi 800 probíhajících klinických „transplantačních“ studií je testováno jenom několik málo nových molekul (belatacept, AEB071, CP690,550, ISA247). Toto období lze charakterizovat hledáním správných dávek imunosupresiv, které pro klinické použití již schválily FDA nebo jiné regulační autority. Typickým příkladem takového úsilí je minimalizace imunosuprese, jak byla testována v rámci studie SYMFONIE, a nové kombinace známých imunosupresivních látek (sirolimus/tacrolimus, sirolimus/MMF, certican/tacrolimus). Mnoho látek prokázalo svou účinnost v jiných indikacích než v transplantologii (rituximab, alemtuzumab).

Malé molekuly

Za „malé molekuly“ jsou označovány neproteinové látky, které obvykle atakují intracelulární receptory. V současné době jsou v klinických studiích II. a III. fáze u nemocných po transplantaci ledviny testovány tři nízkomolekulární látky: ISA247 (Isotechnika), AEB071 (Novartis) a CP690,550 (Pfizer).

ISA247 je perorální semisyntetický strukturální analog cyklosporinu A, u něhož byl modifikován první aminokyselinový zbytek molekuly. Je účinnější než cyklosporin A při *in vitro* testech nebo *in vivo* při heterotopické transplantaci srdce. Experimentální práce prokazují, že ISA247 nemá nefro-

toxické účinky. Vysoká účinnost této látky a absence nefrotoxicity předurčila ISA247 k zahájení klinického zkoušení u nemocných s těžkou formou psoriázy a po transplantaci ledviny. Celkem 334 nemocných po transplantaci ledviny dostávalo v rámci II. fáze šestiměsíčního klinického zkoušení tři různé dávky ISA247 (0,4 mg, 0,6 mg nebo 0,8 mg/kg), přičemž kontrolní skupina byla léčena tacrolimem. Imunosuprese spočívala v indukci anti-IL2r protilátky, v udržovací fázi byli pacienti léčeni ISA247, MMF a steroidy. Incidence akutních rejekcí se v porovnávaných skupinách pohybovala v rozmezí 2,3–10,7 %, v kontrolní skupině léčené tacrolimem činila 5,8 %. Renální funkce byly srovnatelné ve všech porovnávaných skupinách. Proto mohla ISA247 postoupit do III. fáze klinického testování (Gaber et al., 2008).

Inhibitory Janusové kinázy (CP-690550). Janusová kináza (JAK = Just Another Kinase) je cytoplasmatická tyrosin-kináza, která se podílí na přenosu signálů celé řady receptorů běžných cytokinů. V porovnání s jinými členy JAK rodiny představuje JAK3 atraktivní cíl pro imunosupresiva. V současné době probíhá druhá fáze klinického zkoušení, ve které jsou podávány dvě různé dávky JAK3, přičemž kontrolní rameno je léčeno cyklosporinem A. První výsledky této studie byly publikovány v loňském roce (van Gurp, 2008).

Inhibitor PKC (AEB071). Různé izoformy fosfokinázy C (PKC) hrají klíčovou roli při přenosu signálu z aktivovaného T-receptoru nebo receptoru CD28 dále do nitra buňky. **AEB071** je novou nízkomolekulární látkou pro perorální podání, která inhibuje fosfokinázu C, a tím i časnou aktivaci T-receptoru. Mechanismus účinku AEB je tedy zcela odlišný od mechanismu účinku kalcineurinových inhibitorů nebo mTOR inhibitorů. Imunosupresivní vlastnosti AEB se projevují inhibicí klasické i nové izoformy PKC. Preklinické studie potvrdily, že monoterapie AEB nebo jeho kombinace s adjuvantními imunosupresivy prodlužuje přežívání štěpů po heterotopické transplantaci srdce i přežívání ledvinových alloštěpů ve zvířecím modelu (Bruns et al., 2006).

V poslední době byly zahájeny tři klinické studie II. fáze, ve kterých byl AEB kombinován s různými imunosupresivními látkami. V první z nich byl v iniciační fázi podáván spolu s kortikoidy a tacrolimem, který byl po třech měsících vysazen. Další studie byla od začátku bez kalcineurinových inhibitorů a AEB byl podáván s mykofenolátem sodným. Tyto studie musely být předčasně ukončeny, protože jejich explorativní ramena měla vyšší incidenci akutních rejekcí, než bylo akceptováno. Ve třetí studii je AEB podáván v dávce 600 mg denně v kombinaci s kortikoidy a everolimem, který je udržován v terapeutickém rozmezí 4–8 ng/ml. Nevelká skupina nemocných, kteří jsou tímto režimem v IKEM léčeni, má v prvním roce výbornou funkci štěpu a z nežádoucích účinků je pozoruhodná jenom ostipace.

Biologické látky¹

Nové biologické látky zcela změnily vžitý názor, který doposud panoval v transplantační medicíně. Tradiční představa je, že se protilátky podávají jako indukční zásah v perioperačním období s cílem vyvolat nespecifickou depleci T-lymfocytů pomocí OKT3, polyklonálních preparátů nebo recentněji i alemtuzumabem, anebo nedeplečními monoklonálními protilátkami zacílenými proti receptoru interleukinu 2. Nová generace netoxických biologických látek byla vyvinuta pro udržovací imunosupresi. Dlouhodobá biologická léčba je možná díky tomu, že byla zdokonalena „humanizace“ protilátek, a proto jejich dlouhodobá imunogenicita téměř vymizela. Typickým reprezentantem této změny je belatacept a další dvě protilátky patřící do této skupiny – efalizumab, humanizovaná anti-LFA1, a alefacept (Amevive) fúzní protein LFA3-Ig.

Blokáda kostimulace – belatacept. Kostimulace neboli druhý signál je kritická pro trvalou aktivaci naivních T-lymfocytů. CD28/B7 je velmi důležitá

¹ Důležité je porozumět používané terminologii: všechny monoklonální protilátky končí příponou „-mab“; fúzní proteiny pak příponou „-cept“. Např. „-ximab“ ukazuje na chimerickou monoklonální protilátku, „-zumab“ odkazuje na humanizovanou protilátku, „-cept“ odkazuje na fúzi receptoru s Fc částí lidského IgG1. Písmena, která předchází příponu „-mab“ znamenají u = lidský (human), o = myší (mouse), a = krys (rat), e = kreččí (hamster), i = primát, xi = chimerický.

signální cesta v četných modelech transplantace nebo autoimunity. Pro léčbu revmatoidní artritidy byl schválen **abatacept**, fúzní protein CTLA4-Ig, který je kompetitivním antagonistou CD28. **Belatacept**, který byl speciálně vyvinut pro transplantace, je abataceptem druhé generace, protože má větší afinitu k receptoru CD86. Terapeutická účinnost abataceptu i belataceptu je podmiňována vazbou na ligand CD80/CD86. V současnosti probíhají dvě klinické studie III. fáze, v nichž se belatacept podává po transplantaci příjemcům marginálních ledvin (do druhé studie byli zařazeni nemocní s ledvinou od standardních dárců nebo od žijících dárců). Pacienti nedostávají žádné kalineurinové inhibitory, udržovací imunoprese spočívá v podávání MMF a kortikoidů a v intravenózní infuzi belataceptu každé čtyři týdny. V IKEM dosáhli první nemocní přežití 24 měsíců. Další dvě studie byly provedeny u nemocných, kteří byli po transplantaci léčeni CNI a konvertováni na belatacept, a studie, v nichž jsou po indukci thymoglobulinem steroidy rychle z imunoprese odstraněny. Jiný přístup spočívá v kombinaci belataceptu se sirolimem s cílem navození tolerance. V jiné probíhající studii se kombinuje belatacept s alemtuzumab. Belatacept je testován rovněž u nemocných po transplantaci jater.

Další kostimulační blokátory. Neúspěch s protilátkou anti-CD154 (vyvolávala tromboembolické komplikace) podnítil zájem o další CD-40 specifické monoklonální protilátky. Nejpozoruhodnější z nich je **4D11**, která je ve svém důsledku plně lidskou protilátkou. U primátů významně oddaluje rejekci štěpu, takže může být v nejbližší budoucnosti podrobena klinickým zkouškám. Další protilátky, včetně monoklonální protilátky proti molekule B7, v experimentálních modelech transplantací selhaly. Teoreticky by byla nejideálnější imunopresi blokáda receptorů CD28 – nicméně tato blokáda způsobuje cytokinovou „bouři“ a celé spektrum nežádoucích účinků. Bezpečnou i dostatečně účinnou se zdála být protilátka anti-CD28 – FK734 (Astellas), musela však být z klinického zkoušení stažena pro nežádoucí účinky.

Anti-adhezivní molekuly. V experimentálních modelech bylo prokázáno, že inhibice LFA-1 vede k supresi imunitní odpovědi a prodlužuje přežívání štěpů. **Efalizumab** je humanizovaná CD11a – specifická IgG1, která byla v roce 2003 schválena pro léčbu psoriázy. V současnosti se vyvíjí její subkutánní forma, která bude testována v udržovací léčbě po orgánových transplantacích. Ve II. fázi klinického zkoušení u nemocných po transplantaci ledviny bylo dosaženo slibných výsledků, nicméně pacienti s vyšší dávkou efalizumabu v kombinaci s cyklosporinem měli vyšší incidenci potransplantačních lymfoproliferací. **Alefacept** je lidský fúzní protein, LFA3-IgG1, který se LFA-3 porcí váže na CD2 T-lymfocyty. V roce 2003 byl schválen pro léčbu těžkých forem psoriázy. V transplantologii byl testován na zvířecím modelu transplantace srdce a v současnosti je testován rámci II. fáze klinického zkoušení v udržovací léčbě nemocných po transplantaci ledviny. Další protilátkou, která byla již schválena pro léčbu Crohnovy choroby a rozstroušené sklerózy, je **natalizumab** (humanizovaný anti-integrin VLA4). Musel však být z klinického použití stažen pro četný výskyt nežádoucích účinků. Jeho využití v transplantaci medicíně je nejasné.

Inhibice komplementu. Podle některých recentních studií se zdá, že zásadní roli při iniciaci a udržování alloimunitní odpovědi hrají i jednotlivé komponenty komplementové kaskády. **Eculizumab** (Alexion), je humanizovaná monoklonální protilátka specificky inhibující C5a, která byla schválena pro léčbu paroxysmální noční hemoglobinurie a v současnosti je testována i u transplantaci u zvířat.

Imunosuprese B-buněk. Dosavadní pokrok v transplantologii byl dosažován především imunopresiv, které inhibovaly imunitní odpovědi na T-lymfocyty. Proto T-buňkami zprostředkovaná akutní rejekce přestala být závažným problémem. Nyní se dostala do popředí pozornosti imunitní odpověď zprostředkovaná B-buňkami (humorální rejekce). **Rituximab**, který je schválen pro léčbu B-buněčných malignit, je nyní „of label“ podáván u nemocných vyžadujících účinnou depleci B-buněk exprimujících CD20. Nutno však podotknout, že protilátky produkující buňky neexprimují znak CD20 a rituximab nemá žádný přímý účinek na tvorbu protilátek. **AME-133** (Eli Lilly) představuje druhou generaci anti-CD20 monoklonálních protilátek, které mají mnohem vyšší afinitu než rituximab. Podobně i humanizované anti-CD20 monoklonální protilátky **ocrelizumab** (Genetech) a **ofatumumab** (Genmab) jsou nyní testovány v klinických studiích u nemocných s revmatoidní artritidou, chronickou lymfoblastickou leukémií a non-hodgkinským

lymfomem. **Epratuzumab** (Immunomedics) je humanizovaná protilátka proti CD22, který je se stoupající intenzitou exprimován na zrajících B-buňkách. Mohla by selektivně inhibovat buňky angažované v produkci protilátek bez toho, aby docházelo k depleci všech B-buněk. **Belimumab** (Human Genome Sciences) je nová BlyS specifická lidská monoklonální protilátka, který byla vyvinuta pro léčbu systémového lupusu a pro další autoimunitní choroby spojené s tvorbou protilátek. **BR3-Fc** (Genentech) je rekombinantní fúzní protein v časných stádiích klinického hodnocení u revmatoidní artritidy. **Bortezomib** (Velcade, Millenium Pharmaceutical) je inhibitor proteasomů, který byl v roce 2005 schválen pro léčbu mnohočetného myelomu. V současnosti je testován u nemocných s dalšími hematologickými malignitami (lymfomy) a u některých karcinomů solidních orgánů (prostaty, plic, mammy a ovarií). Váže se na 26S proteasomový komplex, který hraje úlohu v degradaci nadbytečných proteinů metabolicky aktivních buněk. V současnosti probíhá v Mayo Clinic v Rochesteru monocentrická studie s bortezomibem u nemocných po transplantaci ledviny u protilátkami zprostředkované rejekce.

Cytokininové cesty. Cytokiny jsou všudypřítomné komponenty alloimunitní odpovědi. Nejznámějším příkladem této skupiny je protilátka proti **IL2 receptoru**, která je již standardní součástí transplantační medicíny. Mnoho dalších cytokinů bylo zkoumáno z pohledu využití v transplantační medicíně.

Interleukin 6 (IL-6) je produkován různými buňkami, včetně epitelálních buněk tubulárního epitelu. Má prozánětlivé i protizánětlivé vlastnosti. Klíčovou úlohu v regulaci byla identifikace IL-6 solubilního receptoru (sIL-6r), který je schopen stimulovat mnoho buněčných odpovědí. Koncentrace IL-6 je zvýšena v séru i v moči. **Tocilizumab** (Roche) je humanizovaná protilátka proti receptoru IL6, která byla zkoušena v klinických studiích u revmatoidní artritidy (Jones, 2001). Nyní čeká na schválení pro tuto indikaci, ale její využití v transplantologii není jasné. Několik protilátek (infliximab, golimumab a etanercept) bylo vyvinuto s cílem inhibovat či zcela odstranit účinky TNFα. Jejich účinek byl prokázán zejména u zánětlivých střevních onemocnění a revmatoidní artritidy, ale i u jiných autoimunitních chorob. Použity byly rovněž v pilotních klinických studiích v transplantologii. Např. Genz29155 (Genzyme), jehož intracelulární protein není zatím identifikován, inhibuje apoptózu vyvolanou TNFα. V experimentu byl jeho účinek synergický se sirolimem, nikoli však s cyklosporinem A (Weaver et al., 2008).

Závěr

Hlavní hnací silou současného vývoje nových imunopresivních látek je snaha o nalezení molekul, které budou prosty dlouhodobé toxicity. Takové požadavky splňují nejlépe některé monoklonální protilátky, které jsou určeny nikoli pro indukci, ale pro udržovací imunopresi. Z hlediska klinického zkoušení je „nejdále“ belatacept a pak některé „malé molekuly“ – AEB071, C0690,550.

Na klinickém vývoji všech významných imunopresivních látek pro transplantace ledviny, jater i pankreatu se podílel i IKEM. Počátkem devadesátých let to byl generický ekvivalent původní formulace cyklosporinu A – Consupren sol., cps. (Galena), později i jeho mikrodisperse – Equoral, cps., IVAX Pharmaceuticals, a mykofenolát sodný. Z originálních nízkomolekulárních imunopresiv byly v IKEM testovány FK778 a FTY720 a z biologických látek protilátka proti T-receptoru lymfocytů CD3 a CD4 (Exbio). V současné době probíhá v IKEM klinické testování monoklonálních protilátek belataceptu, alemtuzumabu a alefaceptu a malých molekul AEB071, C0690, 550. Ve IV. fázi klinického testování je nová forma tacrolimu s prodlouženým uvolňováním MR4 (Advagraf, Astellas).

Literatura

- Bruns C, Palli C, Beerli C, et al. NVP-AEB071 (AEB), a novel oral inhibitor of early T-cell activation, prolongs rat cardiac allograft survival used alone and in combination with cyclosporine, everolimus or FTY720. Am J Transplant 2006;6:316.
- Gaber AO, Busque DS, Mulgaokar S, et al. ISA247: a phase IIB, multicenter, open label, concentration-controlled trial in de novo renal transplantation. Am J Transplant 2008;8(Suppl 2):336.
- Jones SA., Horoucní S., Topory N. a spol.: The soluble interleukine 6 receptor: mechanisms of production and implication in disease. FASEB Journal 2001; 15: 43
- van Gurp E, Weimar W, Gaston R, et al. Phase 1 dose-escalation study of CP-690 550 in stable renal allograft recipients: preliminary findings of safety, tolerability, effects on lymphocyte subsets and pharmacokinetics. Am J Transplant 2008;8:1711–1718.
- Weaver TA, Chardefidine AH, Leopardi FV, et al. Pre-clinical assessment of Genz-29155, a novel small molecule inhibitor of apoptosis with anti-rejection effects in non-human primates. Am J Transplant 2008;8(Suppl 2):229.

Chronické onemocnění ledvin má nepříznivý vliv na bezpečnost pacienta

Seliger SL, Zhan M, Hsu VD, Walker LD, Fink JC. Chronic kidney disease adversely influences patient safety. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:2414–2419.

Bepečnost pacienta má vysokou prioritu ve snahách o zlepšení zdravotní péče. V roce 1999 vyšla zpráva z Institute of Medicine pod názvem „To Err Is Human: Building a Safer Health System“ (Chybovat je lidské: vytváření bezpečnějšího zdravotního systému), která doložila, že 44 až 98 tisíc úmrtí při hospitalizaci je zapříčiněno medicínským pochybením (Kohn, 1999). S ohledem na zvyšující se pozornost věnovanou tomuto problému byla Agenturou pro výzkum a kvalitu ve zdravotní péči (Agency for Healthcare Research and Quality – AHRQ) vytvořena sada indikátorů pro bezpečnost pacienta (tzv. PSI), které mohou pomoci monitorovat výskyt nežádoucích účinků v různých oblastech léčebné péče. V předchozích studiích byly indikátory bezpečnosti použity s cílem odhalit faktory ovlivňující bezpečnost pacienta, které jsou specifické jak na úrovni hospitalizace, tak na úrovni pacienta. Chronické onemocnění ledvin (CKD) je velmi časté onemocnění, které se vyznačuje některými atributy, které mohou potenciálně zvýšit riziko medicínského pochybení s negativními následky pro bezpečnost pacienta. U pacientů s CKD lze pozorovat zvýšený počet hospitalizací a střetů se zdravotnickým systémem, což je činí zvýšeně zranitelné vůči medicínským omylům či pochybením. Navíc je CKD spojeno s patologickými procesy – anémií, osteopenií, náchylností k hyperhydrataci, poruchám elektrolytů a infekcím – které mohou zvyšovat riziko nežádoucích komplikací zdravotní péče. Pro CKD je také charakteristická porucha vylučování četných látek a léčiv, která zvyšuje riziko nesprávného dávkování léčiv a toxicity. Snad nejdůležitější okolností je skutečnost, že CKD zůstává v řadě případů nerozpoznáno, což vede k tomu, že poskytovatelé léčebné péče nepodnikají potřebné kroky k prevenci či řešení některých léčebných komplikací. Cílem studie bylo pomocí indikátorů bezpečnosti (PSI) vyhodnotit u souboru hospitalizovaných pacientů výskyt nežádoucích příhod spojených s CKD ovlivňujících jejich bezpečnost.

Šlo se o průřezovou observační studii u pacientů hospitalizovaných a léčených ambulantně v zařízeních Veteran's Health Administration (VHA) ve fiskálním roce 2005. Do souboru byli zařazeni pacienti, kteří byli v daném období akutně hospitalizováni, přičemž byla známa hodnota sérového kreatininu v období před hospitalizací. Primární sledovanou veličinou byla přítomnost CKD (definovaná jako $eGF < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, MDRD formule) v období jeden týden až jeden rok před hospitalizací. Pacienti s CKD byli následně rozřazeni do tří kategorií v závislosti na stupni renální insuficience (< 30 ; $30\text{--}44,9$; $45\text{--}60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Jako komorbidit byly sledovány karcinomy, diabetes mellitus, kardiovaskulární onemocnění. Z demografických parametrů byly sledovány pohlaví, věk v době přijetí a etnický původ. Pomocí softwaru AHRQ PSI 3.0a byly stanoveny specifické PSI v rámci jednotlivých podskupin pacientů. Pomocí softwaru bylo stanoveno, u kterých hospitalizací je zvýšené riziko pro každý PSI. Ze série 20 standardních PSI bylo vybráno třináct, u nichž byl odůvodněný předpoklad, že mohou mít určitý vztah k CKD, a dále bylo vybráno šest indikátorů bezpečnosti ze série „pokusných“ PSI (tj. PSI, které nebyly prověřeny předchozími studiemi). Jako primární statistická analýza byl proveden výpočet PSI pro pacienty s CKD a bez CKD a upraven s ohledem na demografické údaje a komorbidit.

V sledovaném období prodělalo jednu akutní hospitalizaci a mělo přitom údaj o sérovém kreatininu před hospitalizací 247 176 pacientů v programu VHA. Chronické onemocnění ledvin bylo přítomno u 29 % nemocných v souboru (průměrná hodnota $eGF 42,5 \text{ ml/min/1,73 m}^2$); tito pacienti byli starší a častěji jiného než černošského původu, častěji se u nich vyskytoval diabetes, kardiovaskulární onemocnění, karcinom a doba pobytu byla delší než u pacientů bez CKD. Pacienti s CKD měli vyšší riziko pro několik PSI vázaných na chirurgickou péči: pro pooperační frakturu krčku stehenní kosti, pro pooperační poruchy elektrolytů/metabolismu, pro komplikace anestezie, pro pooperační respirační selhání a pooperační sepsi. Umírali rovněž častěji na příčiny, u nichž riziko úmrtí bývá považováno za nízké, a častěji se u nich vyvinuly infekční komplikace jako následek léčebné péče. Když byla posuzována vazba CKD s kombinací všech PSI, byl prokázán nárůst rizika o 19 % oproti skupině pacientů bez CKD (RR 1,19; 95% IS 1,13–1,25). Dále byl pozorován významný lineární vzestup PSI napříč kategoriemi eGF . Nárůst PSI v závislosti na poklesu eGF bylo možno sledovat především ve věkových kategoriích do 60 let, u pacientů ≥ 75 let se riziko nežádoucích příhod (PSI) zvyšovalo pouze u pacientů s nejnižší eGF ($< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Závěrem tedy bylo konstatováno, že CKD je důležitým faktorem, který významně zvyšuje riziko vzniku řady nežádoucích příhod ohrožujících bezpečnost pacienta (PSI). Tento vztah lze prokázat jak z hlediska jednotlivých PSI, tak z pohledu PSI jako celku.

■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Od první stěžejní práce, která upozornila na vysoký podíl medicínských pochybení na celkovém počtu úmrtí hospitalizovaných pacientů v USA, uplynulo deset let (Kohn, 1999). V tomto období výrazně posílily snahy o odhalení a posouzení příčin a následků medicínských omylů a pochybení, majících za následek újmu na zdraví pacienta. Sada bezpečnostních indikátorů (PSI) vyvinutá americkou Agenturou pro výzkum a kvalitu ve zdravotní péči může sloužit jako prostředek pro kvantifikaci nežádoucích účinků v zařízeních poskytujících akutní péči za použití běžně dostupných administrativních údajů. Díky PSI se podařilo prokázat některé konkrétní nedostatky na úrovni nemocniční péče, na úrovni hrazení léčebné péče či etnické příslušnosti, které mohou negativně ovlivnit bezpečnost pacienta. Komentovaná studie přesvědčivě doložila, že kromě jiných faktorů se CKD uplatňuje také na vzniku některých příhod negativně ovlivňujících bezpečí pacienta a že celkově snižuje bezpečnost pacienta, pokud hodnotíme účinek CKD globálně. Z hlediska specifických PSI byly ve studii hodnoceny především komplikace chirurgické péče a komplikace akutních hospitalizací obecně. V některých případech šlo o zcela konkrétní, dobře definovanou komplikaci (např. zlomenina krčku stehenní kosti), v jiných případech o komplikaci relativně neurčitou či méně přesně definovanou (např. pooperační porucha fyziologických funkcí/metabolického stavu). Rozsah a velmi různorodý charakter specifických komplikací se zdá být v souladu s představou, že CKD může při akutní hospitalizaci pacienta predisponovat ke vzniku závažných příhod mnoha mechanismy, jejichž objasnění by vyžadovalo další rozbor. Globální nepříznivou povahu změn vázaných na CKD bylo možno dokumentovat na složeném výstupu všech PSI, který se lišil o necelých 20 % v neprospěch pacientů s CKD. Tento efekt se zdál podstatně méně průkazný u starších pacientů (≥ 75 let). Podobný nálezný, tedy významné ovlivnění nízké eGF věkem, popsali O'Hare et al. (2007) ve vztahu k úmrtím pacientů v zařízeních VHA. Je otázkou, nakolik mohou být vý-

sledky v dané věkové kategorii seniorů ovlivněny různými metodickými problémy při stanovení eGF (otázka přesnosti stanovení eGF či norem pro eGF apod.). Ačkoli problematice CKD jakožto závažného klinického faktoru ovlivňujícího negativně výskyt nežádoucích příhod je věnována rostoucí pozornost, zůstává celkový počet studií zaměřených na tuto oblast nízký (Manley, 2005; Blix, 2006). Hlavním „poselstvím“ komentované studie je sdělení, že nemocní s CKD jsou významně ohroženi řadou konkrétních nežádoucích příhod, vázaných na poskytnutí zdravotní péče. Lze předpokládat, ačkoli výsledky studie to implicitně neprokazují, že při řádné prevenci či zvýšené péči by bylo možno dosáhnout jejich poklesu či eliminace. Je proto žádoucí, aby použitá metodika byla dále propracována a zdokonalena s ohledem na komplikace, které lze předilekčně očekávat u pacientů s renálním postižením, resp. chronickým onemocněním ledvin.

Literatura

Blix HS, Viktil KK, Moger TA, Reikvam A. Use of renal risk drugs in hospitalized patients with impaired renal function – an underestimated problem? *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:3164–3171.

Kohn LT, Corrigan IM, Donaldson MS. To err is human: building a safer health system, Washington, D.C.: National Academy Press, 1999.

Manley HJ, Cannella CA, Bailie GR, St Peter WL. Medication-related problems in ambulatory hemodialysis patients: a pooled analysis. *Am J Kidney Dis* 2005;46:669–680.

O'Hare AM, Choi AI, Bertenthal D, et al. Age affects outcomes in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2758–2765.

Prevalence infekce *Helicobacter pylori* u dialyzovaných nemocných

Sugimoto M, Sakai K, Kita M, Imanishi J, Yamaoka Y. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in long-term hemodialysis patients. *Kidney Int* 2009;75:96–103.

Helicobacter pylori (HP) patří mezi bičíkaté, gram-negativní bakterie, které jsou schopné přežít i v kyselém prostředí žaludečního obsahu. Kromě známé asociace této infekce s chronickou gastritidou či peptickým vředem může HP přispívat také ke vzniku hyperplastických žaludečních polypů, adenomů či karcinomů žaludku a MALT lymfomů. Méně je ale známo, že HP může být zodpovědný i za vznik řady onemocnění mimo gastrointestinální trakt, jako jsou idiopatická trombocytopenická purpura, chronická idiopatická urtika či sideropenická anémie.

Kolem 25–75 % nemocných s chronickým onemocněním ledvin (CKD) trpí nějakou formou gastrointestinálních komplikací, ať již to jsou eroze žaludeční sliznice, peptické vředy, angiodysplazie či krvácení do GIT. Řada těchto onemocnění výrazně snižuje kvalitu života těchto nemocných a může vést i k malnutrici. Doposud nebyla prokázána jakákoli asociace mezi výskytem HP infekce a progresí CKD. Řada doposud publikovaných prací zahrnovala jen malé počty pacientů s krátkou dobou sledování.

Autoři komentované studie zahrnuli do svého sledování na Kjótské univerzitě celkem 539 hemodialyzovaných nemocných a 400 pacientů s normální renální funkcí, kteří byli gastrokopicky (GFS) vyšetřováni pro různé trávicí problémy (279) nebo v rámci pravidelných ročních prohlídek (121). Obě skupiny nemocných byly sledovány od roku 1997. U všech nemocných se HP infekce prokazovala pomocí sérologických testů s anti-HP IgG protilátkou a řada z nich také podstoupila GFS vyšetření.

Autoři si byli vědomi toho, že pozitivita sérologického testu s anti-HP IgG protilátkou může být u dialyzovaných nemocných falešně negativní vzhledem ke známému faktu snížené imunitní odpovědi u této skupiny nemocných. Proto byl průkaz HP infekce

prováděn u 70 náhodně vybraných jedinců s pozitivitou i bez positivity sérologického testu na HP ještě pomocí dechového testu s ¹³C-ureou a dále histologickým průkazem HP z biotických vzorků. Pokud byl jeden z těchto dalších testů pozitivní na HP, byl nemocný označen jako HP pozitivní a výsledky byly srovnávány se sérologickými testy. Srovnání těchto metod ukázalo, že specifita sérologického testu se pohybuje kolem 97,2 %, senzitivita byla 97 %, v případě positivity má test prediktivní hodnotu 94,6 % a v případě negativity 95,7 %. Vzhledem k těmto závěrům bylo tedy možné konstatovat, že sérologický test má i u hemodialyzovaných nemocných vysokou výpovědní hodnotu.

Při porovnání obou skupin vyšetřovaných se ukázalo, že prevalence positivity sérologických testů na HP byla přítomna u 48,6 % hemodialyzovaných nemocných, zatímco ve skupině pacientů bez CKD to bylo významně více, a sice u 78,5 % ($p < 0,001$). U skupiny dialyzovaných nemocných byla infekce výrazně častější u podskupiny diabetiků v porovnání s ostatními příčinami renálního selhání (60,2 % vs. 46,1 % u glomerulonefritidy, 43,8 % u ostatních diagnóz a 48,6 % u všech dialyzovaných; $p = 0,03$). Častější výskyt infekce byl také zaznamenán u nemocných dialyzovaných kratší dobu v porovnání s těmi, kteří byli léčeni déle (průměrná doba dialyzační léčby u HP pozitivních nemocných byla 6,6 roku vs. 9,45 roku u HP negativních pacientů; $p < 0,01$).

GFS vyšetřování podstoupilo 299 dialyzovaných nemocných bez ohledu na HP pozitivitu, aniž měli nějaké významnější symptomy. Gastritida byla prokázána u 77,8 % vyšetřovaných, žaludeční vřed u 11,4 %, duodenální vřed u 6,4 % a karcinom žaludku u pěti nemocných (1,7 %). Současná sérologická pozitivita HP byla u dialyzovaných nemocných s gastritidou přítomna jen u 47,2 % nemocných, zatímco u nemocných bez CKD to bylo až v 67 % ($p < 0,001$)! U ostatních diagnóz nebyly rozdíly mezi dialyzovanými a pacienty bez CKD signifikantní. Ukazuje to tedy na fakt, že přes naprosté chybění symptomů a i při současné negativitě sérologických testů na HP může mít významné procento dialyzovaných nemocných chronickou gastritidu, která může přispívat ke snížení kvality života nemocných, ale i k okultním ztrátám krve.

Z pohledu dlouhodobého sledování je zajímavý fakt, že prevalence infekce s délkou dialyzačního léčení klesá (vstupně u 51,6 %, po dvou letech u 42,9 % a po čtyřech letech u 38,3 %). Po čtyřech letech se pokles zastavuje a zůstává stabilní. Určitým vysvětlením může být fakt, že někteří z těchto nemocných byli během tohoto období léčeni pro HP infekci. Většina z pacientů (až 26,7 %) ale byla schopna spontánně infekci HP potlačit a stát se séronegativními. Spolu s poklesem prevalence infekce HP klesal i titr jejich protilátek v závislosti na délce dialyzačního léčení ($p < 0,001$).

■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

O tom, že prevalence HP infekce je u nemocných s CKD nižší než v běžné populaci, bylo referováno již v některých jiných studiích, sledujících výskyt této infekce nejen u hemodialyzovaných (Loffeld, 1991; Jaspersen, 1995), ale také u CAPD (De Vecchi, 1995) a i po transplantaci ledviny (Davenport, 1991). Jedna z mála prací, která naopak referovala o vyšším výskytu HP infekce u nemocných s CKD, byla publikována v *Transplant Proceedings* v roce 2007 (Khedmat, 2007). Komentovaná práce má oproti výše zmíněným publikacím některé přednosti a těmi jsou kromě poměrně velkého souboru nemocných (v jiných studiích to bylo kolem 100 pacientů) také délka sledování. Ta byla možná díky skutečnosti, že v Japonsku je poměrně malá transplantační aktivita, a tak je velké procento nemocných dlouhodobě dialyzovaných bez možnosti pod-

stoupit transplantaci. Ve shodě s ostatními studiemi prokázala, že HP pozitivní nemocní mají celkově kratší délku dialyzační léčby než nemocní HP negativní. Vysvětlení může mít dva důvody. Jednak s délkou dialyzačního léčení procento HP pozitivních nemocných klesá (až do čtvrtého roku dialyzační léčby), a jednak prevalence HP infekce byla výrazně vyšší u nemocných s DM, kteří – jak je dobře známo – mají celkově vyšší mortalitu na HD než ostatní nemocní bez DM.

Autoři článku provedli jakousi metaanalýzu několika desítek prací na toto téma a z ní zjistili, že prevalence HP u hemodialyzovaných nemocných v těchto studiích byla 43,4 % (v jejich práci to bylo 48,6 %), což je velmi podobné. U CAPD pacientů byla prevalence ještě menší, a sice 34,8 %. V kohortě všech nemocných s renální dysfunkcí to pak bylo 41,8 %. U kontrolní skupiny pacientů bez CKD, kteří byli testováni na HP infekci (zařazení byli jak nemocní trpící symptomy, tak bez nich), byla prevalence 48,9 % ($p < 0,001$).

V souvislosti s nízkou prevalencí HP u dialyzovaných nemocných se nabízí otázka, proč tomu tak je. Příčiny jsou pravděpodobně tři: 1) nemocní s CKD mají vyšší plazmatické koncentrace urey a dusíkatých metabolitů, které se ve zvýšené míře secernují do žaludečního obsahu; HP ale není schopen přežít v prostředí s vyšším obsahem urey, která působí inhibičně na jeho růst; 2) nemocní podstupující dialýzu jsou hlavně v počátečních stadiích onemocnění léčení antibiotiky z důvodu prevence infekce dočasněho cévního přístupu či v rámci léčby dalších komplikací; z důvodu renální dysfunkce dosahují často i vyšší koncentrace antibiotik, které jsou schopné HP likvidovat; 3) zvýšené koncentrace prozánětlivých cytokinů u nemocných na HD (zejména interleukinů 1 β , 6, 8 a TNF α) vedou k aktivaci zánětlivých elementů (lymfoplasmocelulární infiltrát), které infiltrují žaludeční mukózu. Výsledkem této infiltrace je urychlení procesu, jehož výsledkem je atrofická gastritida doprovázená zvýšením pH žaludečního obsahu. A v tomto alkalickém prostředí není HP schopen přežít. Do procesu vzniku atrofické gastritidy a změn v žaludeční sliznici vstupují ještě i další faktory, jako porucha mikrocirkulace v rámci snížené syntézy prostaglandinů, hypergastrinémie, zvýšené hladiny amoniaku a další. Nezanedbatelnou roli v patogenezi žaludečních lézí u dialyzovaných nemocných hraje i podávání antiagregační a antikoagulační terapie. Na tomto místě je tedy důležité zdůraznit, že negativita sérologických testů na HP a chybění klinických symptomů v žádném případě nevylučuje možnost závažné léze žaludeční sliznice u dialyzovaných nemocných.

Na závěr se nabízí otázka, zda dialyzované nemocné s HP pozitivitou léčit eradikační terapií, když řada prací ukazuje až 36 % pravděpodobnost „spontánní eradikace“ infekce u těchto nemocných. Odpověď zní, spíše ano. Léčba by ale měla proběhnout hlavně u dvou skupin pacientů: 1) tam, kde délka dialyzačního léčení přesáhla pět let, jelikož zde je pravděpodobnost „spontánní eradikace“ již velmi malá; 2) u dialyzovaných nemocných s diabetem, u nichž je vyšší výskyt HP infekce a menší pravděpodobnost „spontánní eradikace“.

Literatura

- Davenport A, Shallcross TM, Crabtree JE, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* in patients with end-stage renal failure and renal transplant recipients. *Nephron* 1991;59:597–601.
- De Vecchi AF, Quatrini M, Boni E, et al. Epidemiology of *Helicobacter pylori* in dialysis patients. *Perit Dial Int* 1995;15:178–179.
- Jaspersen D, Fassbinder W, Heinkel P, et al. Significantly lower prevalence of *Helicobacter pylori* in uremic patients than in patients with normal renal function. *J Gastroenterol* 1995;30:585–588.
- Khedmat H, Ahmadzad-Asl M, Amini M, et al. Gastro-duodenal lesions and *Helicobacter pylori* infection in uremic patients and renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2007;39:1003–1007.
- Loffeld RJ, Peltenburg HG, vd Oever H, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* antibodies in patients on chronic intermittent haemodialysis. *Nephron* 1991;59:250–253.

Inhibice angiotensinu snižuje kardiovaskulární a renální riziko i u pacientů s renovaskulárním onemocněním

Hackam DG, Duong-Hua L, Mamdani M, et al. Angiotensin inhibition in renovascular disease: a population-based cohort study. *Am Heart J* 2008;156:549–555.

Inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (ACE) a blokátory receptorů AT $_1$ pro angiotensin II (sartany) snižují účinně krevní tlak i u pacientů s renovaskulárním onemocněním. Vzhledem k tomu, že pacienti s renovaskulárním onemocněním byli vyřazeni z prospektivních randomizovaných kontrolovaných studií s inhibitory ACE i antagonisty angiotensinu, není v současné době jasné, jaký je jejich vliv na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu (kardiovaskulární riziko) a progresi renální insuficience (renální riziko). Aterosklerotické renovaskulární onemocnění (aterosklerotická stenóza renálních tepen) se vyskytuje asi u 7 % osob starších 65 let (Hansen et al., 2002). Pravděpodobně v souvislosti se stárnutím populace a snižující se mortalitou starších osob na další komorbiditě prevalence renovaskulárního onemocnění stoupá (Guo et al., 2007). Renovaskulární onemocnění především významně zvyšuje kardiovaskulární riziko. Pacienti s renovaskulárním onemocněním mají vysokou roční incidenci akutních koronárních příhod (30 %), cévních mozkových příhod (18 %), srdečního selhání (19 %) a vysokou roční mortalitu (17 %).

Systém renin-angiotensin je u pacientů s renovaskulárním onemocněním aktivován, t.č. ale není zcela jasné, jaký je přínos a jaká jsou rizika inhibice RAS u těchto pacientů. Na jedné straně nedávná metaanalýza patnácti studií ukázala, že inhibice angiotensinu (inhibitory ACE nebo sartany) snižuje mortalitu pacientů s renovaskulárním onemocněním o 85 % (Hackam et al., 2007), na druhé straně jiní autoři zdůrazňují potenciální rizika inhibice angiotensinu u těchto pacientů (zejména zhoršení renální funkce až vývoj akutního selhání ledvin a hyperkalémie – Onuigbo et al., 2005).

V komentované studii sledovali autoři prognózu celkem 3 570 pacientů s renovaskulárním onemocněním (od roku 1994–2005), které našli ve čtyřech kanadských administrativních databázích. Tyto databáze umožnily u zařazených pacientů sledovat postupný výskyt kardiovaskulárních, renálních a dalších komorbidit (včetně výskytu těchto komorbidit v pětiletém období před stanovením diagnózy renovaskulárního onemocnění), databáze ale neposkytly konkrétní hodnoty krevního tlaku ani biochemických parametrů, včetně sérového kreatininu. Jedna z databází poskytla podrobné informace o užívání inhibitorů ACE i antagonistů angiotensinu (Ontario Drug Benefit Database).

Z celkového počtu 3 570 pacientů bylo 1 877 (53 %) léčeno inhibicí angiotensinu, 1 693 pacientů ani inhibitory ACE ani sartany nedostávalo. Diagnóza renovaskulárního onemocnění byla stanovena u 52 % pacientů dopplerovskou ultrasonografií, u 19 % CT angiografií, u 20 % renální angiografií a u 18 % captoprilovou scintigrafií, u mnoha pacientů bylo provedeno více diagnostických metod současně.

Střední věk sledovaných pacientů byl 74 let, žen bylo 48 %, více než 80 % pacientů mělo hypertenzi, cca 30 % diabetes mellitus, 30 % dyslipidémii, více než 50 % ischemickou chorobu srdeční, 30 % klinické známky mozkové aterosklerózy, 50 % ischemickou chorobu dolních končetin, 35 % chronické srdeční selhání a 65 % chronické onemocnění ledvin. Šlo tedy o starší nemocné s vysokým

zastoupením závažných komorbidit, kterých bylo o něco více (ale s výjimkou diabetu, hypertenze a srdečního selhání statisticky nevýznamně) u pacientů léčených inhibicí angiotensinu. Průměrná doba sledování byla dva roky.

Primárním sledovaným parametrem byl kompozit smrti, infarktu myokardu a cévní mozkové příhody, sekundárními kardiovaskulárními sledovanými parametry byly jednotlivé výše zmíněné parametry a hospitalizace pro srdeční selhání, sekundárními renálními sledovanými parametry byly hospitalizace pro akutní selhání ledvin, hyperkalémie, nutnost zahájit chronickou dialyzační léčbu a arytmie (jako možný následek hyperkalémie).

Primární sledovaný parametr se během roku sledování vyskytl u 11,8 % pacientů s renovaskulárním onemocněním. Inhibice angiotensinu snížila riziko výskytu primárního sledovaného parametru o 25 %, po standardizaci vzhledem k demografickým charakteristikám, kardiovaskulárnímu riziku, komorbiditám, přístupu ke zdravotní péči a užívání dalších léčiv snížení rizika dokonce dále mírně stoupl na 30 % a zůstávalo vysoce statisticky signifikantní ($p < 0,001$). Roční riziko vývoje primárního sledovaného parametru bylo u pacientů, kteří nedostávali inhibitory ACE ani sartany, 13 %, u pacientů léčených inhibicí angiotensinu 10 %.

Kardiovaskulární příhody (celkem 573) byly u sledovaného souboru podstatně častější než příhody renální (361), nejčastěji se vyskytujícími jednotlivými kardiovaskulárními parametry byla hospitalizace pro srdeční selhání (celkem během doby sledování u 8 % pacientů). Inhibice angiotensinu snížila významně riziko hospitalizace pro srdeční selhání (o 31 %), zahájení chronické dialyzační léčby (o 38 %) a celkovou mortalitu (o 44 %). Inhibice angiotensinu ale neovlivnila riziko cévní mozkové příhody a akutního infarktu myokardu (vzhledem k relativně nízkému výskytu obou typů kardiovaskulárních příhod byl ale počet sledovaných pacientů pro hodnocení pravděpodobně nedostatečný).

Na druhé straně inhibice angiotensinu téměř zdvojnásobila u pacientů s renovaskulárním onemocněním riziko hospitalizace pro akutní selhání ledvin (zvýšení rizika o 83 %). Z 60 epizod akutního selhání ledvin jich bylo 36 reverzibilních a 24 ireverzibilních. U pacientů léčených inhibicí angiotensinu byl silný (ale po standardizaci statisticky nevýznamný) trend k vyššímu výskytu arytmií (o 30 %), naproti tomu výskyt hyperkalémie nebyl u pacientů léčených inhibicí angiotensinu významně vyšší (rozdíl 7 % byl statisticky nevýznamný). Riziko hospitalizace pro akutní selhání ledvin bylo statisticky významně vyšší u pacientů s diabetem (relativní riziko 2,11), chronickým onemocněním ledvin (RR 4,2) a u pacientů léčených kličkovými diuretiky (RR 1,98).

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Přítomnost renovaskulárního onemocnění se často pokládá, zejména vzhledem k dobře dokumentovanému zvýšenému riziku akutního selhání ledvin, za kontraindikaci léčby inhibitory ACE nebo blokátory receptorů AT_1 pro angiotensin II (Devoy et al., 1992). Jiní autoři se ale domnívají, že přínos inhibice angiotensinu převažuje i u těchto pacientů nad jejím rizikem a doporučují standardní podávání antagonistů angiotensinu jakou součástí optimální konzervativní léčby (Cooper et al., 2006).

Komentovaná studie potvrzuje kontroverzní důsledky inhibice angiotensinu u pacientů s renovaskulární hypertenzí. Na jedné straně studie ukázala možnou kardiovaskulární protektivitu inhibice angiotensinu, na druhé straně ale potvrdila výrazný vzestup rizika vývoje akutního selhání ledvin u takto léčených pacientů.

Hlavní výhodou komentované studie je, že poskytla první odhad redukce kardiovaskulárního rizika a rizika vývoje akutního selhání ledvin u populačního vzorku pacientů s renovaskulárním onemocněním. Je však třeba si uvědomit, že např. riziko akutního selhání ledvin může být u pacientů s renovaskulárním onemocněním ještě vyšší, než ukazují tato observační data, protože lze přepokládat, že lékaři část pacientů s vyšším rizikem akutního selhání ledvin k inhibici angiotensinu vůbec neindikovali.

Velmi významným zjištěním je i snížení rizika vývoje terminálního chronického selhání ledvin vyžadujícího dialyzační léčbu u pacientů s renovaskulárním onemocněním léčených inhibicí angiotensinu, což je v této populaci s řadou kardiovaskulárních komorbidit a relativně vysokým rizikem vývoje terminálního selhání ledvin velmi cenné. Inhibice angiotensinu tak zřejmě vyvolává akutní selhání ledvin u malé podskupiny pacientů s renovaskulárním onemocněním, zatímco u většiny těchto pacientů snižuje dlouhodobé riziko vývoje chronického selhání ledvin. Inhibitory ACE nebo blokátory receptorů AT_1 pro angiotensin II by měly být ordinovány velmi opatrně zejména pacientům s renovaskulárním onemocněním a diabetem, již přítomnou pokročilejší chronickou renální insuficiencí a pacientům léčeným kličkovými diuretiky, kteří mají nepochybně zvýšené riziko vývoje akutního selhání ledvin.

Velkým handicapem komentované studie je absence informací o sérové koncentraci kreatininu a glomerulární filtraci a také údajů o unilaterálnosti (nebo bilaterálnosti) a závažnosti stenózy renální tepny, i když je vzhledem k prevalenci chronického onemocnění ledvin, prevalenci hospitalizací a četnosti vyšetření sérového kreatininu pravděpodobné, že se obě hodnocené skupiny (pacienti léčení a neléčení inhibicí angiotensinu) v těchto parametrech významně nelišili. Podobně, vzhledem k tomu, že nejsou k dispozici žádné hodnoty krevního tlaku, nelze soudit, zda zlepšení kardiovaskulární a renální prognózy souviselo s lepší kontrolou krevního tlaku u pacientů léčených nebo neléčených antagony angiotensinu.

Závěry vyplývající z komentované studie je třeba interpretovat opatrně. Jde o observační (a nikoli prospektivní randomizovanou kontrolovanou) studii. Není tedy možno vyloučit, že prognózu pacientů mohly ovlivnit další (nesledované) parametry (i když z hlediska sledovaných komorbidit byla skupina léčená inhibicí angiotensinu v několika důležitých parametrech horší než skupina neléčená, a v úvahu bylo vzato více než 50 potenciálních faktorů včetně konkomitantní medikace). Z důvodů zejména zvýšeného rizika akutního selhání ledvin není příliš pravděpodobné, že prospektivní randomizovaná kontrolovaná studie s inhibicí angiotensinu bude někdy u pacientů s renovaskulárním onemocněním organizována.

Inhibice angiotensinu tedy může u pacientů s renovaskulárním onemocněním zlepšit kardiovaskulární i renální prognózu. Opatrné použití inhibitorů ACE a blokátorů receptorů AT_1 pro angiotensin II může být u těchto pacientů za pečlivého monitorování sérového kreatininu a kalémie přínosné.

Literatura

- Cooper CJ, Murphy TP, et al. Stent revascularization for the prevention of cardiovascular and renal events among patients with renal artery stenosis and systolic hypertension: rationale and design of the CORAL trial. *Am Heart J* 2006;152:59–66.
- Devoy MA, Tomson CR, et al. Deterioration in renal function associated with angiotensin converting enzyme inhibitor therapy is not always reversible. *J Intern Med* 1992;232:493–498.
- Guo H, Kalra PA, et al. Atherosclerotic renovascular disease in older US patients starting dialysis, 1996 to 2001. *Circulation* 2007;115:443–451.

Hackam DG, Spence D, Garg AX, et al. Role of renin-angiotensin system blockade in atherosclerotic renal artery stenosis and renovascular hypertension. *Hypertension* 2007;50:998–1003.

Hansen KJ, Edward MS, et al. Prevalence of renovascular disease in the elderly: a population-based study. *J Vasc Surg* 2002;36:443–451.

Kalra PA, Guo H, et al. Atherosclerotic renovascular disease in United States patients aged 67 years and older: risk factors, revascularization, and prognosis. *Kidney Int* 2005;68:293–301.

Onuigbo MA, Onuigbo NT. Late onset renal failure from angiotensin blockade (LORF-FAB): a prospective thirty-month Mayo Health System clinical experience. *Med Sci Monit* 2005;11:CR462–CR469.

Prognóza těhotenství u žen s lupusovou nefritidou

Imbasciati E, Tincani A, Gregorini G, et al. Pregnancy in women with pre-existing lupus nephritis: predictors of fetal and maternal outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:519–525.

Těhotenství u žen s lupusovou nefritidou (LN) zvyšuje riziko komplikací, jak ze strany matky, tak ze strany plodu. Extrarenální i renální relapsy systémového lupus erythematoses (SLE) se vyskytují zejména u žen s aktivním onemocněním jak během těhotenství, tak i po porodu a mohou vést i k vývoji akutního selhání ledvin či úmrtí matky (Kong, 2006). Dlouhodobá prognóza pacientů s LN se v posledních desetiletích v důsledku účinnější léčby významně zlepšila a u většiny patientek s difúzní proliferativní lupusovou nefritidou se daří dosáhnout dlouhodobé kompletní nebo alespoň parciální remise (Moroni et al., 2007).

Cílem komentované multicentrické retrospektivní studie bylo zjistit, zda se lepší prognóza LN promítla i do zlepšené prognózy gravidity u žen s lupusovou nefritidou.

V průběhu let 1985–2004 byla pod patronací Italské nefrologické společnosti (projekt „Rene e Gravidanza“) vytvořena kohorta 81 žen, u nichž proběhlo celkem 113 gravidit. Do kohorty byly zařazeny pacientky s diagnózou SLE dle kritérií Americké revmatologické asociace, průkazem LN na základě renální biopsie, těhotenstvím poté, co bylo diagnostikována LN, a dobou sledování alespoň 12 měsíců po skončení gravidity.

Primárními sledovanými parametry byla ztráta plodu definovaná jako neonatální smrt (úmrtí dítěte do 28 dnů po porodu) po vyloučení lékařsky indukovaného přerušení těhotenství a výskyt renálního relapsu u matky (definovaného jako vzestup proteinurie alespoň o 2 g/24 hodin, jestliže byla vstupní proteinurie < 3,5 g/24 hodin, nebo zdvojnásobení proteinurie, pokud byla vstupní proteinurie > 3,5 g/24 hodin, v obou případech současně s aktivním močovým sedimentem) během těhotenství nebo do 12 měsíců po porodu. Sekundárními sledovanými parametry byla mj. nízká porodní hmotnost, předčasný porod a stav onemocnění ledvin 12 měsíců po skončení těhotenství.

Systémový lupus erythematoses byl u 81 hodnocených patientek diagnostikován v průměru ve věku 21 let, renální biopsii absolvovaly v průměru ve věku 23 let a v době otěhotnění jim bylo v průměru 30 let (interval mezi renální biopsií a otěhotněním byl v průměru sedm let). Dle renální biopsie mělo 59 % patientek difúzní proliferativní LN (typ IV dle WHO), 24 % patientek membranózní LN (typ V), 10 % fokální proliferativní LN (typ III) a 7 % mesangiální LN (typ II). Střední sérová koncentrace kreatininu v době otěhotnění byla cca 80 μmol/l, glomerulární filtrace 1,5 ml/s/1,73 m², proteinurie 0,63 g/24 hodin, 15 % patientek bylo hypertenzních, 40 % mělo hypokomplementémii a 36 % mělo antikardiolipinové (antifosfolipidové) protilátky nebo pozitivní lupusové antikoagulans.

Stav renálního onemocnění byl v okamžiku otěhotnění hodnocen jako kompletní remise (proteinurie < 0,2 g/24 hodin, inaktivní

močový sediment a glomerulární filtrace > 1 ml/s/1,73 m²) u 49 % patientek, parciální remise (proteinurie 0,2–1 g/24 h, glomerulární filtrace > 1 ml/s/1,73 m²) u 27 % patientek, proteinurie > 1 g/24 h mimo nefrotické rozmezí u 10 % patientek a nefrotický syndrom u 3 % patientek. Glomerulární filtraci v rozmezí 0,5–1,0 ml/s/1,73 m² mělo při otěhotnění 11 % patientek. Extrarenální aktivitu (kožní nebo kloubní) mělo při otěhotnění 14 žen.

V období mezi stanovením diagnózy LN a otěhotněním bylo 58 % patientek léčeno kombinací kortikosteroidů a cyklofosfamidů, 27 % jen kortikosteroidy a 15 % kombinací steroidů s azathioprinem nebo hydroxychlorochinem. V době otěhotnění bylo 21 % patientek bez terapie, 49 % bylo léčeno pouze nízkými dávkami steroidů a 24 % kombinací steroidů a azathioprinu. Terapie v graviditě byla podobná terapii před graviditou, velmi malá část patientek (5 %) byla léčena kombinací steroidů a cyklosporinu a 60 % patientek dostávalo navíc nízké dávky kyseliny acetylsalicylové a 46 % patientek bylo po skončení těhotenství léčeno pulsy kortikosteroidů (nestandardně, od 40 mg methylprednisolonu i.v. 4–6 dní až po 500 mg methylprednisolonu tři dny po sobě).

Kromě tří elektivních přerušení těhotenství a devíti spontánních potratů skončila zbylá těhotenství porodem živého dítěte, pět z živě narozených dětí ale zemřelo do 28 dnů po narození. Ke ztrátě plodu tedy došlo (po vyloučení elektivních přerušení těhotenství) u 13 % těhotenství. Z pěti neonatálních úmrtí jedno dítě zemřelo na srdeční malformaci a čtyři zbývající na syndrom dechové tísně (ARDS), ve třech případech u dětí s velmi nízkou porodní hmotností (670–700 g) narozených mezi 25.–31. týdnem těhotenství. Ze dvou pozorovaných fetálních malformací byla jedna žena léčena sedm let před graviditou cyklofosfamidem a druhá žena rok před otěhotněním azathioprinem a v době gravidity byly obě pouze na nízké dávce steroidů. Preeklampsie byla diagnostikována u jednácti žen, u dvou patientek byla spojena s eklamptickými křečemi a u jedné pacientky s abrupcí placenty. Předčasný (před 37. týdnem) porod se vyskytl u 31 % patientek a ve 24 % těhotenství bylo porozené dítě menší, než odpovídalo délce gravidity.

Během těhotenství a do roku po porodu se u žen vyskytlo celkem 34 renálních relapsů (30 % těhotenství), 17 během těhotenství a 17 během prvního roku po porodu. Renální relapsy byly méně časté u žen s kompletní (14 %) nebo parciální (33 %) remisí než u žen s nefrotickou proteinurií (66 %) a glomerulární filtrací nižší než 1 ml/s/1,73 m² (69 %). Ve 20 případech došlo po znovuzavedení imunosupresivní léčby nebo zvýšení dávky steroidů k opětovnému vývoji kompletní nebo parciální remise. U tří patientek došlo k progresivnímu a ireverzibilnímu zhoršení glomerulární filtrace, jedna pacientka skončila v chronické dialyzační léčbě.

Prediktorem téměř 20krát zvyšujícím riziko ztráty plodu byla hypokomplementémie, naopak léčba nízkou dávkou kyseliny acetylsalicylové riziko ztráty plodu snížila téměř o 90 %. Hlavním prediktorem renálního relapsu v těhotenství nebo do 12 měsíců po jeho skončení byl klinický stav v době otěhotnění. Riziko renálního relapsu bylo ve srovnání s pacientkami v kompletní remisi třikrát vyšší u patientek v parciální remisi a devětkrát vyšší u patientek s proteinurií > 1 g/24 hodin a glomerulární filtrací < 1 ml/s/1,73 m².

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Prognóza těhotenství se u žen se SLE v posledních 40 letech podstatně zlepšila. Zatímco v letech 1960–1965 končilo 40 % těhotenství žen se SLE ztrátou plodu, v letech 2000–2003 tomu tak bylo jen u 17 % těhotenství (Clark et al., 2005). Těhotné ženy se

SLE mají ale ve srovnání se zdravými ženami stále 20krát vyšší mortalitu, 1,7krát vyšší riziko porodu císařským řezem, 2,4krát vyšší riziko předčasného porodu a třikrát vyšší riziko preeklampsie (Clowse et al., 2008).

U žen, u nichž je LN diagnostikována teprve v těhotenství, je riziko fetálních i mateřských komplikací velmi vysoké (Day et al., 2009). Ve vyspělých zemích jsou však obvykle SLE a LN diagnostikovány před otěhotněním a nefrolog (revmatolog) obvykle řeší otázku, zda lze dané ženě graviditu doporučit, nebo ne. Dosavadní informace o prognóze těhotenství u žen s preexistující LN nejsou zcela jednoznačné. Po vyloučení plánovaných interrupcí končí těhotenství u žen s LN porodem živého plodu v 65–92 % případů, očekávaný vztah prognózy gravidity k aktivitě LN byl potvrzen jen v některých (Rahman et al., 2005), ale ne všech (Moroni et al., 2002) souborech pacientek. Podobně, riziko aktivace LN v průběhu těhotenství nebo krátce po jeho skončení kolísá v různých sestavách nemocných mezi 8–27 % (Moroni et al., 2002, Rahman et al., 2005).

Komentovaná studie představuje nejrozsáhlejší soubor těhotných s LN diagnostikovanou biopsií (obvykle dlouho) před otěhotněním. Nejvýznamnějším prediktorem špatné fetální prognózy (spontánních potratů a perinatálních úmrtí) byla hypokomplementémie. Podobně i jiné studie popsaly vztah mezi hypokomplementémií a ztrátou plodu (Shibata et al., 1992) a opožděným růstem plodu (Kobayashi et al., 1992). Proteinurie přestala být nezávislým prediktorem fetální prognózy, pokud byl současně hodnocen stav renálního onemocnění (kompletní či parciální remise, aktivita onemocnění). Hypokomplementémie a proteinurie jsou zřejmě prediktory fetální prognózy jako markery aktivity SLE. Většina předchozích studií (ale ne všechny) prokázala vztah mezi aktivitou SLE a fetální prognózou (např. Cortés-Hernández et al., 2002).

Velký počet neonatálních úmrtí (většinou v důsledku předčasného porodu a opožděného růstu plodu) souvisel s vývojem preeklampsie. Preeklampsie se u pacientek s LN vyskytuje častěji, i když diagnóza preeklampsie je u pacientek s preexistujícím renálním onemocněním obtížná. Výrazný účinek kyseliny acetylsalicylové na fetální prognózu je v souladu s popsáním příznivým účinkem na vývoj preeklampsie u rizikových skupin nemocných (Coomarasamy et al., 2003).

Přes vysoký výskyt renálních relapsů (30 %) nemělo těhotenství u naprosté většiny pacientek s LN nepříznivý dlouhodobý vliv na renální funkci. Důkazy o zvýšeném riziku relapsů LN v souvislosti s těhotenstvím zdaleka nejsou jednoznačné, dvě recentní studie (Moroni et al., 2002; Tandon et al., 2004) neprokázaly zvýšený výskyt relapsů u těhotných žen s LN ve srovnání s pacientkami s LN, které těhotné nebyly.

Vyšší výskyt relapsů (a horší prognóza plodu) již u pacientek s jen parciální remisí LN ukazuje, jak je důležitá optimální příprava pacientky s LN na otěhotnění a jak je nutné v průběhu gravidity intenzivně monitorovat i pacientky s jen mírnou aktivitou LN. Výskyt fetálních malformací byl v komentované studii minimální (a zjevně bez souvislosti s podávanou terapií), a to přesto, že většina žen pokračovala v průběhu gravidity v předchozí udržovací léčbě LN. Vysazování imunosupresivní léčby po otěhotnění nelze doporučit, kontrola aktivity onemocnění je pro fetální prognózu rozhodující, v těhotenství je pouze třeba se vyhnout imunosupresivům s prokázaným (cyklofosamid) nebo velmi suspektním (mykofenolát) teratogenním účinkem.

Všechny pacientky v komentované studii byly bělošského původu a velká většina z nich měla normální renální funkci. Pozoro-

vané nálezy nelze přenášet na jiná etnika a pacientky s LN a významně sníženou renální funkcí.

Komentovaná studie ukazuje, že těhotenství může být u většiny žen s preexistující lupusovou nefritidou úspěšné. Pacientky ale musejí být na graviditu (adekvátní předchozí imunosupresivní léčbou) dobře připraveny a v průběhu gravidity by měly být sledovány zkušeným týmem nefrologů, revmatologů a gynekologů. Kromě udržovací imunosupresivní léčby a léčby relapsů onemocnění zlepšuje zřejmě u pacientek s LN fetální prognózu i podávání nízkých dávek kyseliny acetylsalicylové.

Literatura

- Clark CA, Spitzer KA, Laskin CA. Decrease in pregnancy loss rates in patients with systemic lupus erythematosus over a 40-year period. *J Rheumatol* 2005;32:1709.
- Clowse ME, Jamison M, Myers E, et al. A national study of the complications of lupus in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2008;127:e1–e6.
- Cortés-Hernández J, Ordi-Ros J, Paredes F, et al. Clinical predictors of fetal and maternal outcome in systemic lupus erythematosus: a prospective study of 103 pregnancies. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:643–650.
- Day CJ, Lipkin GW, Savage COS. Lupus nephritis and pregnancy in the 21st century. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:344–347.
- Kobayashi N, Yamada H, Kishida T, et al. Hypocomplementemia correlates with intrauterine growth retardation in systemic lupus erythematosus. *Am J Reprod Immunol* 1992;28:205–207.
- Kong NCT. Pregnancy of a lupus patient – a challenge to the nephrologist. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:268–272.
- Moroni G, Quaglini S, Banfi G, et al. Pregnancy in lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 2002;40:713–720.
- Moroni G, Quaglini S, Gallelli B, et al. The long-term outcome of 93 patients with proliferative lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:2531–2539.
- Rahman FZ, Rahman J, Al-Suleiman SA, et al. Pregnancy outcome in lupus nephropathy. *Arch Gynecol Obstet* 2005;271:222–226.
- Shibata S, Sasaki T, Hirabayashi Y, et al. Risk factors in the pregnancy of patients with systemic lupus erythematosus: association of hypocomplementemia with poor prognosis. *Ann Rheum Dis* 1992;51:619–623.
- Tandon A, Ibanez D, Gladman DD, et al. The effect of pregnancy on lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:3941–3946.

Hyperonkotické koloidy a akutní poškození ledvin u kriticky nemocných

Shortgen F, Girou E, Deye N, Brochard L; CRYCO Study Group. The risk associated with hyperoncotic colloids in patients with shock. *Intensive Care Med* 2008;34:2157–2168.

Incidence akutního poškození ledvin (AKI, acute kidney injury) u kriticky nemocných narůstá a postihuje 36–67 % všech nemocných na jednotkách intenzivní péče. Včasná a dobře vedená tekutinová resuscitace je základním léčebným opatřením v prevenci a léčbě kriticky nemocných s AKI. Přestože je denním chlebem intenzivistů, volba roztoků pro úvodní hemodynamickou resuscitaci zůstává předmětem kontroverzních diskusí. Ty jsou umocněny výsledky recentních klinických studií, upozorňujících na renální rizika některých specifických typů roztoků.

Komentovaná mezinárodní prospektivní kohortová studie si kladla za cíl posoudit vliv přirozených i syntetických koloidů (hyperonkotických a hypo-onkotických) a krystaloidů na renální funkci u pacientů v šoku vyžadujících tekutinovou resuscitaci. K oběhové resuscitaci bylo 822 pacientů ze 115 JIP ve 30 zemích (22 v Evropě) rozděleno dle užitého typu roztoku do čtyř skupin: pouze krystaloidy (127 pacientů), hyperonkotický hydroxyethylškrob (HES, 401 pacientů), hyperonkotický (20%) albumin (105 pacientů) a hypo-onkotické roztoky (želatina nebo 4% albumin, 189 pacientů). Celková incidence AKI (definováno v této studii jako dvojnásobné zvýšení sérové koncentrace kreatininu a/nebo potřeba náhrady funkce ledvin) byla 17,4 %. Ve srovnání se skupinou pacientů, jimž byly podávány pouze krystaloidy či hypo-onkotické

roztoky, byl výskyt AKI a počet pacientů vyžadujících náhradu funkce ledvin významně vyšší ve skupině resuscitované roztoky HES (OR 2,48 [1,24–4,97]) a hyperonkotickým (20%) albuminem (OR 5,99 [2,75–13,08]). Tyto výsledky byly logistickým regresním modelem potvrzeny i po standardizaci vzhledem k tíži onemocnění, rizikovým faktorům a dalším proměnným. Podobně, vyvažovací skóre nezměnilo významnou asociaci mezi výskytem renální dysfunkce a hyperonkotickými koloidními roztoky. Použití hyperonkotického albuminu bylo spojeno se zvýšeným rizikem úmrtí na JIP (OR 2,79 [1,42–5,47]). Autoři studie uzavírají, že nežádoucí vliv hyperonkotických roztoků na renální funkce a event. přežití kriticky nemocných může existovat. Jejich užívání by mělo být uvážlivé, zejména existují-li vhodné alternativy.

■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.

Navzdory známým omezením, které jsou neodlučitelně spojeny s každou kohortovou studií, přináší studie Schortgena a spol. důležité informace, získané z relativně velké neselektované populace pacientů s vysokým rizikem akutního renálního poškození. Zasažením těchto výsledků do kontextu dostupných dat získáváme další díl k důkazům, poukazujících na rizika některých syntetických koloidů. Multicentrická randomizovaná studie srovnávající 6% HES (molekulární hmotnost 200/stupeň substituce 0,62) s 3% roztokem na bázi želatiny u pacientů v těžké sepsi demonstrovala významně vyšší výskyt AKI a shledala HES nezávislým faktorem pro rozvoj AKI u těžké sepse (Schortgen et al., 2001). Studie VISEP publikovaná v loňském roce srovnávala krystaloidy (Ringer-laktát) a pentastarch (tj. HES 200/0,5) u 573 pacientů s těžkou sepsí (Brunkhorst et al., 2008). Výsledky studie byly následující: podávání roztoků HES bylo spojeno s vyšším výskytem AKI ($p = 0,002$), potřebou náhrady funkce ledvin ($p = 0,001$) a trendem k horší mortalitě 90. den ($p = 0,09$). Mortalita byla významně vyšší u pacientů, jejichž kumulativní dávka HES překročila doporučení výrobce (tj. 20 ml/kg/den, $p < 0,001$). Autoři komentované studie podobně prokázali souvislost mezi kumulativní dávkou (roztoky HES podané v množství nad 2 l v prvních 36 hodinách) a renálním poškozením (OR 2,29 [1,14–4,61]). To je i možným vysvětlením, proč v retrospektivní analýze multicentrické evropské studie kriticky nemocných se sepsí Sakr a spol. nezjistili, že by roztoky HES byly spojeny s vyšším rizikem AKI či s vyšší potřebou náhrady funkce ledvin (Sakr et al., 2007). Kumulativní dávka v této studii totiž nepřesáhla 1 000 ml HES/den. Bez zajímavosti není ani skutečnost, že stejná incidence renálního poškození se v komentované studii týkala i nemocných, jimž byl v rámci úvodní léčby podáván HES poslední generace (tj. 130/0,4), často označovaný jako bezpečný.

Na podkladě uvedených studií a jejich metaanalýz (Wiedermann et al., 2008) lze spekulovat, že zejména pacienti se sepsí jsou nejrizikovější populací. Naopak, zjištěné výsledky nemusejí být přenositelné na jiné skupiny nemocných (např. velké operace, trauma). Na druhou stranu existují určité důkazy spojující roztoky HES s rozvojem AKI i u dalších skupin nemocných, např. u příjemců nebo dárců ledvin (Townsend et al., 2008).

Je nepochybné, že časná korekce hypovolémie tekutinovou resuscitací je klíčovým opatřením v prevenci a léčbě AKI. Přesto, že všechny výše citované studie trpí více či méně významnými limitacemi, poskytují nám důležitý signál pro klinickou praxi: hyperonkotické roztoky na bázi hydroxyethylškrobu mohou působit nefrotoxicky, zejména u pacientů se sepsí. I přes absenci definitivních důkazů je bezpečné, zejména při existenci jiných alterna-

tiv (krystaloidní roztoky, syntetické koloidy na bázi želatiny), doporučit omezení roztoků HES pro velkoobjemovou náhradu cirkulujícího objemu u kriticky nemocných. V případě plně rozvinutého akutního selhání ledvin s oligurií, anurií či potřebou náhrady funkce ledvin jsou roztoky HES kontraindikovány a nelze je bezpečně doporučit ani u transplantací ledvin.

Literatura

- Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008;358:125–139.
- Sakr Y, Payen D, Reinhart K, et al. Effects of hydroxyethyl starch administration on renal function in critically ill patients. *Br J Anaesth* 2007;98:216–224.
- Schortgen F, Lacherade JC, Bruneel F, et al. Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: a multicentre randomised study. *Lancet* 2001;357:911–916.
- Townsend DR, Bagshaw SM. New insights on intravenous fluids, diuretics and acute kidney injury. *Nephron Clin Pract* 2008;109:c206–216.
- Wiedermann CJ. Systematic review of randomized clinical trials on the use of hydroxyethyl starch for fluid management in sepsis. *BMC Emerg Med* 2008;24:81.

Diuretika, akutní poškození ledvin a hemofiltrace: léčit pacienta, ne diurézu

van der Voort PH, Boerma EC, Koopmans M, Zandberg M, de Ruiter J, Gerritsen RT, Egbers PH, Kingma WP, Kuiper MA. Furosemide does not improve renal recovery after hemofiltration for acute renal failure in critically ill patients: A double blind randomized controlled trial. *Critical Care Medicine* 2009;37:533–538.

Používání kličkových diuretik u akutního poškození ledvin (AKI) je velmi častou léčebnou intervencí, indikovanou z důvodu současného objemového přetížení, ve snaze zvrátit prognosticky méně příznivé oliguricko-anurické selhání do neoligurického či omezením reabsorpce solutů snížit metabolické nároky renálních tubulárních buněk a udržením průtoku moči omezit případnou intratubulární obstrukci. Uvedená zdůvodnění a frekventní rutinní používání diuretik u AKI (67 % intenzivistů a nefrologů dle Bagshaw a et al., 2007) jsou však v protikladu k výsledkům klinických studií a jejich metaanalýz: s výjimkou tekutinového přetížení nemají kličková diuretika žádnou úlohu v prevenci AKI a v léčbě oligurie (Venkataraman, 2008; Karajala et al., 2008). Podobně neexistují důkazy dokládající schopnost diuretik urychlit zotavení ledvin z AKI. Přesto se na řadě pracovišť (34 % dle Bagshaw a et al., 2007) furosemid s tímto cílem podává. Odpověď na přetrvávající nejasnosti ohledně přínosu furosemidu pacientům v době reparace ledvinových funkcí se snažila najít komentovaná studie van der Voorta a spoluautorů.

V této monocentrické, dvojité slepé studii bylo 71 kriticky nemocných s AKI, u nichž byla ukončena kontinuální veno-venózní hemofiltrace (CVVH), randomizováno do dvou skupin: skupina, ve které byl po ukončení CVVH podáván kontinuálně furosemid (0,5 mg/kg/h), byla porovnána se skupinou pacientů, kteří po ukončení CVVH dostali placebo. Studijní medikace byla ukončena, pokud clearance kreatininu dosáhla > 30 ml/min, a naopak pokračovala do potřeby nové náhrady funkce ledvin (definováno jedním z následujících kritérií: sérová koncentrace urey > 40 mmol/l, tekutinové přetížení s $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ s rtg známky městnatosti, sérové kalium > 6 mmol/l, metabolická acidóza s bikarbonáty < 15 mmol/l). Po ukončení další CVVH se postupovalo dle stejného protokolu do doby reparace renálních funkcí nebo překladu na nefrologické oddělení v případě potřeby intermitentních procedur. Primárním cílem studie byla reparace renálních funkcí (definována jako clearance kreatininu > 30 ml/min nebo stabilní sérový kreatinin po dobu nejméně tří dnů, pokud byla clearance kreati-

ninu < 30 ml/min) a dlouhodobá závislost na hemodialýze. Výsledkem studie bylo, že ve srovnání s placebovou skupinou furosemid neurýchlil obnovení renálních funkcí, ani nezvýšil počet pacientů, u nichž došlo k resoluci AKI. Naopak, kromě očekávaného zvýšení exkrece sodíku a diurézy bylo podávání furosemidu spojeno s trendem k nižší frekvenci předdefinovaného obnovení renálních funkcí (92 % furosemid vs. 100 % placebo).

■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.

Výsledky studie nejsou z pohledu farmakologického účinku furosemidu překvapením. Kličková diuretika inhibují ve vzestupném raménku Henleovy kličky reabsorpci sodíku a sekundárně vody, bez ovlivnění glomerulární filtrace. Vzhledem k absenci důkazů o schopnosti furosemidu ovlivnit produkci růstových faktorů, které by mohly stimulovat obnovu tubulárních buněk, nelze zásadní přínos kličkových diuretik pro urychlení zotavení z AKI předpokládat. Studie má i své metodologické nedostatky. Mezi hlavní patří malý počet nemocných, který vysvětluje i nerovnováhu v základní charakteristice obou skupin – pacienti ve skupině s furosemidem měli vyšší skóre SOFA (tj. větší tíži akutního onemocnění) a byli starší. Přesto je nepravděpodobné, vzhledem k absenci zlepšení v jakémkoli z předdefinovaných cílů studie, že event. prospěch z léčby furosemidem u této populace kriticky nemocných byl přehlédnut.

Jaké závěry pro klinickou praxi lze z této studie odvodit? Vysocí kvalitní data v problematice diuretik u AKI (v nefroprotektci, léčbě či zotavení) chybí. Přesto je komentovaná studie první, která sledovala vliv furosemidu na renální funkce u nemocných po ukončení kontinuální hemofiltrace v době reparace AKI u kriticky nemocných. Její výsledky konvenují s dosavadními poznatky: u pacientů s AKI je používání furosemidu ospravedlnitelné pouze v případě kontroly volémie. Jeho používání by však nemělo oddálit včasné zahájení adekvátní náhrady funkce ledvin. Furosemid nelze indikovat s cílem urychlit zotavení z AKI. Vždy je na prvním místě léčit pacienta, nikoli diurézu.

Literatura

- Bagshaw SM, Bagshaw SM, Delaney A, et al. Diuretics in the management of acute kidney injury: a multinational survey. *Contrib Nephrol* 2007;156:236–49.
- Karajala V, Mansour W, Kellum JA. Diuretics in acute kidney injury. *Minerva Anestesiol* 2008;74:1–7.
- Venkataraman R. Can we prevent acute kidney injury? *Crit Care Med* 2008; 36(4 Suppl):S166–171.

Hypotermická přístrojová perfuze zlepšuje výsledky transplantací ledvin

Moers C, Smits JM, Maathuis MHJ, et al. Machine perfusion or cold storage in deceased – donor kidney transplantation. *N Engl J Med* 2009;360:7–19.

V současnosti existují dva přístupy k prezervaci ledvin odebraných od dárců se smrtí mozku. Při statické prezervaci je ledvina perfundována a ochlazena některým z perfuzních roztoků a je transportována na ledové tříšti. V případě hypotermické přístrojové perfuze je při odběru nejdříve z ledviny vypláchnuta krev a následně je ledvina připojena k perfuznímu přístroji. Perfuzní roztok je kontinuálně vhláněn do cévního systému ledviny při teplotě 1–10 °C.

V současnosti je dárců se smrtí mozku starší a trpí řadou přidatných onemocnění v porovnání se situací před dvaceti lety. Navíc

se zvyšuje podíl dárců s nebijícím srdcem. Tyto faktory se významně odrážejí ve snížené kvalitě ledvin použitých k transplantaci a je nasnadě, že negativně ovlivňují výsledky transplantací ledvin – v časném období se projeví opožděným rozvojem funkce štěpů, tyto štěpy mají častěji rejekce, jejich přežití je kratší, a tak jsou samozřejmě náklady na léčbu vyšší. Retrospektivní studie ukázaly, že krátkodobé výsledky transplantací jsou lepší při použití přístrojové perfuze. K potvrzení těchto pozorování byla uskutečněna tato mezinárodní, prospektivní, randomizovaná a prospektivní studie. Primárním cílem bylo prokázat nižší výskyt opožděného rozvoje funkce štěpu.

Tato studie byla iniciována investigátory a účastnila se jí centra v Nizozemí, Belgii a v Severním Porýní-Westfálsku, randomizace byla provedena Eurotransplantem. Od každého dárce byla jedna ledvina randomizována k perfuzi chladným roztokem a druhá pak k perfuzi přístrojem. Ledviny mohly být použity k transplantaci kdekoli v regionu Eurotransplantu. Do studie byly zahrnuty jak ledviny odebrané od dárců se smrtí mozku, tak i od dárců s nebijícím srdcem (pouze Maastrichtské kritérium III – očekávaná smrt po ukončení podpůrné léčby, nebo IV – zástava srdce u dárce se smrtí mozku). Do studie nebyly zahrnuty ledviny, které byly transplantovány spolu s dalším orgánem. Pro potřebu studie byl k dispozici vyškolený perfuzionista, 24 hodin denně, sedm dní v týdnu. Aby bylo dosaženo statistické síly 0,8 a chyby prvního řádu 0,05, bylo potřeba do studie zahrnout 300 párů ledvin.

V letech 2005 a 2006 bylo identifikováno vhodných 654 dárců ve třech regionech účastnících se studie. Do analýzy bylo nakonec zařazeno 336 párů ledvin. U 25 dárců bylo třeba změnit systém perfuze, především pro výskyt aberantních cév nevhodných k přístrojové perfuzi.

Opožděný rozvoj funkce štěpu byl pozorován u 70 příjemců ledvin, které byly perfundovány přístrojem (20,8 %) a u 89 příjemců ledvin perfundovaných chladným roztokem (26,5 %). Logistickou regresí bylo zjištěno nižší riziko opožděného rozvoje funkce ledvin při použití přístrojové perfuze (OR 0,57; $p = 0,01$). Soubor byl v roce 2006 rozšířen o další dárce s nebijícím srdcem tak, aby nakonec zahrnoval 82 těchto dárců. V případě extenze studie pak již rozdílu mezi skupinami nebylo dosaženo ($p = 0,26$). Opožděný rozvoj funkce štěpu (definovaný jako: pokud po tři dny neklesl sérový kreatinin o více než 10 % výchozích hodnot) byl pozorován u 77 příjemců ledvin perfundovaných přístrojem a u 101 nemocných perfundovaných studeným roztokem (22,9 % vs. 30,1 %; $p = 0,03$). Výskyt primární afunkce štěpu byl poloviční u perfuze studeným roztokem (2,1 % vs. 4,8 %; $p = 0,08$), rovněž trvání opožděného rozvoje funkce bylo o tři dny delší v této skupině (13 vs. 10 dní; $p = 0,04$). Nebyly pozorovány rozdíly mezi skupinami v hodnotách sérového kreatininu 14. pooperační den, délce hospitalizace, výskytu toxicity inhibitorů kalcineurinu či akutní rejekce během prvních 14 dní. Jednoroční přežití nemocných bylo 97 % v obou skupinách. Jednoroční přežití štěpů bylo vyšší ve skupině přístrojové perfuze než ve skupině s perfuzí studeným roztokem (94 % vs. 90 %; $p = 0,04$). Coxova regresní analýza ukázala, že perfuze přístrojem snížila riziko selhání štěpu během prvního roku (HR 0,52; $p = 0,03$), pokud se ale do statistické analýzy zahrnul opožděný rozvoj funkce štěpu, nebylo dosaženo statistické významnosti. Ve studii nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky spojené s perfuzí štěpů přístrojem.

Tato studie prokázala, že hypotermická přístrojová perfuze snížila výskyt a trvání opožděného rozvoje funkce ledvin odebraných od zemřelých dárců a konečně zlepšila přežití těchto ledvin.

■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

První, kdo studoval perfuzi a kultivaci orgánů, byl Alex Carrel ještě před II. světovou válkou. Rozvoj přístrojové pulsatilní perfuze byl celkem pochopitelně přibrzděn zavedením účinných perfuzních roztoků, jakými byl například roztok Euro-Collins, později nahrazený roztokem UW (University Wisconsin) a roztokem obsahující histidin-tryptofan-ketoglutarát. V současnosti je přežití transplantovaných ledvin v prvním roce vyšší než 90 %. Vhodných dárců je velmi málo, a proto se k transplantacím používají ledviny odebrané od starších dárců trpících řadou komorbidit, především hypertenzí a nefrosklerózou. V některých zemích se rozvíjí i program transplantací od dárců s nebijícím srdcem, kde je správná perfuze pro dlouhodobé výsledky kritická. Každopádně v obou případech je pozorován vyšší výskyt opožděného rozvoje funkce štěpu, jehož morfoloickým korelátem je akutní tubulární nekróza. Vyšší imunogenita takto poškozeného orgánu je příčinou častějšího výskytu akutních rejekcí. Ty spolu s primárně sníženým množstvím funkčních nefronů jsou důvodem omezeného přežívání těchto štěpů. Snahy omezit ischemicko/reperfuční poškození jsou proto předmětem intenzivního výzkumu. Ukazuje se, že perfuzní roztoky již více nezlepší výsledky transplantací, zvláště proto, že jsou ledviny odebírány od starších a často také nemocných dárců. Podmínkou úspěchu transplantace od dárce s nebijícím srdcem je přístrojová pulsatilní perfuze.

Studie Moerse a spol., publikovaná v prvním čísle letošního NEJM, ukázala, že metoda přístrojové hypotermické pulsatilní perfuze poskytuje výhody oproti klasické perfuzi chladným roztokem. K přístrojové perfuzi je kromě finančně náročného přenosného zařízení potřeba také lidské síly, perfuzionisty. To je možná důvodem, proč se metoda přístrojové perfuze nerozšířila více. Dosud provedené studie byly retrospektivní a neměly dostatečnou výpovědní hodnotu (Schold, 2005). Tato komentovaná studie se snažila nedostatky předchozích odstranit. Počet zařazených ledvin (a potažmo pacientů) byl dostatečný a párové uspořádání studie umožnilo porovnávat ledviny od jednoho dárce perfundované dvěma způsoby.

Její nevýhodou je, že zahrнула ledviny i od dárců s nebijícím srdcem. V provedené extenzi studie, ve které bylo více těchto ledvin, již statistické rozdíly nebyly pozorovány. To ukazuje na závažnější postižení ledvin u dárců s nebijícím srdcem. Na druhou stranu je možno soudit, že rozšíření pulsatilní přístrojové perfuze při odběrech ledvin od marginálních dárců by mohlo zlepšit dlouhodobé výsledky transplantací (Matsuno, 2006). Stojíme tak na počátku změn v perfuzní taktice při transplantacích ledvin.

Literatura

Matsuno N, Konno O, Mejit A, et al. Application of machine perfusion preservation as a viability test for marginal kidney graft. *Transplantation* 2006;82:1425–1428.

Schold JD, Kaplan B, Howard RJ, et al. Are we frozen in time? Analysis of the utilization and efficacy of pulsatile perfusion in renal transplantation. *Am J Transplant* 2005;5:1881–1888.

Akutní poškození ledvin zvyšuje u seniorů riziko chronického selhání ledvin

Ishani A, Xue JL, Himmelfarb J, et al. Acute kidney injury increases risk of ESRD among elderly. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:223–228.

Riziko rozvoje terminální fáze chronického selhání ledvin (ESRD) následující po akutním poškození ledvin (AKI) nebylo

dosud studováno ve velkém reprezentativním souboru nemocných. Cílem této studie bylo proto určit incidenci a riziko rozvoje ESRD u nemocných vyšších věkových kategorií, kteří měli v anamnéze chronické onemocnění ledvin (CKD) a současně také AKI. Pro studii byla využita databáze systému Medicare, odkud byly také získány ostatní údaje týkající se CKD a AKI v průběhu dvouletého studování. Šlo o retrospektivní analýzu kohorty 233 803 pacientů hospitalizovaných v roce 2000 v USA a následně sledovaných po dobu dvou let. Věkové zařazení bylo ≥ 67 roků. Během sledování se u 3,1 % nemocných stanovila diagnóza AKI. U 5,3 nemocných z 1 000 případů rozvoje ESRD předcházelo AKI. U léčených nemocných s ESRD ve 25,2 % předcházelo v anamnéze AKI. Dokonce při standardizaci vzhledem k věku, pohlaví, původu, diabetu a hypertenzi činil rizikový poměr (hazard ratio) pro vznik ESRD u těchto nemocných 41,2 (při 95% intervalu spolehlivosti 30,6–49,1) pro pacienty s AKI a CKD ve srovnání s pacienty bez postižení ledvin, 13,0 (95% IS 10,6–16,0) pro nemocné s AKI bez předchozího CKD a 8,4 (95% IS 7,4–9,6) u nemocných s CKD, ale bez AKI. Z těchto dat jasně vyplývá, že u pacientů vyšší věkové kategorie s akutním poškozením ledvin, především u případů již s předchozím stanovením diagnózy CKD, je riziko terminálního selhání funkce ledvin významně zvýšeno. Epizody AKI mohou významně akcelarovat progresi již přítomného chronického renálního onemocnění.

Studie byla uskutečněna ve velkém souboru hospitalizovaných nemocných, jejichž průměrný věk je 79,2 roků: 38,8 % tvořili muži, pacienti bělošského původu byli zastoupeni v 89 %. Pokud jde o komorbiditu, 20,2 % nemocných mělo již vstupně diabetes, 64,9 % hypertenzi, 69,3 % srdeční onemocnění a u 12 % byla diagnostikována CKD. Mortalita při dvouletém sledování byla 29,1 %. Z celkového počtu 233 803 sledovaných nemocných mělo diagnózu AKI stanoveno celkem 7 197 pacientů v průměrném věku 80,1 roků, muži tvořili 47,6 %, diabetes byl přítomen u 41,6 % nemocných, v 78 % měli pacienti hypertenzi a v 84,1 % srdeční onemocnění. Mortalita v tomto souboru činila 57,7 % ve srovnání s 28,2 % u nemocných bez AKI. Pokud jde o současný výskyt AKI a CKD byl zjištěn u 2 067 pacientů s mírnou převahou mužů (52 %), vysokým výskytem diabetu (50,3 %), hypertenze (84,9 %) a srdečních onemocnění (91,1 %). Mortalita byla vysoká a činila 64,4 %. Index rizikovitosti byl třikrát vyšší ve srovnání s nemocnými bez AKI a CKD.

Tato studie demonstruje poprvé ve velkém souboru nemocných prokazatelný statistický vliv akutního poškození ledvin na riziko rozvoje chronického selhání ledvin v reprezentativním souboru nemocných databáze Medicare. Ukazuje současně nutnost časně detekce CKD a dlouhodobého sledování nemocných po proběhlém AKI. Analogické výsledky byly zjištěny v menších předchozích kohortních studiích (např. Schiffl et al., 2006; Lins et al., 2006; Metcalfe et al., 2002).

Z výsledku studie však vyplývají i její limity: autoři především polemizují o nepřesnostech při užití Mezinárodní klasifikace chorob v 9. revizi klinické modifikace (ICD-9-CM), která má sice vysokou specifitu, ale nízkou senzitivitu pro AKI i CKD. Některé údaje týkající se vzájemného vztahu AKI i CKD především u žen vyšších věkových skupin (> 75 let) tak neinterpretují přesně hodnoty renálních funkcí. Dále, vzhledem k tomu, že nemocní při zařazení měli již fyziologicky modifikovanou (sníženou) hodnotu GFR a měli i četné komorbidity (srdeční selhání, hypertenze, DM), nelze tyto výsledky beze zbytku interpolovat pro mladší, jinak zdravou americkou populaci. Na druhé straně však bylo jednoznačně prokázáno, že AKI představuje významný rizikový faktor u nemocných seniorů s již přítomným CKD.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc., FASN

Je zřejmé, že v posledním desetiletí přibývá nemocných z CKD, a to celosvětově. Otázce vlivu předchozího AKI na rozvoj CKD u nemocných vyšších věkových skupin nebyla dosud věnována tak velká pozornost. Je dále zřejmé, že vysoký výskyt postižení ledvin při diabetu a hypertenzi představuje významný rizikový faktor pro rozvoj ESRD. Když se za této situace rozvine ještě akutní poškození ledvin (nejčastěji prerenální etiologie), je repare renální funkce s dlouhodobého hlediska významně alterovaná a velmi často přetrvává reziduální poškození v oblasti jak glomerulární filtrace, tak tubulárních funkcí. Významně negativní roli mohou hrát i pokročilé cévní změny s dlouhodobě sníženou perfúzí a také lékové interference. Seniori mají velmi často nepřilíš vhodné lékové kombinace potenciálně nefrotoxických nesteroidních antiflogistik, hypotenziv a diuretik a v těžkých stavech i antibiotik. Velmi významné by proto bylo identifikovat rizikové skupiny nemocných, a tím predikovat vliv nasedajícího AKI na již přítomné chronické poškození. Stejně závažnou otázkou zůstává stanovení reziduální GFR pomocí výpočtu MDRD, který není standardizován k věku a posunuje nemocné vyšších věkových kategorií s fyziologickým poklesem glomerulární filtrace do stadia CKD 3 (odtud pak vzniká nadsazený počet nemocných s CKD ve stáří). Je třeba zopakovat, že pokud provádíme vyšetření renálních funkcí pomocí výpočtu MDRD v běžné populaci, např. s ohledem na riziko kardiovaskulárních onemocnění při zachytu mikroalbuminurie, může se značné procento populace dostat až do stadia 3 CKD, aniž by skutečně šlo o chronické onemocnění ledvin.

Navíc, hodnota tzv. normální GFR pro stadium 1 je pro většinu seniorů nedosažitelná.

Ve studii také nebyla zhodnocena tělesná hmotnost úzce související s tělesným povrchem. Je známo, že u osob s nižší tělesnou hmotností je jejich korigovaná výsledná GFR nadhodnocena, zatímco u vyšších hmotností je naopak podhodnocena. A je zde další závažný problém, neboť většina seniorů má změněné zastoupení tělesných kompartmentů s vyšším podílem tuku a menším podílem svalové hmoty a řada vyšetřených nemocných je obezních. Zastoupení svalové hmoty ovlivňující hodnotu sérového kreatininu je u nich významně nižší, než by odpovídalo poměru svalové hmoty k celkové tělesné hmotnosti u člověka s BMI do 27 kg/m².

Další polemickou připomínkou je definice AKI. Z hlediska epidemiologického je zřejmé, že změna nomenklatury je spojena se změnou prevalence a incidence AKI, které mnohonásobně narůstá. Zatímco incidence dříve uváženého akutního selhání ledvin se pohybovala kolem 20–50 případů/milion obyvatel, při užití AKI činí 100–175 případů/milion obyvatel (při kreatininu > 500 μmol/l) či dokonce 500–600 případů/milion při sérovém kreatininu ≥ 300 μmol/l.

Zvláště výrazné rozdíly se mohou objevit v jižních státech USA, kde častější příčinou AKI mohou být i průjmová onemocnění, infekční choroby či biologické nefrotoxiny (jedy hadů, hmyzí, vodních živočichů, rostlin apod.).

Studie byla provedena ve velkém souboru nemocných vyšších věkových kategorií se všemi chybami retrospektivní studie. Pozoruhodné je zjištění vysokého výskytu diabetu, hypertenze a srdečního poškození u nemocných s AKI a CKD ve srovnání s izolovaným poškozením AKI či CKD. Výskyt uvedených komorbidit byl významně vyšší než u ostatních nemocných velkého souboru bez postižení ledvin. V budoucnu je jistě nutné provést prospektivní studii zaměřenou na přesné měření renální funkce u seniorů spolu s časovou detekcí AKI. Tato diagnostika by nám umožňovala bezprostředně

účinný léčebný postup a zlepšení prognózy nemocných vysokých věkových kategorií při závažném poškození funkce ledvin.

Literatura

- Schiffl H. Renal recovery from acute tubular necrosis requiring renal replacement therapy: A prospective study in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:1248–1252.
- Metcalfe W, Simpson M, Khan IH, et al. Acute renal failure requiring renal replacement therapy: Incidence and outcome. *QJM* 2002;95:579–583.
- Lins RL, Elseviers MM, Daelemans R. Severity scoring and mortality 1 year after acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:1066–1068.
- Hsu CY, Ordonez JD, Chertow GM, et al. The risk of acute renal failure in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008;74:101–107.

Vysoké koncentrace FGF-23 jsou spojeny s nepříznivou prognózou hemodialyzovaných pacientů, a to bez vztahu k fosfatémií

Gutierrez OM, Mannstadt M, Isakova T, et al. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2008; 359:584–592.

Cílem studie, publikované v roce 2008 v prestižním *New England Journal of Medicine*, je určit prognostický význam sérových koncentrací FGF-23 (fibroblast growth factor-23) u hemodialyzovaných pacientů, a to odděleně od prognostického významu fosfatémie.

FGF-23 byl popsán teprve před několika lety. Záhy však vzbudil velkou pozornost, neboť má zásadní význam v homeostáze fosforu a vitamínu D (Gutierrez, 2005; Razaque, 2005; Liu, 2007). Je tvořen převážně v osteocytech. Působí hlavně v ledvinách, reprezentuje tedy hormonální osu ledvina-kost. V ledvině má dva účinky: snižuje zpětnou resorpci fosforu v proximálním renálním tubulu (patří mezi fosfatoniny) a inhibuje aktivitu 1-α-hydroxylázy.

Koncentrace FGF-23 u pacientů s poklesem funkce ledvin jsou až několiknásobně vysoké a při selhání ledvin jsou zvýšeny až exponenciálně (s širokým rozptylem hodnot mezi jednotlivými pacienty). Teoreticky by vysoké koncentrace FGF-23 u hemodialyzovaných pacientů mohly mít ochranný, ale i negativní prognostický význam. Rizikovými faktory jsou totiž jak hyperfosfatémie (tj. induktor vysoké koncentrace FGF-23), tak i nízká koncentrace kalcitriolu (tj. důsledek inhibice 1-α-hydroxylázy vlivem vysoké koncentrace FGF-23).

Prospektivní studie ArMORR (Accelerated Mortality on Renal Replacement) zahrnuje více než 10 000 osob, které zahájily hemodialyzační léčbu ve více než 1 000 HD centrech USA v letech 2004–2005. Z celkového počtu těchto osob 15 % zemřelo během prvního roku, 3 % byla transplantována, ve 4 % se obnovila reziduální funkce ledvin a 12 % změnilo dialyzační středisko, ostatní byly sledovány déle než jeden rok.

V první fázi prezentované studie byla ověřena souvislost mezi hyperfosfatémií a mortalitou (celý soubor 10 044 osob). Koncentrace nad 1,8 mmol/l zvyšovala riziko úmrtí o 20 % (tj. RR 1,2) ve srovnání s pacienty, jejichž koncentrace byla v referenčním rozmezí 1,1–1,4 mmol/l. Tento náleze je ve shodě s dřívějšími obdobnými studiemi, které – jak známo – byly podkladem pro stanovení přípustných koncentrací fosforu v séru u hemodialyzovaných osob podle dodnes platných KDOQI doporučení z roku 2003.

Při dalším kroku analýzy dat ArMORR byly ze základního souboru vyčleněny dvě podskupiny (200 osob, které po jednom roce sledování žily; 200 osob, které v prvním roce sledování zemřely). V obou byla analyzována koncentrace FGF-23 v séru při zahájení dialyzační léčby, spolu s řadou dalších proměnných. Střední

koncentrace FGF-23 byly rozdílné: 2 260 RU/ml (zemřeli v prvním roce dialyzačního programu) vs. 1 406 RU/ml ($p = 0,0001$; RU = reference unit, tj. arbitrární jednotky).

Při rozdělení koncentrací FGF-23 na čtyři skupiny podle kvartilů se relativní riziko úmrtí (RR) postupně zvyšovalo. Referenční skupina s nejnižším (prvním) kvantilem měla RR 1. Pro druhý kvartil bylo vypočítáno RR 1,6 (interval spolehlivosti [IS] 0,8–3,3), pro třetí kvartil 4,5 (IS 2,2–9,4) a pro čtvrtý, tj. nejvyšší kvartil sérových koncentrací FGF-23 bylo RR 5,7 (IS 2,6–12,6). Jinými slovy, podskupina pacientů, která měla vstupní koncentrace FGF-23 v nejvyšším pásmu, měla téměř šestkrát (!) vyšší riziko úmrtí v prvním roce dialyzačního léčení. Takto markantně stoupající RR se stoupajícími koncentracemi FGF-23 bylo prokázáno i po zohlednění přidružených nemocí i laboratorních proměnných (mnoho-*rozměrová* statistická analýza).

Co je nejpodstatnější – negativní prognostický význam koncentrací FGF-23 byl patrný i u těch pacientů, kteří neměli hyperfosfatémii, tj. prognostický význam obou proměnných (FGF-23 a fosfatémie) nebyl vzájemně spojen.

Koncentrace FGF-23 byly stanoveny dvojí metodikou: cFGF-23 (c-terminál molekuly) a iFGF-23 (intaktní molekula, přibližně 32 kDa). V tištěné verzi článku jsou prezentovány výsledky c-terminálu. Mezi cFGF-23 a iFGF-23 byla však zjištěna těsná korelace a analýza mortality, založená na datech iFGF-23, ukázala shodné výsledky jako data cFGF-23. Koncentrace iFGF-23 vykazovaly nižší absolutní hodnoty (medián 1752 pro cFGF-23 a medián 713 pro iFGF-23); vysvětlením je retence cFGF-23 při selhání ledvin. Z hlediska cíle studie však nebylo podstatné, zda se stanovovalo cFGF-23 nebo iFGF-23.

V diskusi autoři zvažují, zda by se FGF-23 mohl stát novým biomarkerem v nefrologii). I když zvýšení relativního rizika mortality je téměř šestinásobné, přesto z dat studie nelze usuzovat na kauzální vztah. Autoři sami uzavírají, že jsou zapotřebí další studie s pečlivě zvažovaným protokolem sledování.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.

FGF-23 (fibroblast-growth factor 23) je v současné době jednou z nejvíce studovaných regulačních molekul v homeostáze fosforu. Patří mezi fosfatoniny neboli látky s fosfaturickým účinkem. Hlavním místem syntézy je kost. Hlavním místem biologického účinku jsou ledviny.

V ledvinách FGF-23 zasahuje na dvou úrovních: inhibuje zpětnou resorpci fosfátů v proximálním tubulu (zvyšuje fosfaturii) a inhibuje 1- α -hydroxylázu (snižuje produkci kalcitriolu). Důsledkem zvýšených hodnot FGF-23 je pokles fosfatémie a pokles systémové koncentrace kalcitriolu. Pokles fosfatémie by mohl být prognosticky příznivý, pokles koncentrace kalcitriolu naopak nepříznivý.

Důležitá, i když jen částečně známá, je souvislost mezi FGF-23 a parathormonem. Obě látky působí fosfaturicky, tj. obě chrání organismus před akumulací fosforu. Avšak zatímco parathormon zvyšuje syntézu kalcitriolu v ledvinách, FGF-23 ji snižuje. Není známo, jaký je relativní podíl těchto protichůdných aktivit, stejně tak není jasné, zda a jaký je přímý vztah mezi PTH a FGF-23. Některé studie upozornily na obtížnou kontrolu hyperparatyreózy u pacientů s vysokými koncentracemi FGF-23 (Nakanishi, 2005; Kazama, 2005).

Podle stávajících znalostí je primárním podnětem pro tvorbu FGF-23 hyperfosfatémie, resp. nálož fosfátů. Jak však vyplývá z údajů prezentované práce, mezi koncentrací FGF-23 v séru a souběžně změřenou fosfatémií může být vztah jen velmi volný.

Dosavadní poznatky vycházely z toho, že vysoké koncentrace FGF-23 jsou odrazem zátěže organismu fosforem. Určité trhliny do

představy, že FGF-23 bude mít negativní důsledky, přinesla nedávná studie, ve které FGF-23 oproti očekávání nebyla spojena s rizikem kalcifikací, ba právě naopak (dialyzovaní pacienti s nejvyššími hodnotami FGF-23 měli kalcifikace nejnižší) (Inaba, 2006).

Gutierrez a spol. naopak zjistili, že vysoké koncentrace FGF-23 jsou nepříznivé. Zvýšení FGF-23 v séru bylo spojeno s rizikem i tehdy, kdy sérové koncentrace fosforu (již) nebyly zvýšeny. To znamená, že na rozdíl od původní představy může být vztah mezi souběžně změřenou fosfatémií a koncentrací FGF-23 poměrně volný. Pak by tvorba FGF-23 byla regulována ještě jinými mechanismy, nebo by přetrvávala déle než vlastní hyperfosfatemický podnět.

Z výsledků je předčasně usuzovat na vhodnost či nutnost stanovovat koncentrace FGF-23 v séru. Lze však konstatovat, že pokud by fosfatémie byla hlavním induktorem tvorby FGF-23, je třeba ještě více zpřísnit požadavky na kontrolu koncentrací fosforu. Dále je vhodné se zaměřit na zkoumání toho, které (další) mechanismy zvyšují tvorbu FGF-23.

Naše znalosti o uremických toxinech a retinovaných molekulách, stejně jako znalosti o odchylkách regulací při selhání ledvin, jsou stále podrobnější a propracovanější. Jak ilustruje uvedená studie, jejich zkoumání ještě zdaleka není u konce.

Literatura

- Gutierrez O, Izákova F, Rhee E, et al. Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2205–2215.
- Inaba M, Okuno S, Imanishi Y, et al. Role of fibroblast growth factor-23 in peripheral vascular calcification in non-diabetic and diabetic hemodialysis patients. *Osteoporosis Int* 2006;17:1506–1513.
- Kazama J, Sato F, Omori K. Pretreatment serum FGF-23 levels predict the efficacy of calcitriol therapy in dialysis patients. *Kidney Int* 2005;67:1120–1125.
- Liu S, Quarles LD. How fibroblast growth factor works? *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1637–1347.
- Nakanishi S, Kazama JJ, Nii-Kono F, et al. Serum fibroblast growth factor 23 levels predict the future refractory hyperparathyroidism in dialysis patients. *Kidney Int* 2005;67:1171–1178.
- Razzaque M, St-Arnaud R, Taguchi T, et al. FGF-23, vitamin D and calcification: the unholy triad. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:2032–2035.

Diabetici na dialýze v Itálii: národní epidemiologická studie

Giovanni Panzetta, Carlo Basile, Antonio Santoro, Enzo Ancarani, Stefano Costantini, Francesco Guarnieri, and Giuseppe Verzetti. *Diabetics on dialysis in Italy: a nationwide epidemiological study. Nephrol Dial Transplant* 2008;23:3988–3995.

Diabetes mellitus je jedním z nejrozšířenějších onemocnění, které postihuje v průmyslově rozvinutých zemích kolem 4–8 % populace a až 45 % pacientů vstupuje do chronického dialyzačního léčení. Naprostá většina těchto diabetiků má diabetes mellitus 2. typu, pravděpodobně jednak jako projev stárnutí populace, jednak v důsledku dožití se terminálního selhání ledvin u diabetiků 2. typu při snížení kardiovaskulárního rizika intenzivní léčbou. Je dobře známou skutečností, že navzdory celkově zlepšenému přežívání diabetiků je jejich prognóza v dialyzačním léčení horší než u pacientů bez diabetu. Přítomnost diabetu několikanásobně zvyšuje riziko kardiovaskulární, a stejně tak i riziko úmrtí. Navíc další komplikace (např. sepse, malnutrice) jsou častější u diabetiků a ve svém rozvinutém stavu mohou přivodit i smrt pacienta. Rozsáhlé epidemiologické studie z poslední doby prokázaly, že kardiovaskulární morbidita i mortalita mohou být účinně redukovány těsnou kontrolou glykémie a krevního tlaku a použitím blokátorů renin-angiotenzinového systému a hypolipidemik. Stejně důležitou roli však hraje partnerství lékař – pacient. Edukovaný pacient se snáze vyrovná s velmi komplexním režimem diety,

farmakoterapie své choroby a nutnými režimovými opatřeními. Mimoto je nezbytný interdisciplinární přístup k léčbě každého nemocného se zapojením odborníků řady specializací medicíny.

Existují však i další faktory, které mohou příznivě ovlivnit přežívání pacientů v dialyzačním léčení a diabetiků zvláště, např. používání biokompatibilních membrán, ultračisté vody a konvektivních technik pravděpodobně představují faktory podporující snížení kardiovaskulární instability a oxidačního stresu, který je akcentovaný zejména v podmínkách selhání funkce ledvin a dialýzy jako takové.

Autoři se rozhodli provést studii vypovídající o těchto parametrech u diabetiků 1. i 2. typu vstupujících do dialyzačního léčení. Studie byla celoplošná, pokrývající celou Itálii, zaměřená na zhodnocení přístupu k léčbě, epidemiologická a klinická data a data o farmakologické léčbě pacientů. Byla získána data z celkem 513 dialyzačních center, 3 665 prevalentních diabetiků a 4 337 diabetiků, kteří zahájili dialýzu v posledních deseti letech.

Pokud šlo o *edukaci pacientů a zahájení dialyzačního léčení*: 60 % center edukovalo pacienty o dietě, medikamentózní léčbě a prevenci diabetických komplikací; ve 245 centrech (48 %) se tohoto úkolu zhostili pouze nefrologové a nikoli multidisciplinární tým. Založení a-v fistule jako naplánovaný začátek dialyzačního léčení udalo 70 % center 1–3 měsíce (78,5 %) před vstupem do dialýzy.

Epidemiologická a klinická data: diabetici (56,9 % mužů) představovali 12,5 % z celkové populace dialyzovaných pacientů v Itálii. Podíl mezi diabetem 2. a 1. typu činil 5,3. Iniciální léčbou byla hemodialýza (HD) u 2 533 pacientů (u 89 % bikarbonátová) a peritoneální dialýza (PD) u 405 pacientů (CAPD v 82,2 %). Během léčby 383 pacientů změnilo způsob léčby (226 z HD a 157 z PD), většinou z důvodů kardiovaskulární nestability (158 pacientů) nebo infekce tunelu katétru/peritonitidy (89 pacientů). Průměrná glykémie byla 8,5 mmol/l, přičemž > 11,1 mmol/l byla zjištěna u 15,2 % pacientů. Sérová koncentrace celkového cholesterolu > 5,2 mmol/l byla zjištěna u 39,3 % pacientů, triglyceridů > 2,3 mmol/l u 39,2 % pacientů. Střední hodnota glykovaného hemoglobinu byla $7,2 \pm 1,8$ %. Nutriční stav byl hodnocen jako normální u 59,6 %, jako mírná malnutrice u 16,2 % a jako těžká malnutrice u 3 % pacientů; 21 % pacientů jevílo známky obezity. Echokardiografie prokázala hypertrofii levé komory srdeční u 90 % pacientů, dopplerovské vyšetření velkých cév bylo patologické (průkaz cévních plaků či stenóz) u 73 % pacientů.

Farmakoterapie: 69 % pacientů bylo léčeno antihypertenzivy, především blokátory Ca kanálu (50 %) a inhibitory ACE (27 %). Nitráty užívalo 33 % a antikoagulační/antiagregační léčbu 37 % pacientů.

Autoři uzavírají, že studie prokázala zvyšující se prevalenci diabetiků v dialyzačním léčení, která ale pořád zůstává nižší než v zemích severní Evropy. Z pohledu komplikací byla více riziková přítomnost diabetu 2. typu. Nedalo se určit, která dialyzační modalita byla nejvýhodnější, dialýza se často zahajovala pozdě a pacienti neměli optimální farmakoterapii. Je třeba dále pracovat na tom, aby léčba diabetiků v dialýze probíhala podle současných doporučení (best practice guidelines).

■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN

Epidemiologická problematika diabetiků vstupujících do dialyzačního léčení byla studována již v minulé dekádě (Rychlík et al., 1998), ale stále zůstává problémem aktuálním, zejména z pohledu národních epidemiologických studií. Vzhledem k vysokému počtu diabetiků v PDL, navíc vysoce polymorbidních a vyžadujících lékařskou a ošetrovatelskou péči bezprostředně nesouvisející s léčbou chronického selhání ledvin, se jedná i o závažný medi-

cínsko-ekonomický problém (Ritz et al., 1999). Není tedy překvapením, že se autoři rozhodli pečlivě studovat toto téma na celonárodní úrovni Itálie. Zjištěné výsledky autorů článku jsou v každém případě zajímavé a demonstují geografické odlišnosti týkající se jak epidemiologie, tak léčby této skupiny pacientů. Za pozoruhodná zjištění lze zejména uvést následující:

- a) Studovaný vzorek pacientů je rozsáhlý, jedná se o několikatisícový soubor pacientů, podobné vybrané informace o stavu diabetiků vstupujících do dialýzy nejsou k dispozici;*
- b) Jako ve všech průmyslově rozvinutých zemích Evropy, tak i v Itálii došlo k nárůstu diabetiků léčených v dialýze, nicméně pořád je zřejmá jejich výrazně nižší prevalence (12,5 %), v jiných regionech Evropy činí kolem 35–40 % – pravděpodobně se na tom uplatňuje celkově nižší prevalence diabetu v populaci, řada genetických a nutričních faktorů a vliv prostředí (Van Dijk et al., 2005);*
- c) Přestože 69 % pacientů bylo léčeno antihypertenzivy, jen 27 % z nich bylo léčeno inhibitory ACE. Tento podíl pacientů je stále nízký, přestože řada studií prokázala přínos léčby blokátory renin-angiotensinového systému, zejména snížení kardiovaskulární mortality (Gaede P et al., 2003);*
- d) Ačkoli je problematika včasného zahájení dialýzy dobře známa všem nefrologům, je alarmující, že 50 % pacientů zahajovalo dialýzu s hodnotou s-kreatininu > 904 μmol/l. V kontrastu k tomuto zjištění je fakt, že jen u 20 % pacientů byl jako iniciální cévní přístup užit dočasný centrální žilní katétr. Znamenalo by to, že minimálně 30 % diabetiků zahajuje dialýzu za péče nefrologa s výše uvedenou vysokou hodnotou s-kreatininu.*
- e) Procento diabetiků versus non-diabetiků léčených PD bylo obdobné (kolem 14 %), znamená to tedy, že PD není preferována dle přítomnosti diabetu. Zajímavým zjištěním je, že pouze u 10 % diabetiků byl inzulin aplikován do vaků, což znamená, že tento režim inzulinoterapie není považován za vhodný (Quellhorst, 2003);*
- f) Jednoroční přežívání diabetiků v dialýze činilo 88 %, což je výrazně lepší než v minulých letech, kdy obecně činilo < 80 % (Rychlík et al., 1998). V České republice jsou tato data srovnatelná (Registr dialyzovaných pacientů).*

Na závěr lze shrnout: doporučení pro optimální péči o diabetiky v dialyzačním léčení (KDOQI, 2007) by měla zahrnovat včasné odeslání pacienta do odborné péče nefrologa umožňující adekvátní přípravu pacienta do dialýzy, multidisciplinární přístup týmu odborníků poskytující komplexní péči o pacienta, včasné a důsledné používání medikamentózních přípravků, které přispívají ke snížení kardiovaskulární morbidity a mortality vzniklé v souvislosti s přítomností diabetu, účinnou korekci základních metabolických odchylek (z důrazem na kontrolu glykémie, lipidogramu), a konečně i výběr nejvýhodnější a nejlépe tolerované dialyzační metody, která nepřispívá k rozvoji mikro- ani makrovaskulárních diabetických komplikací.

Literatura

- Rychlík I, Miltenberger-Miltenyi G, Ritz E. The drama of the continuous increase in end-stage renal failure in patients with type II diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13(Suppl 8):6–10.
- Ritz E, Rychlík I, Locatelli F, Halimi S. Endstage renal failure in type 2 diabetes – a medical catastrophe of worldwide dimensions. *Am J Kidney Dis* 1999;34:795–808.
- Van Dijk PC, Jager KJ, Stengel B, et al. Renal replacement therapy for diabetic end-stage renal disease: data from 10 registries in Europe (1991–2000). *Kidney Int* 2005;67:1489–1499.
- Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383–393.
- Quellhorst E. Insulin terapie during peritoneal dialysis: pros and cons of various form of administration. *J Am Soc Nephrol* 2003;13:93–96.
- Registr dialyzovaných pacientů. Česká nefrologická společnost. www.nefro.cz
- KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2007;49(Suppl 2):S1–S179.

Ondřej Viklický

Redakční rada *Postgraduální nefrologie* přichází tento rok s novinkou. Na poslední stránce bulletinu budou vždy uvedena a případně komentována aktuální sdělení publikovaná v nejprestižnějším klinickém časopise *The New England Journal of Medicine*. Domnívám se, že tyto informace, které jsou nové, původní a jsou předmětem pečlivého *peer-review*, mohou být našim čtenářům velmi užitečné.

Od 1. 1. 2009 ke dni přípravy tohoto čísla *Postgraduální nefrologie* vyšlo sedm čísel NEJM. Pro klinické nefrology a transplantology mohou být zajímavá tato sdělení.

Moers C, Smits JM, Maathuis MH, Treckmann J, van Gelder F, Napieralski BP, van Kasterop-Kutz M, van der Heide JJ, Squifflet JP, van Heurn E, Kirste GR, Rahmel A, Leuvenink HG, Paul A, Pirenne J, Ploeg RJ. **Machine perfusion or cold storage in deceased-donor kidney transplantation.** *N Engl J Med* 2009 Jan 1;360(1):7–19.

Tullius SG, García-Cardena G. **Organ procurement and perfusion before transplantation.** *N Engl J Med* 2009 Jan 1;360(1):78–80. Editorial k článku Moerse

Podrobnosti o tomto významném příspěvku C. Moerse jsou předmětem komentáře uvnitř tohoto čísla na straně 11.

Kulke MH, Bergsland EK, Yao JC. **Glycemic control in patients with insulinoma treated with everolimus.** *N Engl J Med* 2009 Jan 8;360(2):195–197.

V tomto korespondenčním sdělení je popsána úspěšná léčba čtyř nemocných s insulinomou a těžkou hypoglykemií everolimem, imunosupresivem známým z transplantací medicíny. Jedná se o derivát rapamycinu. Podobně jako sirolimus má i everolimus určité protinádorové účinky.

Ibrahim HN, Foley R, Tan L, Rogers T, Bailey RF, Guo H, Gross CR, Matas AJ. **Long-term consequences of kidney donation.** *N Engl J Med* 2009 Jan 29;360(5):459–469.

Transplantace ledviny od žijícího dárce představuje metodu volby léčby nemocných s nezvratným selháním ledvin, kteří jsou schopni transplantaci podstoupit. Lepší výsledky transplantací ledviny od žijících dárců na rozdíl od dárců kadaverózních vedly k většímu rozšíření této metody. Dlouhodobé sledování osudu dárců svědčí pro jejich delší přežití, ale dvě práce ukázaly na zařazování dárců ledvin na čekací listinu k transplantaci pro renální selhání. Tato studie měla za cíl ukázat u velké kohorty dárců riziko selhání funkce ledvin a dále u souboru 255 dárců prospektivně sledovat vývoj měřené glomerulární filtrace.

Od roku 1963–2007 bylo na pracovišti Minnesotské univerzity provedeno 3 698 dárcovských nefrektomií. U 255 dárců podstoupivších nefrektomii před rokem 2000 bylo provedeno vyšetření GFR (iohexolová clearance) v průběhu let 2003–2007. U těchto dárců bylo také provedeno vyšetření kvality života (dotazníky SF-12 a SF-36).

Do konce roku 2007 zemřelo z celé kohorty 268 dárců a u 26 dárců nebyl zjištěn jejich osud (cizinci); 30 % úmrtí bylo z kardiovaskulárních příčin. Přežití dárců tak bylo podobné přežití v populaci.

U 11 dárců (7 žen, 8 bělošské etnikum) se vyvinulo selhání ledvin $22,5 \pm 10$ let po nefrektomii. Tři z 11 dárců měli stejné onemocnění vedoucí k selhání ledvin jako pokrevní příjemci jejich ledvin (1× HUS, 1× hypertenze, 1× glomerulonefritida). U osmi ostatních byly jako příčiny selhání ledvin určeny hypertenze (2×), karcinom ledviny, sklerodermie a čtyřikrát nebyla příčina známa. Odhadnutý výskyt selhání ledvin v populaci dárců tak byl 180/1 milion obyvatel za rok a v populaci bělochů v USA je výskyt selhání ledvin 268/1 milion obyvatel za rok.

Měřením GFR autoři zjistili, že GFR má inverzní vztah k věku, pokles GFR byl 0,49 ml/min/1,73 m²/rok, u mužů byl pokles 0,34 a u žen 0,60. V době, kdy byla GFR měřena, měli dárči iohexolovou GFR v hodnotách 76 % odhadnuté GFR v době nefrektomie. Dárči, kteří absolvovali dvě měření iohexolové clearance v průběhu tří let, měli jen velmi malý pokles GFR (pokles o 0,6 ml/min/1,73 m²/rok). V průběhu tohoto tříletého sledování se krevní tlak nezměnil: 24,7 % nemocných, kteří měli měřenou GFR, bylo léčeno anti-hypertenzivy, 19 % z nich mělo hypertenzi špatně kompenzovanou.

U většiny dárců (87 %) nebyla pozorována žádná mikroalbuminurie, jen 11,5 % mělo mikroalbuminurii a jen 1,2 % makroalbuminurii. Autoři zjistili, že riziko snížení GFR pod 60 ml/min bylo spojeno s věkem ($p < 0,001$), BMI ($p = 0,02$) a ženským pohlavím ($p = 0,03$). Překvapivě, doba od nefrektomie a kouření neměly vliv na snížení GFR. Albuminurie se častěji vyvinula u žen, riziko hypertenze souviselo s věkem a s BMI. Fyzické zdraví i mentální zdraví hodnocené dotazníky pro kvalitu života bylo vyšší než v americké populaci.

Tato studie prokázala, že osud dárců ledvin po nefrektomii je podobný jako u ostatních, kteří ledvinu nedarovali. Navíc je jejich kvalita života výborná a riziko selhání ledvin stejné jako v populaci. Podobně byl stejný výskyt hypertenze a albuminurie u dárců ledvin a v populaci.

Tan JC, Chertow GM. **Cautious optimism concerning long-term safety of kidney donation.** *N Engl J Med* 2009 Jan 29;360(5):522–533.

V tomto editoriale k Ibrahimově práci jsou citovány další studie, které mírní optimistické ladění článku.

Nurnberger J, Witzke O, Saez AO, Vester U, Baba HA, Kribben A, Zimmerhackl LB, Janecke AR, Nagel M, Kirschfink M. **Eculizumab for atypical hemolytic-uremic syndrome.** *N Engl J Med* 2009 Jan 29;360(5):542–544.

Gruppo RA, Rother RP. **Eculizumab for congenital atypical hemolytic-uremic syndrome.** *N Engl J Med* 2009 Jan 29;360(5):544–546.

Tyto dva korespondenční články ukazují na úspěšnou léčbu atypického HUS, s recidivou po transplantaci (v prvním z nich) a u dítěte (v druhém), novou monoklonální protilátkou eculizumabem. Tato humanizovaná monoklonální protilátka je namířena proti C5 terminální složce komplementu a je určena pro léčbu paroxysmální noční hemoglobinurie. Jedná se o první informace, a potvrzení těchto nálezů prospektivními studiemi je proto nezbytné.