

# POSTGRADUÁLNÍ NEFROLOGIE

VÝBĚR ZE SVĚTOVÉ LITERATURY S KLINICKÝMI KOMENTÁŘI

Ročník VIII Číslo 3

Červen 2010

Řídí redakční rada:

Předseda:

**Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.**

Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN, Praha

Členové:

**Prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.**

I. interní klinika FN, Plzeň

**Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.**

Klinika nefrologie TC IKEM, Praha

**Doc. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN**

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

**Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.**

Klinika nefrologie TC IKEM, Praha

**MUDr. Štefan Vítka, CSc.**


Transplantacentrum IKEM, Praha

Informační bulletin

Postgraduální nefrologie

Vydává 6x ročně

 **MEDICAL TRIBUNE CZ**

 **SV** Süddeutscher Verlag

Redakce:

Mgr. D. Lipovská, PaedDr. L. Šámalová

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

Zástupce:

MUDr. Helena Pikartová

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

Copyright © 2010

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

- *Ovlivňuje kalémie osud nemocných s chronickým onemocněním ledvin?* ..... 30
- *Inhibitor neprilysinu – nový pomocník v léčbě hypertenze?* ..... 31
- *Rituximabem indukovaná remise nefrotického syndromu u pacientů s membranózní nefropatií* ..... 32
- *Remisi lupusové nefritidy lze v experimentu navodit pomocí malé interferující RNA* ..... 34
- *Hyperglykémie: nový rizikový ukazatel kontrastem indukovaného akutního poškození ledvin?* ..... 35
- *Mortalita pacientů s akutním poškozením ledvin: vliv pracovní doby?* ..... 36
- *Rizika malignit po imunosupresivní léčbě* ..... 37
- *Úbytek na váze a proteinurie: přehled klinických studií a komparativních skupin* .... 38
- *Pilotní, dvojité slepá, placebem kontrolovaná studie s megestrol acetátem u dialyzovaných seniorů s kachexií* ..... 39
- *Pro prognózu dialyzovaných pacientů není rozhodující věk, ale přidružené nemoci* ..... 40
- *Další důvod, proč pečlivě kontrolovat sérovou koncentraci fosforu při selhání ledvin: rezistence příštítných tělísek na FGF-23* ..... 42
- *Patologická klasifikace diabetické nefropatie* ..... 43



www.nefrol.cz

Vydávají:

Česká nefrologická společnost a Česká transplantční společnost

Vychází díky vzdělávacímu grantu společnosti ROCHE s. r. o.



Česká  
Transplantační  
Společnost

www.transplant.cz

## Ovlivňuje kalémie osud nemocných s chronickým onemocněním ledvin?

Korgaonkar S, Tilea A, Gillespie BW, Kiser M, Eisele G, Finkelstein F, Kotanko P, Pitt B, Saran R. Serum potassium and outcomes in CKD: Insights from the RRI-CKD Cohort Study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:762–769.

**H**yperkalémie (sérová koncentrace draslíku  $S_K \geq 5,5$  mmol/l) se běžně vyskytuje u pacientů s chronickým selháním ledvin (CHSL). U pacientů v dialyzační léčbě se prevalence hyperkalémie odhaduje na 5–10 % (Tzamaloukas, 1987). Předpokládá se, že hyperkalémie se z 2–5 % podílí na úmrtích pacientů s CHSL a je příčinou až 24 % všech akutních hemodialyzačních (HD) výkonů u této populace pacientů (Sacchetti, 1999). Ačkoli u pacientů s progredující chronickou renální nedostatečností (CKD) dochází k adaptačním změnám v nefronu, projevujícím se zvýšenou tubulární sekrecí vstřebaného draslíku, lze u nich poměrně často pozorovat mírně zvýšené koncentrace  $S_K$ . Aby byl vyloučen vznik závažné hyperkalémie, pacientům s CKD pokročilého stupně se doporučuje, aby omezili příjem draslíku v dietě. Naopak nepříznivé účinky hypokalémie ( $S_K \leq 3,5$  mmol/l) na kardiovaskulární aparát byly v minulosti dostatečně popsány. U pacientů se srdečním selháním je hypokalémie provázána komorovými arytmiemi a úmrtím (Cleland, 1987). U pacientů s CKD, u nichž je výskyt kardiovaskulárního onemocnění a náhlého úmrtí značně vysoký, nebyl tento vztah studován (Go, 2004). Autoři stanovili hypotézu, že u pacientů s CKD jsou nižší koncentrace  $S_K$  ( $\leq 3,5$  mmol/l) spojeny se zvýšeným rizikem mortality.

Cílem studie bylo zjistit rozložení a predikční význam  $S_K$  a případnou vazbu na mortalitu, vývoj chronického selhání ledvin a složený sledovaný ukazatel (úmrtí či kardiovaskulární příhoda v souboru pacientů s CKD). Tato prospektivní observační studie u pacientů s CKD ve stadiích 3–5 byla vedena ve čtyřech nefrologických ambulantních pracovištích v USA v letech 2000–2006. Vstupní kritéria zahrnovala věk  $> 18$  let a clearance kreatininu  $\leq 50$  ml/min (dle Cockcrofta-Gaulta). Vstupně bylo kontaktováno 834 pacientů. Detaily studie byly publikovány dříve (Perlman, 2003). Při vstupu do studie a v jejím průběhu byly sledovány údaje o demografických a antropometrických parametrech, laboratorní údaje, údaje o medikaci a konečné klinické výstupy (vznik CHSL, úmrtí, kardiovaskulární příhody/zákroky). Z 834 primárně kontaktovaných pacientů bylo do analýzy zahrnuto 820 pacientů, splňujících kritéria studie. Hodnoty  $S_K$  hodnocené během analýzy byly roztrženy do následujících kategorií:  $\leq 4$ ,  $4–5,5$  a  $\geq 5,5$  mmol/l. Během trvání studie bylo od každého pacienta získáno v průměru šest hodnot  $S_K$ . Pacienti byli v průměru sledováni 2,6 roku při průměrném počtu tří nefrologických kontrol ročně. Pacienti byli převážně bělošského původu, v průměrném věku  $60,5 \pm 15,4$  let (rozmezí 18–93 let) a s průměrnou odhadnutou glomerulární filtrací (eGF)  $25,4 \pm 6,9$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. U 90 % pacientů byla přítomna hypertenze a u 36 % diabetes mellitus (DM). Průměrná hodnota  $S_K$  byla  $4,6 \pm 0,9$  mmol/l (rozmezí 2,5–7 mmol/l). V závislosti na poklesu eGF v jednotlivých stadiích CKD stoupaly průměrné hodnoty  $S_K$ . Dále byl analyzován vztah mezi  $S_K$  a některými vybranými faktory, a to jak z hlediska jednorázových vstupních hodnot  $S_K$ , tak z hlediska mnohočetných vyšetření  $S_K$  u téhož pacienta. V časově vázaném modelu byly vyšší hodnoty  $S_K$  statisticky významně častější u pacientů mužského pohlaví, u pacientů s nižšími hodnotami eGF, s nižšími sérovými koncentracemi oxidu uhličitého (CO<sub>2</sub>), přítomností DM, léčených inhibitory angio-

tensin-konvertujícího enzymu (ACE) a statiny, ale s absencí diuretik či blokátorů kalciových kanálů v medikaci. Vztah mezi  $S_K$  a mortalitou se projevoval křivkou ve tvaru U, na které se riziko mortality výrazně zvyšovalo při  $S_K \leq 4$  mmol/l v porovnání s hodnotami  $S_K$  v rozmezí 4–5,5 mmol/l. Podobně riziko vzniku CHSL významně stoupalo při  $S_K \leq 4$  mmol/l. Pouze složený sledovaný parametr – kardiovaskulární příhoda či úmrtí – byl naopak spojen se zvýšenými hodnotami  $S_K$  ( $\geq 5,5$  mmol/l).

Nejdůležitějším výstupem studie je zjištění, že hodnoty  $S_K \leq 4$  mmol/l jsou spojeny se zvýšeným rizikem vzniku úmrtí či CHSL. To má svůj nemalý klinický význam, neboť hodnoty  $S_K$  v rozmezí 3,5–3,9 mmol/l se obvykle považují za normální. Nejnižší riziko mortality bylo spojeno s hodnotami  $S_K$  v pásmu 4,1–5,5 mmol/l, avšak toto riziko významně nestoupalo ani při vyšších hodnotách  $S_K$  (5,5–5,9), které vzbuzují často klinické obavy a bývají důvodem k dietním či léčebným intervencím. Ačkoli v minulosti nebyla vazba mezi hypokalémií a mortalitou v populaci pacientů s CKD systematicky studována a popsána, není tento nález nečekaný. Nízké koncentrace  $S_K$  ovlivňují klidový membránový potenciál myokardu, který zvyšuje pravděpodobnost vzniku komorových arytmií a náhlého úmrtí (Schulman, 1990). Hypokalémie rovněž predisponuje k rozvoji diastolické dysfunkce, toxicitě digoxinu a inzulinové rezistenci, které vesměs zvyšují riziko kardiovaskulárních příhod a úmrtí. Současné doporučené postupy American Heart Association/American College of Cardiology nabádají u pacientů s chronickým srdečním selháním k udržení  $S_K$  v rozmezí 4–5 mmol/l. Výsledky této studie svědčí ve prospěch těchto doporučení rovněž u pacientů s CKD. Vztah mezi koncentracemi  $S_K$  a vybranými sledovanými parametry v této studii lze v některých případech objasnit poměrně snadno (např. vztah mezi  $S_K$  a léčbou diuretiky, eGF či sérovými koncentracemi CO<sub>2</sub>), v jiných případech (např. vztah mezi  $S_K$  a přítomností DM či mezi  $S_K$  a léčbou statiny) je jeho interpretace obtížná či spekulativní.

### ■ KOMENTÁŘ

**Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.**

Komentovaná studie představuje ojedinělou práci zabývající se systematicky analýzou vztahu mezi hodnotami  $S_K$  a mortalitou pacientů s CKD v predialyzačním období. Hlavním výsledkem studie je poněkud překvapivé zjištění, že mortalita a vznik CHSL jsou u pacientů se středně a výrazně sníženou glomerulární filtrací (GF) spojeny především s hypokalémií, v podstatně menší míře pak s hyperkalémií. V porovnání s pacienty s normokalémií bylo riziko mortality u pacientů s hypokalémií, definovanou jako  $S_K \leq 4$  mmol/l, zvýšeno 1,73krát (95% IS 1,02–2,95,  $p = 0,04$ ) a riziko vzniku CHSL zvýšeno 1,69krát (95% IS 1,25–2,29,  $p = 0,0006$ ); riziko složeného sledovaného ukazatele při hypokalémii bylo statisticky ještě zřetelnější. V kontrastu k těmto nálezům nebylo riziko úmrtí či vzniku CHSL u pacientů s hyperkalémií, definovanou jako  $S_K \geq 5,5$  mmol/l, statisticky významně vyšší než riziko populace s normokalémií. Tyto výsledky byly získány od poměrně rozsáhlého souboru pacientů s CKD různého stupně, sledovaných v průměru 2,5 roku, s průměrným počtem šesti hodnot  $S_K$  a při pozorované velmi nízké intraindividuální variabilitě hodnot  $S_K$  u téhož pacienta v průběhu sledování. Objasnit důvody zvýšené mortality u pacientů s CKD, kteří měli hypokalémii, lze na podkladě údajů z komentované studie velmi obtížně. Celkový počet úmrtí ve studii byl 86/820, přičemž příčiny úmrtí nebyly dále upřesněny. Rovněž bezprostřední hodnoty  $S_K$  v době úmrtí nebyly obvykle známy. Autoři v diskusi uvedli některé mechanismy, jimiž se hypokalémie může podílet

na vývoji kardiovaskulárních příhod a úmrtí, a je skutečně možné, že se některé z nich v rámci této studie uplatnily. Obdobně obtížné je objasnit zvýšené riziko vzniku CHSL u pacientů s CKD a hypokaliemií, které se projevilo celkem u 303/820 pacientů. V jedné z předchozích studií věnovaných faktorům ovlivňujícím progresi CKD, byl pozorován vztah mezi hypokaliemií a absencí léčby inhibitory ACE, které, jak známo, snižují rychlost této progresi (Jafar, 2003). Skutečností v každém případě zůstává, že hypokaliémie představuje závažný klinický problém, který si zasluhuje zvýšenou pozornost, zvláště v kontextu s vysokým výskytem kardiovaskulárních příhod u pacientů s CKD. K podobným závěrům dospěli nedávno rovněž další autoři, kteří se této problematice věnovali (Bowling, 2010). Samotné příčiny hypokaliémie nebyly ve studii hlouběji analyzovány, avšak lze předpokládat, že šlo především o důsledek podávané medikace (Stiefelhagen, 2009). Poselstvím této práce pro klinickou praxi je proto zdůraznění potřeby velmi uvážlivě indikovat u pacientů s CKD podání diuretik, zvláště kličkových, a snažit se vždy o normalizaci koncentrací  $S_K$ , a to nejen těch zvýšených, na což byl kladen důraz v minulosti, ale rovněž těch, které se nacházejí pod dolní hranicí normy. Poněkud provokativní výsledky studie si nepochybně zasluhují další ověření, se zaměřením na mechanismy, jimiž se hypokaliémie na zvýšené mortalitě skutečně uplatňuje.

#### Literatura

- Bowling CB, Pitt B, Ahmed MI, et al. Hypokalemia and outcomes in patients with chronic heart failure and chronic kidney disease: findings from propensity-matched studies. *Circ Heart Failure* 2010;3:253–260.
- Cleland JG, Dargie HJ, Ford I. Mortality in heart failure: clinical variables of prognostic value. *Br Heart J* 1987;58:572–582.
- Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351:1296–305.
- Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, et al.; AIPRD Study Group. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003;139:244–252.
- Sacchetti A, Stuccio N, Panebianco P, Torres M. ED hemodialysis for treatment of renal failure emergencies. *Am J Emerg Med*. 1999;17:305–307.
- Schulman M, Narins RG. Hypokalemia and cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 1990;65:4E–9E; discussion 22E–23E.
- Stiefelhagen P. Hypo- and hyperkalemia. Drugs are usually responsible. *MMW Fortschr Med* 2009;151:12–16.
- Tzamaloukas AH, Avasthi PS. Temporal profile of serum potassium concentration in nondiabetic and diabetic outpatients on chronic dialysis. *Am J Nephrol* 1987;7:101–109.

## Inhibitor neprilysinu – nový pomocník v léčbě hypertenze?

Ruilope LM, Dukat A, Böhm M, Lacourciere Y, Gong J, Lefkowitz MP. Blood-pressure reduction with LCZ696, a novel dual-acting inhibitor of the angiotensin II receptor and neprilysin: a randomised, double-blind, placebo-controlled, active comparator study. *Lancet* 2010;375:1255–1266.

**S**kupina natriuretických peptidů (NP) obsahuje látky s velmi silným natriuretickým a vazodilatačním účinkem. Kromě toho jde o silné inhibitory aktivity RAAS, které redukuje sympatickou aktivitu a mají antiproliferační a antihypertrofický účinek (Pandey, 2005). Zvýšení koncentrace endogenních NP tedy může mít významný terapeutický efekt na kardiální funkci, cévní systém a ledviny. Zvýšení těchto peptidů lze dosáhnout inhibicí endopeptidáz, jejichž prostřednictvím se NP degradují. Jednou z nich je neprilysin (neutrální endopeptidáza 24.11). Samotná inhibice neprilysinu ale nevede k příliš velkému poklesu krevního tlaku (TK), jelikož je do značné míry vyvážena zvýšením vazokonstriktorů, jako je angiotensin II (jehož účinek je neprilysinem rovněž inhibován).

Omapatrilat (vazopeptidázový inhibitor) má tu unikátní vlastnost, že inhibuje nejen neprilysin, ale současně i angiotensin konvertující enzym (efekt shodný s inhibitory ACE). Je velmi silným vazodilatátorem zodpovědným za snížení cévního tonu a TK (Nawarskas, 2000). Jeho vliv na snížení TK je velmi silný, nicméně terapie je často doprovázena vznikem angioedému, zřejmě v důsledku zvýšení koncentrace bradykininu (je dána bloádou tří enzymů – ACE, aminopeptidázy 3 a neprilysinu). Proto byla zkoušena kombinovaná léčba s blokátory receptorů  $AT_1$  pro angiotensin II (ARB), při jejichž podání je výskyt angioedému malý (v porovnání s inhibitory ACE), a omapatrilatem. LCZ696 je látka s duálním účinkem: blokuje receptor  $AT_1$  stejným mechanismem jako valsartan a současně blokuje neprilysin prostřednictvím molekuly AHU377.

V komentovaném článku autoři použili LCZ696 u nemocných s kardiovaskulárními chorobami a sledovali jeho vliv na snížení krevního tlaku. Do studie bylo zařazeno 1 328 nemocných ze 134 center a 18 států. Vybrání byli pouze nemocní s mírnou až středně těžkou hypertenzí (průměrný dTK vsedě 90–109 mm Hg u nemocných již léčených před zařazením do studie či 95–109 mm Hg u nemocných předtím neléčených). Systolický TK nesměl přesáhnout 180 mm Hg. Vylučovacím kritériem při zařazování do studie byl diabetes mellitus. Primárním sledovaným ukazatelem studie byl pokles průměrného dTK vsedě po osmitýdenní periodě podávání studovaného léku. Jako sekundární parametry byly stanoveny: pokles průměrného sTK, pokles TK v jednotlivých skupinách podle dávky medikace a jejich porovnání s odpovídající větví léčby (LCZ696 vs. valsartan), pokles jak diastolického TK, tak systolického TK zároveň, a dále pokles pulsového tlaku vsedě a pokles pulsového tlaku při 24hodinové monitoraci TK. Po dvou-týdenní „vymývací“ periodě byli nemocní randomizováni do osmi větví k osmitýdenní léčbě: LCZ696 v dávce 100, 200, 200/400 mg (první 4 týdny v dávce 200 mg, další 4 týdny v dávce 400 mg); valsartan v dávce 80, 160, 160/320 mg (první 4 týdny v dávce 160 mg, další 4 týdny v dávce 320 mg); AHU377 v dávce 200 mg a skupina placebo. Po osmi týdnech byla léčba ukončena a nemocní byli znovu randomizováni v poměru 1 : 1 k pokračování ve stejné léčbě jako předtím, či k placebo. Tato druhá fáze trvala jeden týden. Poté byla studie ukončena. Kromě měření TK podstoupili nemocní celou řadu laboratorních odběrů, včetně vyšetření ANP (atriální natriuretický peptid), cGMP, PRA (plazmatické reninové aktivity), plazmatické koncentrace aldosteronu, hsCRP a poměru albumin/kreatinin v moči.

Studii nakonec dokončilo 1 215 pacientů, průměrný věk byl 53 let, 86 % nemocných bylo mladších než 65 let, 57 % bylo mužů a 87 % bělošského původu. Průměrná doba trvání hypertenze se pohybovala kolem 6,8 roku. Průměrná vstupní hodnota dTK byla 99,7 mm Hg (SD 4,0), sTK pak 155,7 mm Hg (SD 11,7).

Pokles krevního tlaku oproti vstupním hodnotám byl pozorován ve všech léčených skupinách, nicméně největší byl ve skupině s LCZ696 v dávce 200/400 mg. Zde došlo u 51 % nemocných k poklesu sTK o více než 20 mm Hg (což korespondovalo s průměrným poklesem o 12,5 mm Hg).

Všechny tři síly LCZ696 v porovnání s valsartanem také významně více snižovaly jak systolický, tak diastolický TK. Pokles dTK ve skupině LCZ696 (všechny síly dohromady) byl v průměru o 2,17 mm Hg větší než ve skupinách léčených valsartanem (95% IS -3,28 až -1,06;  $p < 0,0001$ ), v případě sTK byl pokles o 4,2 mm Hg větší (95% IS -5,94 až -2,46;  $p < 0,0001$ ). Největší pokles obou hodnot TK byl ve skupině léčené LCZ696 zaznamenán kolem 4.–5. týdne po zahájení léčby, pak se již dostával do fáze plateau. Ve sku-

pině s LCZ696 také významně více nemocných dosáhlo po léčbě průměrných hodnot TK, než tomu bylo ve skupině valsartanové (při porovnání adekvátních dávek). Například průměrnou hodnotu dTK dosáhlo 70 % nemocných léčených LCZ696 v dávce 200 mg a 74 % při dávce 200/400 mg, ale jen 56 % nemocných léčených valsartanem v dávce 160 mg ( $p = 0,0095$ ).

U podskupiny nemocných, kteří podstoupili 24hodinovou monitoraci TK, se ukázalo, že účinek podávaného LCZ696 přetrvává po celých 24 hodin, tedy i během noci. Při tomto monitorování nebyl zaznamenán signifikantní rozdíl mezi všemi skupinami LCZ696 a skupinou valsartanu. Jestliže byla ale provedena subanalýza jednotlivých podskupin, ukázalo se, že dávka LCZ696 200 mg a 400 mg zajišťuje signifikantně větší pokles sTK oproti valsartanu v dávce 160 (resp. 320) mg během celých 24 hodin, v průběhu denního i nočního monitorování. U dTK signifikantní rozdíl pozorován nebyl. Dávky LCZ696 200 mg a 400 mg vedly také k signifikantně většímu poklesu pulsového tlaku v porovnání s korespondujícími dávkami valsartanu jak během jednotlivých měření, tak během 24hodinové monitorace TK.

Při posuzování vlivu některých biomarkerů na pokles TK byla zaznamenána pouze jediná významná korelace, a sice mezi poklesem dTK a koncentrací PRA u nemocných léčených AHU377 ( $p = 0,0064$ ).

Léčba byla obecně dobře tolerována, nejčastějším nežádoucím účinkem byla bolest hlavy u osob v placebové skupině. Léčbu nedokončilo 1 % nemocných. Závažné nežádoucí účinky byly hlášeny ve třech případech, a to po jednom nemocném ve skupině léčené valsartanem, AHU 377 a LCZ696.

Závěrem tedy autoři konstatovali, že léčba LCZ696, látkou s duálním účinkem, je bezpečná, účinná a zajišťuje aditivní efekt v porovnání s léčbou samotnými blokátory receptorů  $AT_1$  pro angiotensin II.

## KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Tato studie ukázala na možnost použít v léčbě hypertenze další přípravky „duální“ inhibice, kromě již známých inhibitorů ACE a blokátorů receptorů  $AT_1$  pro angiotensin II (ARB). Kombinace ARB a neprilysinového receptoru označovaná jako ARNI vedla k významnému snížení dTK i sTK u nemocných s kardiovaskulárním onemocněním a mírnou až středně těžkou hypertenzí. Pokles TK byl signifikantně výraznější nejen v porovnání s placebem, ale i v porovnání s jedním z ARB, valsartanem. Původní obava z častějšího výskytu angioedému, který často doprovází léčbu omapatrilatem, se při kombinované léčbě s ARB nenaplnila a výskyt nežádoucích účinků ve studii byl poměrně malý (nejspíše proto, že LCZ696 zprostředkovává blokádu ARB namísto ACE). Podávání samotného AHU377 (neprilysinového inhibitoru) vedlo také k poklesu TK, ale ten byl poměrně malý a nevýznamný.

Zajímavým výstupem studie je i měření některých neurohormonálních parametrů. Podle očekávání došlo při léčbě LCZ696 i valsartanem k vzestupu PRA, který ale nekoreloval s dávkou. Naopak, hodnota ANP se při léčbě LCZ696 zvyšovala, zatímco při léčbě valsartanem docházelo spíše k jejímu snižování. Pokles TK ale nebyl u LCZ696 závislý na koncentracích ANP, na rozdíl od jiných studií (Gu et al., 2009). Důvodem může být rozdíl ve způsobu stanovení koncentrací ANP a době odběru vzorků.

Z pohledu kardiovaskulárních onemocnění je důležité, že LCZ696 snižuje více systolický než diastolický krevní tlak, z čehož vyplývá, že také více snižuje pulsový tlak. To je velmi důležité pro

snížení kardiovaskulárních komplikací, u nichž pulsový tlak funguje jako nezávislý prediktor zvýšeného rizika kardiovaskulárních příhod (např. AIM, městnavého srdečního selhání či náhlé smrti) (Haider, 2003).

Z pohledu nefrologického je jistě zajímavé, zda tato duální kombinace snižovala též poměr albuminu a kreatininu v moči. K poklesu poměru během léčby LCZ696 docházelo u všech dávek, největší byl při dávce 200/400 mg (12 %). Pokles ale nebyl statisticky signifikantní a je důležité říci, že byl nižší než při léčbě samotným valsartanem. Zdá se tedy, že v tomto ohledu duální léčba ARNI nebude příliš velkým přínosem pro naše nemocné. Je však nutné si uvědomit, že léčba trvala pouze osm týdnů a pokles absolutních hodnot TK nebyl velký, takže by nebylo moudré dělat předčasné závěry. Navíc, naprostá většina nemocných se pohybovala v pásmu normoalbuminurie, kde lze očekávat velmi malý účinek. Pokud by primárním sledovaným ukazatelem bylo snížení odpadů bílkovin u nemocných s patologickou albuminurií, je možné, že výsledky by dopadly jinak. V tomto ohledu je tedy nutné vyčkat dalších studií.

Mezi základní nedostatky studie lze zařadit skutečnost, že sledovaná populace byla v průměru mladá a zahrnovala velmi malé procento lidí starších 65 let, u nichž by tato léčba především měla být indikována a kteří by z ní měli největší prospěch. Do studie dále nebyli zařazeni diabetici, což mohlo snížit výskyt nežádoucích účinků.

## Literatura

Gu J, Noe A, Chandra P, et al. Pharmacokinetics of pharmacodynamics of LCZ696, a novel, dual-acting angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNi). J Clin Pharmacol 2010;50:401–414.

Haider AW, Larson MG, Franklin SS, Levy D. Systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and pulse pressure as predictors of risk for congestive heart failure in the Framingham Study. Ann Intern Med 2003;138:10–16.

Nawarskas JJ, Anderson JR. Omapatrilat: a unique new agent for the treatment of cardiovascular disease. Heart Dis 2000;2:266–274.

Pandey KN. Biology of natriuretic peptides and their receptors. Peptides 2005;26:901–932.

## Rituximabem indukovaná remise nefrotického syndromu u pacientů s membranózní nefropatií

Segarra A, Praga M, Ramos N, et al. Successful treatment of membranous glomerulonephritis with rituximab in calcineurin inhibitor-dependent patients. Clin J Am Soc Nephrol 2009;4:1083–1088.

Pacienti s membranózní nefropatií a perzistujícím nefrotickým syndromem jsou ohroženi (obvykle pomalou) progresí do terminálního selhání ledvin (vyvine se asi u 40 % pacientů s idiopatickou membranózní nefropatií do 10 let od diagnózy). Inhibitory kalcineurinu – cyklosporinem (Cattran et al., 2001) nebo tacrolimem (Praga et al., 2007) – lze navodit alespoň partiální remisi nefrotického syndromu zhruba u 70 % pacientů. Asi u 60 % pacientů s membranózní nefropatií léčených inhibitory kalcineurinu se však vyvinou opakované relapsy nefrotického syndromu, anebo se titi pacienti stávají závislými na dlouhodobém podávání cyklosporinu nebo tacrolimu. Dlouhodobá léčba inhibitory kalcineurinu je spojena se zvýšeným rizikem chronické nefrotoxicity, která může přispívat k progresi chronické renální insuficience. Rozhodující roli v patogenezi idiopatické membranózní nefropatie hrají zřejmě protilátky proti povrchovým antigenům podocyty (např. receptoru typu M pro fosfolipázu  $A_2$  – Beck et al., 2009), které jsou produkovány B lymfocyty nebo plazmatickými buňkami. Infiltrace ledvin B lymfocyty (CD20 pozitivními buňkami) lze prokázat v renálních

biopsiích pacientů s membranózní nefropatií (Cohen et al., 2005). Remise nefrotického syndromu lze asi u 60 % pacientů s idiopatickou membranózní nefropatií dosáhnout léčbou monoklonální protilátkou proti CD20 pozitivním buňkám (rituximabem), která navozuje dlouhodobou depleci B lymfocytů (Remuzzi et al., 2002).

V komentované studii byl rituximab podán 13 pacientům s idiopatickou membranózní nefropatií, normální renální funkcí (glomerulární filtrací > 1 ml/s), dlouhodobě dependentním na léčbě inhibitory kalcineurinu (cyklosporinem nebo tacrolimem), kterou nebylo možno zvrátit ani vysokými dávkami intravenózních imunoglobulinů (u 10 pacientů), ani mykofenolát mofetilem (u 11 pacientů), podávanými po dobu alespoň šesti měsíců; mykofenolát byl zcela neúčinný u osmi pacientů a u tří umožnil redukci dávky, ale nikoli vysazení inhibitoru kalcineurinu. Závislost na léčbě inhibitory kalcineurinu byla definována jako výskyt alespoň čtyř relapsů nefrotického syndromu vždy odpovídajících na znovuzahájení léčby cyklosporinem či tacrolimem. Poslední relaps se musel vyskytnout méně než dva měsíce před podáním rituximabu. Kontraindikacemi pro zařazení do studie byly těhotenství, infekce (včetně hepatitidy B, C a HIV), diabetes mellitus, malignity, glomerulopatie jiné než membranózní nefropatie a systémová onemocnění s postižením ledvin. Všichni pacienti byli léčeni stabilní dávkou inhibitoru ACE nebo blokátory receptorů AT<sub>1</sub> pro angiotensin II, event. dalšími antihypertenzivy, s cílem dosáhnout hodnoty krevního tlaku nižší než 130/80 mm Hg.

Při vstupu do studie byli čtyři pacienti léčeni samotným tacrolimem, tři dostávali tacrolimus v kombinaci s nízkou dávkou kortikosteroidů, tři byli léčeni kombinací tacrolimu a mykofenolátu a tři byli léčeni jen cyklosporinem. Všichni pacienti byli léčeni dle tzv. lymfomového protokolu podávání rituximabu (4 dávky po 375 mg/m<sup>2</sup> v týdenních intervalech), vždy v kombinaci s methylprednisolonom v dávce 125 mg. Měsíc po ukončení měsíčního cyklu infuzí byly vysazeny steroidy a mykofenolát mofetil, inhibitory kalcineurinu byly redukovány každý měsíc o 30 % až do úplného ukončení léčby (event. do vzestupu proteinurie na více než 3,5 g/24 hodin). Relapsy byly u pacientů s trvalou deplecí B lymfocytů léčeny opětovným podáním inhibitorů kalcineurinu, pacientům, u nichž došlo k replaci B lymfocytů, byl podán další (obvykle zkrácený) cyklus rituximabu (do dosažení deplece B lymfocytů). Renální biopsie byla před podáním rituximabu provedena u devíti ze 13 pacientů s cílem kvantifikovat glomerulosklerózu a intersticiální fibrózu.

Pacienti zařazení do studie měli před podáním rituximabu v průměru sedm relapsů nefrotického syndromu, průměrná doba léčby inhibitory kalcineurinu byla 48 (22–83) měsíců a vstupní proteinurie (před podáním rituximabu při léčbě inhibitory kalcineurinu) se pohybovala v rozmezí 0,7–3,2 g/24 hodin (pacienti měli požadovanou kontrolu krevního tlaku – viz výše – a byli v parciální remisi). U pacientů, kteří byli před podáním rituximabu opakovaně biotováni, byl prokázán významný vzestup počtu sklerotických glomerulů a rozsahu intersticiální fibrózy. Podání rituximabu nebylo spojeno se žádnými nežádoucími účinky. Deplece B lymfocytů byla dosažena již po první dávce rituximabu a trvala sedm (6–11) měsíců. U všech léčených pacientů bylo možno do šesti měsíců po podání rituximabu vysadit cyklosporin nebo tacrolimus. Ukončení léčby inhibitory kalcineurinu vedlo během tří měsíců k vzestupu glomerulární filtrace z 95,4 ± 11 na 109,4 ± 13 ml/min (průměrný vzestup o 15,3 %). Rok po vysazení inhibitorů kalcineurinu byli všichni pacienti v remisi (4 kompletní, 9 parciální). U tří pacientů se v průběhu sledování (30 měsíců) vyvinul relaps nefrotického syndromu (po 19, 23 a 28 měsících) a remise byla úspěšně navozena podáním dalšího (modifikované) cyklu rituximabu (jedna

dávka po 650 mg/m<sup>2</sup>). Na konci sledování byli všichni pacienti v parciální nebo kompletní remisi (sedm dlouhodobě sledovaných pacientů zůstalo v remisi i po 60 měsících od podání první dávky rituximabu) s průměrnou proteinurií 0,78 ± 0,34 g/24 hodin a průměrnou glomerulární filtrací 107 ± 23 ml/min.

## ■ KOMENTÁŘ

**Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.**

Komentovaná studie významně rozšiřuje omezené informace o možnostech léčby idiopatické membranózní nefropatie rituximabem. Podání rituximabu umožnilo v této otevřené observační studii u všech léčených pacientů vysazení dlouhodobě podávaného inhibitoru kalcineurinu (cyklosporinu nebo tacrolimu) s následným vzestupem glomerulární filtrace. Hlavním nedostatkem studie je malý počet léčených pacientů a chybění kontrolní skupiny. Není tedy vyloučeno, že by se u části pacientů udržela remise i po vysazení rituximabu, je to však málo pravděpodobné vzhledem k tomu, že šlo o vysoce selektovanou skupinu s řadou opakovaných relapsů při předchozích pokusech o ukončení léčby cyklosporinem nebo tacrolimem. Dlouhodobá léčba inhibitory kalcineurinu byla u těchto pacientů účinná (udržela minimálně parciální remise nefrotického syndromu), ale za cenu progrese glomerulosklerózy a intersticiální fibrózy dokumentované u opakovaně biotovaných pacientů, která byla pravděpodobně způsobena (kromě přirozeného vývoje onemocnění) také chronickou nefrotoxickou inhibicí kalcineurinu. Vzhledem k ne zcela dostatečným informacím o vývoji proteinurie ve vztahu k dávce a délce léčby cyklosporinem či tacrolimem je také definice závislosti na kalcineurinových inhibitech nejistá. Dávka inhibitoru kalcineurinu byla zřejmě snižována bezprostředně po poklesu proteinurie. Není vyloučeno, že by se vyšší dávkou cyklosporinu či tacrolimu podávanou delší dobu (alespoň jeden rok bez snahy o detrakci) dosáhlo i u těchto pacientů většího a trvalejšího účinku (Fervenza, 2010). Významným pozorováním je také úspěšné navození remise nefrotického syndromu druhým cyklem rituximabu u tří pacientů, kteří po replaci B lymfocytů relabovali.

Autoři komentované studie použili k navození deplece B lymfocytů podání rituximabu dle tzv. lymfomového protokolu (4 × 375 mg/m<sup>2</sup> v týdenních intervalech), který je komplikovanější a vyžaduje vyšší dávky rituximabu než protokol používaný v léčbě revmatoidní artritidy (2 × 1 g s odstupem 14 dnů). Při léčbě relapsů ale podali s úspěchem pouze jednu dávku rituximabu (650 mg/m<sup>2</sup>) a potvrdili dřívější pozorování, že zkrácená léčba rituximabem se současnou monitorací počtu cirkulujících CD 19 pozitivních buněk může být ve srovnání s lymfomovým protokolem u pacientů s idiopatickou membranózní nefropatií stejně účinná a výrazně levnější (Cravedi et al., 2007).

Mechanismus příznivého účinku rituximabu u idiopatické membranózní nefropatie není zcela jasný a nekoreluje s deplecí B lymfocytů. Zatímco deplece B lymfocytů byla navozena prakticky u všech pacientů bezprostředně po podání rituximabu, alespoň parciální remise nefrotického syndromu se vyvinula s odstupem několika týdnů maximálně u 60 % pacientů (Remuzzi et al., 2002; Fervenza et al., 2008). V komentované studii se vyvinul relaps nefrotického syndromu u tří pacientů až 7–14 měsíců po normalizaci počtu cirkulujících B lymfocytů. Účinek rituximabu tedy nemusí souviset bezprostředně s deplecí B lymfocytů, ale např. s ovlivněním jejich funkce (prezentace antigenu, interakce s T lymfocyty).

Nadějně účinky rituximabu u idiopatické membranózní nefropatie by měly být potvrzeny randomizovanou kontrolovanou

studií. Bude také velmi zajímavé zjistit, zda rituximab snižuje u pacientů s idiopatickou membranózní nefropatií titr cirkulujících protilátek proti M-typu receptoru pro fosfolipázu A<sub>2</sub> a zda bude tento případný účinek korelovat s terapeutickou odpovědí (navozením remise nefrotického syndromu).

#### Literatura

- Beck LH, Jr, Bonegio RGB, Lambeau G, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2009;361:11–21.
- Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, et al. Cyclosporine in patients with steroid-resistant membranous nephropathy: a randomised trial. *Kidney Int* 2001;59:1484–1490.
- Cohen CD, Calvaresi N, Armelloni S, et al. CD20-positive infiltrates in human membranous glomerulonephritis. *J Nephrol* 2005;18:328–333.
- Cravedi P, Ruggenti P, Sghirlanzoni MC, et al. Titrating rituximab to circulating B cells to optimize lymphocytolytic therapy in idiopathic membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:932–937.
- Fervenza FC, Cosio FG, Erickson SB, et al. Rituximab treatment of idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int* 2008;73:117–125.
- Fervenza FC. Overcoming calcineurin dependence in membranous nephropathy: is rituximab the answer? *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1017–1019.
- Praga M, Barrio V, Juarez GF, et al. Tacrolimus monotherapy in membranous nephropathy: a randomized controlled trial. *Kidney Int* 2007;71:924–930.
- Remuzzi G, Chiurchi C, Abbate M, et al. Rituximab for idiopathic membranous nephropathy. *Lancet* 2002;360:923–924.

## Remisi lupusové nefritidy lze v experimentu navodit pomocí malé interferující RNA

Shimizu H, Hori Y, Kaname S, et al. siRNA-based therapy ameliorates glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:622–633.

**M**alé (nebo krátké) interferující RNA (small interfering, siRNA) patří mezi malé RNA (Liang et al., 2009), které fyziologicky přispívají k intracelulární degradaci exogenní (např. virové) dvojvláknové RNA, mohou ale být připraveny siRNA obsahující komplementární sekvence k specifickým mRNA vznikajícím transkripcí kterýchkoli genů kódujících proteiny (Chu et al., 2007). Vazba siRNA k této specifické mRNA vede k její degradaci, a tím selektivně inhibuje transkripci příslušného genu.

Pomocí dvojvláknové krátké interferující RNA (siRNA) lze specificky inaktivovat vybrané geny. Klinické použití siRNA je ale limitováno její omezenou stabilitou (v důsledku enzymatické degradace) a omezeným přestupem přes buněčnou membránu. Hlavním problémem specifické terapie pomocí siRNA je tedy dodání siRNA do cílových buněk. V komentované studii autoři použili pro transport siRNA nanopřenašeč tvořený komplexem polyethylenglykolu (PEG) a polylysinu (PLL). Pomocí tohoto transportního systému bylo možno u myši s lupusovou nefritidou dosáhnout snížené glomerulární exprese mitogenem aktivované proteinkinázy 1 (MAPK1) jak na úrovni RNA, tak i překládaného proteinu se současným zmírněním zánětlivých změn v glomerulech.

Nanočástice o průměru 10 nm vzniklé elektrostatickou vazbou vybrané (negativně nabitě) siRNA na (kladně nabitý) kopolymer PEG-PLL byly nejprve testovány na kultuře mesangiálních buněk s průkazem snížené exprese cílového genu (pro MAPK1). Po intraperitoneálním podání nanočástic byla prokázána u myši lokalizace fluorescenčně značených částic v plicích, játrech a ledvinách (glomerulech), zatímco podání volné siRNA vedlo převážně k její degradaci a exkreci do moči. Zatímco intraperitoneálně podaná volná siRNA byla z krve eliminována během 10 minut, nanočástice vážící siRNA byly v krvi prokazatelné ještě dvě hodiny po jejich podání.

Malá interferující siRNA zaměřená proti MAPK1, vázaná v popsané nanočástici, byla intraperitoneálně podána myším MRL/lpr,

kteří spontánně vyvíjejí lupusovou nefritidu, a vysoce významně a specificky suprimovala glomerulární expresi mRNA pro MAPK1 i expresi MAPK1 proteinu. Jiné glomerulární geny (např. gen pro synaptopodin) suprimovány nebyly. Opakované podání siRNA zaměřené proti MAPK1 (mezi 12. a 16. týdnem věku myši) významně snížilo glomerulární expresi TGFβ a inhibitoru aktivátoru plasminogenu-1 (PAI-1), sérovou koncentraci urey a proteinurii a stupeň i rozsah glomerulosklerózy, ale neovlivnilo rozsah tubulointersticiální fibrózy.

#### ■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

V komentované studii autoři prokázali možnost dodat pomocí vazby na nanočástice cíleně do glomerulů krátkou interferující RNA, která v glomerulárních buňkách zablokovala transkripci genu pro MAPK, a tím omezila u myši s lupusovou nefritidou rozsah glomerulosklerózy a tubulointersticiální fibrózy. Vazba na nanočástice zabránila časné degradaci siRNA a její eliminaci do moči a prodloužila jejich biologický poločas. Dodání nanočástic ke glomerulárním buňkám je usnadněno vysokým průtokem krve ledvinou a snazším průnikem skrze endotel díky tomu, že glomerulární endotelie jsou fenestrovány. Fenestrace glomerulárních endotelových buněk mají průměr okolo 100 nm, zatímco průměr nanočástic s navázanou siRNA je jen asi 10–20 nm. Nanočástice tedy snadno pronikají endotelem a vzhledem k tomu, že neprocházejí glomerulární bazální membránou (efektivní šíře póru je 4 nm), dostávají se snadno do kontaktu s mesangiálními buňkami, které jsou od nitra glomerulární kapiláry odděleny jen fenestrovánými endoteliemi. Je pravděpodobné, že u pacientů, kteří nemají hrubší poškození glomerulární bazální membrány, nanočástice nepřicházejí do kontaktu s podocyty, u pacientů s nefrotickou proteinurií naopak může snadný průnik nanočástic do močového prostoru omezit jejich působení na mesangiální buňky. Nanočástice této velikosti vážící siRNA by tak mohly být neúčinnější v léčbě „mesangiopatií“, IgA nefropatie či (spíše méně pokročilých forem) lupusové nefritidy.

Myši MRL/lpr mají mutaci genu *fas* a vyvíjejí autoimunitní syndrom, který připomíná lupusovou nefritidu, v časně fázi (doba podání siRNA) mesangioproliferativní, v pokročilejších fázích difuzní proliferativní glomerulonefritidu se srpkou s progresí do terminálního selhání ledvin a smrti. Aktivace mitogeny aktivované proteinkinázy 1 (MAPK1) hraje roli v patogenezi experimentální mesangioproliferativní glomerulonefritidy (Bokemeyer et al., 2000) a lupusové nefritidy u myši MRL/lpr (Iwata et al., 2003). MAPK1 působí jako efektor profibrogenního cytokinu TGFβ, ale produkci TGFβ také stimuluje. Inhibice genu pro MAPK1 prostřednictvím siRNA proto významně inhibuje proliferaci mesangiálních buněk i tvorbu extracelulární matrix.

Je zřejmé, že převedení těchto slibných experimentálních výsledků do léčby lupusové nefritidy či jiných glomerulopatií bude muset překonat ještě mnoho komplikací (výběr optimálního cílového genu, cílené dodání do buněk se zvýšenou expresí daného genu, zabránění nežádoucím účinkům způsobeným inhibicí stejného genu v jiných buňkách či jiných orgánech), ale v principu je jistě možné. Cílená inhibice transkripce vybraných genů by tak mohla v budoucnu doplnit (nebo nahradit) dnešní biologickou terapii fungující na principu interakce monoklonální protilátky nebo solubilního receptoru s proteiny exprimovanými na povrchu buněk.

## Literatura

- Bokemeyer D, Ostendorf T, Kunter U, et al. Differential activation of mitogen-activated protein kinase in experimental mesangioproliferative glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:232–240.
- Chu C-Y, Rana TM. Small RNAs: regulators and guardians of the genome. *J Cell Physiol* 2007;213:412–419.
- Iwata Y, Wada T, Furuichi K, et al. Mitogen-activated protein kinase contributes to autoimmune renal injury in MRL-Fas lpr mice. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:57–67.
- Kreidberg JA. siRNA therapy for glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:549–551.
- Liang M, Liu Y, Mladinov D, et al. MicroRNA: a new frontier in kidney and blood pressure research. *Am J Physiol* 2009;297:F553–F558.

## Hyperglykémie: nový rizikový ukazatel kontrastem indukovaného akutního poškození ledvin?

Stolker JM, McCullough PA, Rao S, Inzucchi SE, Spertus JA, Maddox TM, Masoudi FA, Xiao L, Kosiborod M. Pre-procedural glucose levels and the risk for contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1433–1440.

**K**ontrastem indukované akutní poškození ledvin (KI-AKI), v literatuře často označované jako kontrastem indukovaná nefropatie (CIN), je dle některých zdrojů třetí nejčastější příčinou AKI u hospitalizovaných pacientů (Goldfarb et al., 2009). Kontrastem indukované AKI je z několika důvodů výjimečnou nosologickou jednotkou. Přesto, že ve většině případů jde pouze o přechodné zhoršení funkce ledvin, je jeho vznik i v těchto případech spojen s nepříznivou krátkodobou i dlouhodobou morbiditou i mortalitou (Solomon et al., 2009). Jedná se o iatrogenní příčinu AKI, jejíž rizikové faktory jsou charakterizovány a časový vztah k vyvolávajícímu inzultu je predikovatelný. Incidence KI-AKI ve všeobecné populaci je nízká (2 %), ale nápadně stoupá s přítomností rizikových faktorů. Mezi ně patří především pacienti s chronickým onemocněním ledvin (glomerulární filtrace < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) a diabetem. Incidence KI-AKI dosahuje 50 % u pacientů s přítomností několika rizik současně (Goldfarb et al., 2009). Obecně mohou být rizikové ukazatele KI-AKI vztaženy k populaci pacientů (diabetes mellitus, chronické onemocnění ledvin, chronické srdeční selhání apod.) nebo k vlastní proceduře (typ a objem podané kontrastní látky, intravaskulární výkony spojené s rizikem ateroembolie, opakované podání kontrastu v intervalu do 72 hodin). Významný americký kardiologický časopis nyní otiskl studii, která obohacuje dosavadní známé rizikové faktory o nový typ – hodnotu pre-procedurální glykémie.

Autoři testovali hypotézu, zda je pre-procedurální hodnota glykémie před koronární angiografií spojena s rizikem vzniku KI-AKI, a to jak u diabetiků, tak u nediabetiků. Z databáze Cerner Corporation's Health Facts bylo analyzováno celkem 6 358 pacientů, kteří byli hospitalizováni pro akutní infarkt myokardu, podstoupili koronární angiografii a byla u nich zjištěna glykémie při přijetí a současně alespoň jednou změřena sérová koncentrace kreatininu před intervencí a do 48 hodin po ní. Kontrastem indukované AKI bylo definováno absolutním vzestupem sérové koncentrace kreatininu o 26,5 μmol/l nebo jeho relativním vzestupem o ≥ 50 % do 48 hodin po koronarografii. Pacienti byli stratifikováni dle pre-procedurální glykémie do pěti skupin: < 6,1 mmol/l; 6,1–7,7 mmol/l; 7,8–9,4 mmol/l; 9,5–11,1 mmol/l; > 11,1 mmol/l. Pre-procedurální hyperglykémie (glykémie ≥ 6,1 mmol/l) se vyskytla u 42 % analyzované populace pacientů. Z těchto pacientů 48 % nemělo známý diabetes mellitus. Medián doby od stanovení glykémie do koronarografie byl 8,3 hodin. Celkem u 823 pacientů

(13 %) se vyvinulo KI-AKI. Kreatinin se u těchto pacientů zvýšil z průměrné hodnoty 153 μmol/l před procedurou na vrcholovou hodnotu 225 μmol/l. Diagnostickou koronarografií podstoupilo pouze 43 % pacientů, primární koronární intervenci na jedné tepně podstoupilo 50 % a 7 % mělo zákrok na více tepnách. V rámci neadjustované analýzy byla přítomnost pre-procedurální hyperglykémie spojena s vyšším výskytem KI-AKI, ale tento vztah byl prokazatelný pouze u pacientů bez známé diagnózy diabetu. U této skupiny byl nárůst incidence KI-AKI proporcionální výši pre-procedurální glykémie (od nejnižší do nejvyšší: 8,2 %; 9,9 %; 12,4 %; 14,9 % a 24,3 %;  $p < 0,0001$ ) a přetrvával i po standardizaci pomocí mnohorozměrné logistické regrese (včetně glomerulární filtrace, odds ratios [95% interval spolehlivosti] pro jednotlivé skupiny dle hodnot glykémie od nejnižší: 1,31 [1,00–1,71]; 1,51 [1,11–2,1]; 1,58 [1,03–2,43] a 2,14 [1,46–3,14] vs. glykémie ≤ 6,1 mmol/l, resp.). Vztah hyperglykémie k rozvoji KI-AKI nebyl pozorován u pacientů s diabetem (20,9 %; 16,1 %; 16,3 %; 14,8 % a 19,2 %;  $p = 0,24$ ). Autoři uzavírají, že zvýšená pre-procedurální glykémie je spojena s rizikem KI-AKI u pacientů bez známé diagnózy diabetu, kteří podstupují koronární angiografii pro akutní infarkt myokardu. Navrhují, aby byla u této populace zvažena preventivní opatření pro vznik KI-AKI.

## ■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.

Komentovaná studie je první, která dokumentuje zvýšené riziko rozvoje KI-AKI u nediabetiků, kteří mají pre-procedurální hyperglykémii. Čím vyšší je její hodnota před kontrastním vyšetřením, tím vyšší je riziko KI-AKI. Vysoká frekvence výskytu KI-AKI u diabetiků potvrzuje rizikovost této populace, ale bez závislosti na hodnotě glykémie před procedurou. Potenciálně významnou informaci, plynoucí ze studie, je zvýšené riziko KI-AKI u nediabetiků, kteří měli předkontrastní hyperglykémii bez současného významného poškození funkce ledvin. Tato skupina pacientů byla z hlediska KI-AKI dosud obecně považována za nerizikovou. Vztah hyperglykémie k poškození ledvin byl již dříve popsán u kriticky nemocných a u pacientů podstupujících kardiokirurgický výkon (Ritchie-McLean et al., 2009; Palomba et al., 2007). Ačkoli komentovaná studie nemůže odpovědět na otázku, jaké mechanismy jsou odpovědné za vztah hyperglykémie k KI-AKI, lze vycházet z výsledků mechanistických studií. Ty popisují zvýšenou náchylnost k ischemicko-reperfuznímu traumatu, zvýšený oxidační stres a tkáňové poškození produkty oxidačního a nitrosačního stresu, endoteliální dysfunkci či prozánětlivé působení hyperglykémie aj. (Gunst a Schetz, 2009). Hyperglykémie však nemusí být kauzálním mechanismem, ale pouhým ukazatelem závažnosti akutního onemocnění, které samo je odpovědné za vyšší riziko rozvoje KI-AKI. Vzhledem k tomu, že hyperglykémie je dobře léčebně modifikovatelný faktor, odpověď na tyto nejasnosti může přinést studie srovnávající vztah liberální a těsné kontroly glykémie k KI-AKI. Otázkou rovněž zůstává, proč nebyl podobný gradient mezi výší glykémie a incidencí KI-AKI pozorován i u pacientů s diabetem. Speklativním vysvětlením může být skutečnost, že diabetici jsou agresivněji léčeni ve vztahu ke kontrole glykémie a preventivní opatření před KI-AKI mohou být u této rizikové populace intenzivněji uplatňována. Konečně někteří pacienti s hyperglykemií mohou být jen nepoznanými diabetiky, a tudíž rizikovou populací pro rozvoj KI-AKI. Limitací studie je nedostupnost informací o množství a typu podané kontrastní látky a neznalost, u kolika pacientů s hyperglykemií byl později diagnostikován diabetes mellitus. Bez ohledu na tyto

úvahy má komentovaná studie možné významné klinické důsledky. Doprovodnou, stresem indukovanou hyperglykémii má 40 % pacientů s akutním infarktem myokardu, a tudíž riziko KI-AKI může mít značný počet pacientů.

Nediabetici s akutním infarktem myokardu a hyperglykémii zjištěnou před kontrastním angiografickým vyšetřením by měli být považováni za rizikovou populaci nemocných a měla by u nich být uplatněna stejná preventivní opatření jako u jiných rizikových pacientů, podobně jako pečlivé monitorování renálních funkcí po provedeném vyšetření. Další studie jsou nezbytné, aby prokázaly, že hyperglykémie je rizikovým faktorem KI-AKI i u jiné populace nemocných (nejen AIM) a u jiných diagnostických procedur (např. CT vyšetření).

#### Literatura

Goldfarb S, McCullough PA, McDermott J, Gay SB. Contrast-induced acute kidney injury: specialty-specific protocols for interventional radiology, diagnostic computed tomography radiology, and interventional cardiology. Mayo Clin Proc 2009; 84:170–179.

Gunst J, Schetz M. Clinical benefits of tight glycaemic control: effect on the kidney. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 2009; 23: 431–439.

Palomba H, de Castro I, Neto AL, Lage S, Yu L. Acute kidney injury prediction following elective cardiac surgery: AKICS Score. Kidney Int 2007; 72:624–631.

Ritchie-McLean S, Kirwan C, Levy JB. Is there a role for intensive insulin therapy in patients with kidney disease? Am J Kidney Dis 2007; 50:371–378.

Solomon R. Contrast-induced acute kidney injury (CIAKI). Radiol Clin North Am 2009; 47:783–788.

## Mortalita pacientů s akutním poškozením ledvin: vliv pracovní doby?

James MT, Wald R, Bell CM, Tonelli M, Hemmelgarn BR, Waikar SS, Chertow GM. Weekend hospital admission, acute kidney injury, and mortality. J Am Soc Nephrol 2010;21:845–851.

Několic předchozích studií prokázalo u pacientů s akutními onemocněními vztah mezi mortalitou a dobou přijetí do nemocnice (Bell et al., 2001; Saposnik et al., 2007; Kostis et al., 2007). Nejčastěji je dokumentováno zhoršení mortality u pacientů přijatých v době víkendů ve srovnání s přijetím do nemocnice v pracovní dny. Mezi akutními diagnózami, u nichž byl tento vztah pozorován, jsou například plicní embolie, ruptura aneurysmatu aorty, akutní infarkt myokardu, cévní mozková příhoda a další. Podobně i pacienti přijatí s diagnózou „renální selhání“ měli o 34 % vyšší riziko nemocniční mortality, pokud byli přijati během víkendu (Bell et al., 2001). Tato studie však nerozlišovala akutní renální selhání od chronického. Komentovaná studie Jamese a spol. je první, která zkoumala vztah mezi nemocniční mortalitou a dobou přijetí u pacientů s diagnózou akutního poškození ledvin (AKI). Autoři si položili dvě jednoduché otázky: liší se úmrtnost pacientů přijatých pro AKI v době víkendu od mortality pacientů přijatých v pracovní dny a má na případný rozdíl vliv velikost nemocnice? Jako malé nemocnice byla klasifikována zařízení s méně než 249 lůžky, střední do 374 lůžek a velké nad 450 lůžek.

Autoři využili největší databáze akutních příjmů do nefederálních nemocnic USA Nationwide Inpatient Sample a v období 2003–2006 identifikovali 967 730 přijatých pacientů s diagnózou AKI. Z tohoto souboru vybrali 214 962 (22 %) pacientů, u nichž bylo AKI primárním důvodem k hospitalizaci (45 203 bylo přijato během víkendů a 169 759 v pracovní dny). Logistický regresní model byl použit k posouzení standardizované (vzhledem k věku, pohlaví, komorbiditě, potřebě mechanické ventilace) pravděpodobnosti nemocniční mortality spojené s víkendovými příjmy, resp. s příjmy v pracovní dny. Průměrná doba hospitalizace u obou skupin byla

sedm dní. Nemocní přijatí během víkendů s primární diagnózou AKI měli o 22 % vyšší riziko úmrtí do třetího dne hospitalizace a o 7 % vyšší riziko v průběhu celé hospitalizace ve srovnání s pacienty přijatými v pracovní dny (upravený poměr šancí [adjusted odds ratio, OR] 1,07; 95% interval spolehlivosti [IS] 1,02–1,12). Vyjádřeno jiným způsobem, na každých 65 víkendových příjmů s diagnózou AKI připadne jedno úmrtí navíc ve srovnání s běžnou pracovní dobou (odhadem 4 000 úmrtí/rok v USA). Toto riziko bylo větší v menších nemocnicích (OR 1,17; 95% IS 1,03–1,33). Zvýšenou mortalitu autoři pozorovali i tehdy, jestliže bylo AKI diagnostikováno druhotně, a to v celém spektru koexistujících primárních akutních diagnóz (seps, pneumonie, akutního infarktu myokardu, srdečního selhání, krvácení do trávicího traktu, akutní pankreatitidy, jaterního selhání). Výsledky studie zdůrazňují potřebu dalšího průzkumu dostupnosti a načasování poskytovaných diagnostických a léčebných postupů u pacientů hospitalizovaných s AKI.

#### ■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.

Obecnými problémy všech podobných studií jsou otázky případné selekce sledované populace, chyby v posouzení jejich výsledku a nedostatečné ošetření tíže onemocnění, komorbidit. Autoři komentované studie však uvedené možné zdroje odchylek zvoleným způsobem vyhodnocení do značné míry eliminovali. Hlavním zdrojem nejistoty při interpretaci jejich výsledků je absence jednotné definice AKI ve sledovaném období (2003–2006) a neznalost vlastních příčin AKI, které mohou být velmi různorodé, s širokým rozptylem vlivu na celkovou mortalitu. Podstatnou proměnnou, která rovněž není ve studii zohledněna a která může mít významný vliv na osud nemocných, je tíže AKI (např. dle klasifikace AKIN či RIFLE). Přes tato omezení a potřebu potvrdit pozorované výsledky dalšími studiemi je význam podobně zaměřených studií zřetelný. Otevřeně odkrývají nedostatky v poskytované diagnosticko-léčebné péči a jejich pojmenováním poskytují platformu k nápravě. Autoři spekulují, že příčinou rozdílné mortality je opožděné rozpoznání a léčba AKI, především v důsledku omezených personálních zdrojů v době víkendových služeb. Zmiňují se rovněž o možné úloze opožděné hemodialyzační léčby. Je však nutno podotknout, že frekvence hemodialyzační léčby (8,4 % o víkendu vs. 8,9 % v pracovní dny) je téměř stejná a celkově nízká. Ačkoli se tedy případné opoždění náhrady funkce ledvin na mortalitě může podílet, není to zřejmě hlavní determinanta vyšší úmrtnosti těchto pacientů. Naopak, jako možné hlavní příčiny zjištěného výsledku se nabízí nedostatečné uplatnění nedi-alyzačních opatření (objemová resuscitace, léčba seps, kontrola vnitřního prostředí, adekvátní dávkování léčiv, nutriční podpora aj.), včetně pozdního rozpoznání rizikových pacientů a jejich umístění na jednotky intenzivní péče. Například zpráva NCEPOD (National Confidential Enquiry into Patient Outcomes and Death) z roku 2009 hovoří o tom, že pouze 50 % případů AKI dokumentovaných jako příčina smrti se dostalo přijatelné a dobré péče. Naopak, stejná zpráva uvádí, že ve 30 % případů byla péče nedostatečná (<http://www.ncepod.org.uk>). Důležité je klinická doporučení nejen vydávat, ale rovněž je v praxi uplatňovat.

#### Literatura

Bell CM, Redelmeier DA. Mortality among patients admitted to hospitals on weekends as compared with weekdays. N Engl J Med 2001;345:663–668.

Kostis WJ, Demissie K, Marcella SW, et al.; Myocardial Infarction Data Acquisition System (MIDAS 10) Study Group. Weekend versus weekday admission and mortality from myocardial infarction. N Engl J Med 2007;356:1099–1109.

Saposnik G, Baibergenova A, Bayer N, Hachinski V. Weekends: a dangerous time for having a stroke? Stroke 2007;38:1211–1215.

## Rizika malignit po imunosupresivní léčbě

Gallagher MP, Kelly PJ, Jardine M, Pekovic V, Cass A, Craig JC, Eris J, Webster AC. Long-term cancer risk of immunosuppressive regimens after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:852–858.

**T**ransplantace ledviny je preferovanou metodou náhrady funkce ledvin, protože zlepšuje přežití nemocných a kvalitu jejich života a oproti dialýze je levnější. Maligní onemocnění jsou častou komplikací transplantací, protože transplantace stále častěji podstupují starší nemocní a také protože transplantovaní žijí déle. Rizika vzniku malignit při stávající imunosupresivní léčbě a používaných imunosupresivních kombinacích nejsou stále jasná. Jedním z důvodů je fakt, že výsledky prospektivních randomizovaných studií neobsahují relevantní informace o nádorech, protože tyto studie trvají krátce. Informace z registrů jsou přínosné, mají však omezenou výpovědní hodnotu pro získání informací o kancerogenitě jednotlivých imunosupresiv. Australská multicentrická randomizovaná studie s vysazením cyklosporinu měla tři skupiny nemocných: standardní terapii azathioprinem a prednisonem, dlouhodobou léčbu s cyklosporinem a skupinu, ve které byl cyklosporin vysazen po třech měsících (pokud se nevyskytla rejekce) a nemocní následně užívali jen azathioprin a prednison. Byly již zveřejněny výsledky přežití štěpů a nemocných po 15 a 20 letech od počátku studie. V této komentované studii byl porovnán výskyt malignit a jejich spektrum ve třech zmíněných skupinách s extrémně dlouhodobým sledováním.

V letech 1983–1986 bylo 489 nemocných po transplantaci ledviny rozděleno do tří léčebných skupin (viz výše). Dlouhodobá data byla k dispozici u 481 nemocných (98 %). Výskyt malignit byl ověřen z Australského onkologického registru. Medián sledování byl 20,6 roku. Alespoň jedna malignita se vyvinula u 226 nemocných (46 %); 95 nemocných (19 %) mělo nejméně jednu malignitu jinou než kožní (např. solidní tumor, lymfoproliferace, krevní malignity) a 171 (35 %) nemocných mělo alespoň jednu kožní malignitu vyjma melanomu (60 % skvamózní karcinom a 40 % basocelulární karcinom). Adenokarcinomy tvořily 37 % ze všech malignit a kožní malignity 20 %.

Průměrná doba do vzniku jiné než kožní malignity byla 16 let ve skupině s azathioprinem, 15,3 let při dlouhodobé léčbě cyklosporinem a 15,7 roku při vysazení cyklosporinu. Kumulativní výskyt jiných než kožních malignit činil po 20 letech 27 % a v jednotlivých skupinách se nelišil. Podobný byl i výskyt adenokarcinomů a skvamózních karcinomů. Průměrná doba do vzniku kožního nádoru byla 13,6 roku ve skupině s azathioprinem, 14,3 roku ve skupině s cyklosporinem a 15,2 roku ve skupině, v níž bylo podávání cyklosporinu přerušeno. Celkový kumulativní výskyt kožních nádorů během 20 let byl 48 % a mezi skupinami se nelišil. V jednorozměrné analýze byl jako riziko pro vznik jiného než kožního nádoru identifikován vyšší věk a anamnéza kouření. Věk, léčba s ATG ani BMI či ischemická choroba srdeční a selhání štěpu se vznikem malignit nekorelovaly. V mnohorozměrné analýze byl vliv věku a kouření potvrzen, nebyla ale potvrzena role typu imunosuprese na vznik jiných než kožních nádorů. V případě kožních nádorů byla v jednorozměrné analýze identifikována tato rizika: prodloužená funkce štěpu, zvýšený věk v době transplantace, barva očí jiná než hnědá a světlá kůže. Nebylo prokázáno, že by vznik kožních nádorů byl ovlivněn ATG, kouřením nebo typem imunosuprese. V mnohorozměrné analýze byla potvrzena výše uvedená rizika na vznik kožních nádorů. Autoři pak s využitím těchto dat vytvořili model, v němž věk vyšší než 55 let a ana-

mnéza kouření zvýšily riziko vzniku jiného než kožního nádoru přibližně šestkrát v kterémkoli období po transplantaci. Muži starší než 55 let v době transplantace a se světlou kůží a jinou barvou očí než hnědou měli 10krát vyšší riziko vzniku kožního nádoru po 20 letech a 28krát vyšší po pěti letech.

Tato práce překvapivě prokázala, že mezi typy dlouhodobě používané imunosuprese po transplantaci ledviny nebyl identifikován žádný s vyšším rizikem vzniku malignit. Studie také ukázala extrémní nárůst kožních nádorů během dlouhodobého sledování.

### ■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

*Imunosupresivní léčba zvyšuje riziko vzniku nádorů. V literatuře se vede velká diskuse o tom, který lék, event. kombinace léků je rizikovější. Výsledky výše komentované studie ukázaly, že mezi azathioprinem a cyklosporinem A není rozdíl. Spíše jde o dlouhodobou expozici imunosuprese než o vliv jednotlivého preparátu. I když možná nějaké rozdíly existují a mohly by být prokazatelné při analýze větších souborů, jejich role nemůže být příliš velká a jejich klinická využitelnost je pak zanedbatelná.*

*Sirolimus a everolimus mají zjevné protinádorové účinky in vitro a in vivo, čehož se využívá v léčbě některých solidních nádorů. Po transplantacích dostávají nemocní také další imunosupresiva, a efekt inhibitorů mTOR je tak obtížné prokázat. Jedna recentní studie prokázala možné snížení výskytu nádorů během dvou let při léčbě sirolimem, ale tato data nebyla potvrzena dalšími studiemi ani v metaanalýze (Schena et al., 2009; Ekberg et al., 2009; Webster et al., 2006). Zdá se, že zjevný vztah k potransplantačním lymfoproliferacím mají pouze monoklonální protilátka anti-CD3, event. ATG, alespoň jak to vyplývá z analýzy transplantačních registrů. V ostatních případech nejsou výsledky analýz databází přesvědčivé. Další odpovědi na otázky, zda existují rozdíly v kancerogenním potenciálu moderních imunosupresiv, může přinést až analýza dlouhodobých výsledků ze studie SYMPHONY. Na definitivní potvrzení menšího kancerogenního potenciálu inhibitorů mTOR si tedy podobně budeme muset počkat do doby, kdy budou k dispozici údaje z dlouhodobého sledování.*

*Na základě této komentované studie se lze domnívat, že riziko vzniku malignity zvyšují pouze doba používané imunosuprese, vyšší věk a kouření. Protože se zdá, že jde spíše o míru imunosuprese, je asi zásadní vyvinout takové nové testy, které ji bezpečně odhadnou a umožní snížit dávky imunosupresiv bez zvýšení rizika rejekce. To ale může být problém, protože tyto testy musejí být validovány v klinice, a to opět v prospektivních randomizovaných studiích.*

*Komentovaná studie má jednu velkou výhodu, a sice fakt, že data pocházejí z dvacetiletého sledování. To je jistě unikátní. Nevýhodou je pak australská populace, u níž je výskyt kožních nádorů daleko vyšší než v jiných zemích. Bylo by proto žádoucí, kdybychom měli k dispozici evropské údaje ze studií, které byly prováděny před 15–20 lety. Jde o studie s vysazením cyklosporinu a první studie s tacrolimem a mykofenolát mofetilem.*

*Z výsledků této komentované studie plyne několik poučení:*

*U všech nemocných starších 55 let je při zařazování na čekací listinu nutné zevrubně prohlédnout kůži, speciálně u modrookých nemocných se světlou kůží.*

*Anamnéza kouření a věk > 55 let významně zvyšuje riziko vzniku malignit při dlouhodobé imunosupresi, a proto je třeba u těchto nemocných pečlivě provádět screening malignit. Možná*

se máme na tyto nemocné zaměřit daleko více než na mladé nekuřáky.

#### Literatura

Ekberg H, Bernasconi C, Tedesco-Silva H, et al. Calcineurin inhibitor minimization in the SYMPHONY study: observational results 3 years after transplantation. *Am J Transplant* 2009;9:1876–1885.

Schena FP, Pacoe MD, Alberu J, et al. Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus maintenance therapy in renal allograft recipients: 24-months efficacy and safety results from the CONVERT trial. *Transplantation* 2009;87:233–242.

Webster AC, Lee VW, Chapman JR, et al. Target of rapamycin inhibitors for primary immunosuppression in kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* CD004290, 2006.

## Úbytek na váze a proteinurie: přehled klinických studií a komparativních skupin

Afshinnia F, Wilt T, Dural S, et al. Weight loss and proteinuria: systematic review of clinical trials and comparative cohorts. *Nephrol Dial Transpl* 2010;25:1173–1183.

Již v roce 1977 WHO oficiálně označila obezitu termínem globální epidemie. Z hlediska nefrologického je především sledován vztah mezi obezitou a progresí ledvinových onemocnění. Progrese je často spojována s rozvojem mikroalbuminurie a následně proteinurie. Proteinurie tak představuje nezávislý rizikový faktor morbidity, ale i mortality pro sdružená onemocnění, jako jsou kardiovaskulární choroby, diabetes mellitus a hypertenze. Naopak, snížení proteinurie je spojeno se snížením rizika kardiovaskulárního úmrtí a zlepšením metabolického stavu nemocných. Relevantní otázkou je, zda snížení tělesné hmotnosti je také spojeno s poklesem proteinurie a mikroalbuminurie u obézních pacientů a zda je to dále spojeno se zpomalením progresu CKD. U jedinců s CKD je proteinurie a odpad dusíku do moči ovlivněn příjmem proteinů v dietě (omezení příjmů proteinů v dietě u diabetiků 2. typu bylo spojeno s poklesem proteinurie). Pokud jde o fyzickou zátěž, proteinurie se zvyšuje bezprostředně po fyzickém cvičení, ale dlouhodobý vliv tělesné aktivity na proteinurii je méně jasný. U řady obézních nemocných s proteinurií, dietou a fyzickou námahou však mohl významně interferovat i vliv inhibitorů ACE a blokátorů receptorů AT<sub>1</sub> pro angiotensin II (ARB).

Tento článek se systematicky zaměřuje na:

1. Efekt úbytku tělesné hmotnosti na proteinurii a další parametry renálních funkcí.
2. Srovnání léčebných postupů vedoucích k úbytku hmotnosti (nízkobílkovinná a nízkokalorická dieta, cvičení, léky ovlivňující obezitu a bariatrická chirurgie).
3. Vliv fenotypu nemocných na změny proteinurie a tělesné hmotnosti ve vztahu k progresi CKD.

Autoři metaanalýzy využili tři bibliografické databáze (Medline, Cochrane, SCUPPOS) a hlavní velké publikované studie (celkem 13). Byla použita data nemocných starších než 18 let z období 1985–2009 (prospektivní a retrospektivní studie, kasuistická sdělení). Minimální délka sledování činila 12 týdnů. Základní data zahrnovala věk, pohlaví, diagnostiku včetně DM a hypertenze, tělesnou hmotnost a BMI, mikroalbuminurii a proteinurii a vyšetření glomerulární filtrace. Intervence znamenala dietní opatření, cvičení minimálně jeden měsíc v intenzitě min. 15 minut denně. Antiobezitologa byla definována dle FDA. Primárním sledovaným ukazatelem byla změna proteinurie, sekundárními ukazateli pak změny renální funkce (GFR) a progresu CKD. Zahrnuto bylo celkem 522 nemocných z pěti kontrolovaných a osmi

nekontrolovaných studií. Intervence vedoucí k poklesu tělesné hmotnosti byly spojeny s poklesem proteinurie, resp. mikroalbuminurie v průměru o 1,7 g (95% interval spolehlivosti), resp. 14 mg ( $p < 0,05$ ). Metaregresní analýza ukázala, nezávisle na poklesu arteriálního tlaku, že pokles o 1 kg tělesné hmotnosti byl spojen s poklesem proteinurie o 110 mg a u mikroalbuminurie o 1,1 mg ( $p < 0,001$ ). Pokles byl zjištěn ve všech sledovaných studiích přes rozdíly v jejich uspořádání. Pouze bariatrická chirurgie byla spojena s poklesem glomerulární filtrace. Ve všech ostatních studiích nebyl jednoznačně prokázán přímý dopad na progresi CKD.

#### ■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Ačkoli všechny studie potvrzují pozitivní vliv úbytku nadváhy u obézních na proteinurii či mikroalbuminurii, vysvětlení mechanismů, kterými se to děje, je zatím pouze částečné. Zvýšená exkrece proteinů do moči, v počátečních stadiích především albuminu, je vysvětlována mechanismy hyperfiltrace, vazodilatace (včetně té při hyperglykémii), zvýšením GF a průtoku plazmy ledvinou spolu se zvýšením glomerulárního filtračního tlaku. Na ději se spolupodílí též zvýšená tubulární reabsorpce Na, hyperaktivita sympatického nervového systému a významně též aktivace RAS, dále také lipotoxicita s intracelulární depozicí tuku a zvýšené produkty zánětu a oxidačního stresu.

V poslední době se objevují studie upozorňující i na významnou roli poruchy podocytů u některých forem glomerulopatií (např. FSGS). Dosud ne zcela jasná je i role adipocytokinů a ADMA. Z adipokinů se uplatňuje především leptin. Hyperleptinémie podněcuje up-regulaci cytokinů TGF- $\beta$ , což může vést k akcentaci proteinurie a dále k fibrotizaci intersticia ledviny. Často přítomná hyperlipidémie, především prostřednictvím LDL receptorů, ovlivňuje kaskádu profibrogenních cytokinů. K prohloubení inzulinorezistence též přispívají zvýšená koncentrace resistinu a snížená koncentrace adiponectinu. Zvýšená může být i koncentrace asymetrického dimethylargininu, která prostřednictvím NO řídí míru vazodilatace propustnosti kapilár. V tukové tkáni se zmnožují a zvětšují adipocyty, ale i stromální vmezeřená tkáň. Tuková tkáň produkuje mnoho aktivních cytokinů (leptin, adiponectin, resistin, TNF $\alpha$ , IL-6), PAI-1, volné mastné kyseliny, angiotensinogen a lipoproteinovou lipázu. Často bývá zvýšena i koncentrace prozánětlivého markeru, vysoce senzitivního C-reaktivního proteinu (hs CRP).

Studie má pochopitelně své limity. Hlavním z nich je heterogenita souborů, různorodost uspořádání studií i fáze CKD. Proto autoři srovnávali v subanalýzách separátně i souměřitelné skupiny nemocných včetně proteinurie. Dalším omezením byly relativně menší skupiny dlouhodobě sledovaných pacientů (délka nejvíce 12 měsíců) i nestejný způsob intervence s cílem úbytku tělesné hmotnosti. Byly také zahrnuty větší nerandomizované a nekontrolované studie, pokud měly delší interval sledování. Také nemocní s bariatrickou chirurgií se odlišovali, neboť byli zařazeni obézní nemocní bez prokazatelné mikroalbuminurie na začátku sledování. Významným limitem studie je i stanovení GF výpočtem dle Cockcrofta a Gaulta či MDRD, což nepochybně přináší chybu výpočtů danou větší proporcí tělesného tuku ve vztahu ke svalové hmotě.

Závěrem lze konstatovat, že pečlivě připravený systematický přehledový článek i přes svoje limity jasně potvrdil, že proteinurie a obezita spolu souvisejí a že snížení tělesného (především viscerálního) tuku přináší jasný prospěch z hlediska nefrologického, kardiologického i diabetologického.

## Literatura

- Bello AK, se Zeeuw D, El Nahas M, et al. Impact of weight change on albuminuria in general population. *Nephrol Dial Transpl* 2007;22:1619–1627.
- Chen HM, Liu ZH, Zeng CH, et al. Podocyte lesions in patients with obesity-related glomerulopathy. *Am J Kidney Dis* 2006;48:1004–1010.
- Praga M, Hernandez E, Herrero JC, et al. Influence of obesity on the appearance of proteinuria and renal insufficiency after unilateral nephrectomy. *Kidney Int* 2000;58:2111–2118.
- Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Adipose tissue as a source of inflammatory cytokines in health and disease: Focus and-stage renal disease. *Kidney Int* 2003;63 (Suppl 84):65–68.

## Pilotní, dvojité slepá, placebem kontrolovaná studie s megestrol acetátem u dialyzovaných seniorů s kachexií

Yeh SS, Marandi M, Thode HC, et al. Report of a pilot, double-blind, placebo-controlled study of megestrol acetate in elderly dialysis patients with cachexia. *J Ren Nutr* 2010;1:52–62.

**M**alnutrice je ve své vyjádřené či skryté formě u hemodialyzovaných nemocných častá, a to především ve vyšších věkových skupinách. Nízké sérové koncentrace albuminu, ale i cholesterolu přímo korelují se zvýšenou morbiditou a mortalitou. Oba tyto markery jsou u dialyzovaných nemocných ovlivněny jak ztrátami substancí dialyzační membránou, tak poruchou tvorby při aktivaci prozánětlivých cytokinů (především TNFα a IL-6). Zvláště výrazný může být prozánětlivý účinek IL-6 při kachexii u seniorů. Von Roen a spol. zjistili, že podávání megestrol acetátu (MA) nemocným se získanou imunodeficiencí (AIDS) vede ke zvýšení tělesné hmotnosti, zlepšení chuti k jídlu a klinického stavu v souvislosti se snížením prozánětlivých cytokinů. Loprinzi a spol. považují za optimální dávku MA 400–800 mg denně (v závislosti na tělesné hmotnosti a reaktivitě). Tato dávka je dobře tolerována, zlepšuje chuť k jídlu a nemá nežádoucí účinky.

Cílem komentované studie bylo sledování účinku MA ve srovnání s placebem u nemocných s diagnózou kachexie v dlouhodobém dialyzačním léčení. Nemocní současně absolvovali aerobní tělesné cvičení. Hodnoceny byly změny tělesné hmotnosti, kvalita života, schopnost cvičit a hodnoty vybraných prozánětlivých cytokinů. Studie byla koncipována jako prospektivní, randomizovaná, dvojité slepá a kontrolovaná placebem. Realizována byla u ambulantních dialyzovaných pacientů v délce 20 týdnů (Northport Veteran Affairs Medical Center, USA). Sledováno bylo devět mužů, kteří měli dva či více parametrů vybraných pro definici malnutrice: albumin < 40 g/l, celkový cholesterol < 2,5 mmol/l, PCR < 0,8 g/kg/den a predialyzační hodnota urey < 10 mmol/l. Věkové rozmezí souboru bylo 50–83 let, dva nemocní byli diabetici, ostatní měli jiné základní diagnózy (čtyři nefrosklerózu, dva polycystické ledviny, jeden tubulointerstickální nefritidu). Nemocní byli prospektivně sledováni další čtyři týdny i po ukončení studie. Randomizace byla uskutečněna na začátku studie, po odběru základních dat, a byla provedena individuálně číselnou randomizační metodou. Výsledky randomizace byly zaslepeny a s výjimkou randomizačních statistiků nebyly k dispozici po celou dobu studie.

Intervenovaná skupina dostala 20 ml roztoku s MA (800 mg) v perorální suspenzi (přípravek Megace) nebo placebo ve stejné dávce, a to každý den v 10 h (2 hodiny po snídani) po dobu 20 týdnů.

Všichni nemocní, kteří byli léčeni buď MA, nebo jimž bylo podáváno placebo, absolvovali aktivní fyzické cvičení minimálně

dvakrát týdně 40 minut před dialýzou. Před zahájením studie byla zjištěna základní anamnestická data, byly zhodnoceny laboratorní parametry a fyzická aktivita a pomocí bioelektrické impedance (BIA) s použitím systému BIA-101Q bylo vyšetřeno složení těla. Srovnáním skórovacích systémů ADL (ability in activities of daily living), RPE dle Borga (progressive resistance exercise scale) a SWB (sense of well-being) byly na začátku a konci studie zhodnoceny následující parametry: základní denní aktivita, fyzická schopnost a pocitové hodnocení u jednotlivých nemocných.

Základní a kontrolní vyšetření cytokinů bylo provedeno na začátku a na konci studie. Byly vyšetřeny hodnoty cytokinů IL-1b, IL-2r, IL-6, TNFα a hs-CRP. Dále byly stanoveny receptory TNFR-p55 a TNFR-p75.

Z výsledků za 24 týdnů je zřejmé, že ve sledovaných skupinách se statisticky signifikantně zvýšila tělesná hmotnost (u skupiny s MA o 5,6 kg oproti přírůstku o 0,7 kg u skupiny placebové;  $p < 0,018$ ). Vzestup tělesného tuku činil 2,5 kg u osob ve skupině s MA vs. 0,6 kg ve skupině s placebem. Pacienti ve skupině MA měli též větší chuť k jídlu a pocit lepšího zdraví (well being). Měli i větší schopnost cvičit ve srovnání s pacienty z placebové skupiny ( $p < 0,02$ ). Byly zlepšeny parametry ADL, RPE i SWB. Významně se snížily hodnoty sledovaných prozánětlivých cytokinů (především TNFR-p55 a TNFR-p75).

Zvýšená koncentrace cytokinů byla zjištěna na začátku studie v celém souboru nemocných. U sledovaných nemocných zvýšení tělesné hmotnosti, volného tělesného tuku, pocitu well-being, chuti k jídlu a schopnosti cvičit negativně korelovalo se sníženými hodnotami TNFR-p75 a TNFR-p55 ( $p < 0,05$ ).

Během sledovaného období měli pacienti léčení MA lepší chuť k jídlu a větší přísun proteinů a energie v dietě.

Zajímavé a povzbudivé výsledky studie byly limitovány především malým počtem zařazených nemocných (z devíti sledovaných měli pouze čtyři pacienti suplementaci MA).

Z výsledku studie vyplývá, že podání MA kachektizujícím nemocným v dialyzačním programu může výrazně zlepšit jejich chuť k jídlu a tělesnou hmotnost, a to při současném snížení hodnot prozánětlivých cytokinů TNFα a IL-6. Významnou roli však hraje aktivní tělesné cvičení.

## ■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

*Megestrol acetát je hormon povahy gestagenu užívaný v onkologii k paliativní léčbě pokročilých inoperabilních tumorů a u imunodeficiencí typu AIDS s kachexií s cílem pozitivně ovlivnit nechutenství a tím ztrátu tělesné hmotnosti. Dávkování se většinou pohybuje v rozmezí 400–800 mg v jedné denní dávce (3–5 tbl.). Kontraindikací je pouze gravidita a dětský věk. Léčba by měla trvat minimálně osm týdnů.*

*Podávání MA u malnutričních nefrologických nemocných je zatím spíše ojedinělé. Preparát omezuje tvorbu prozánětlivých cytokinů, čímž může potencovat chuť k jídlu a zlepšení metabolické prosperity. Jak známo, malnutrice u nemocných v dialyzačním programu může být typu I, spojená s nedostatečným příjmem živin, a tedy možností ji upravit jejich navýšením, resp. vhodným složením. Většina dialyzovaných nemocných, zvláště při malnutričních těžšího stupně charakteru kachexie, má malnutrici typu II se zvýrazněnou složkou prozánětlivou, která svým katabolickým účinkem blokuje proteosyntézu a při zvýšeném příjmu aminokyselin, bílkovin a energie brání proteosyntéze. Bývá často spojena s aktivací proteasom-ubikvitinového systému a metabolickou acidózou.*

Velmi závažná je i navozená progredující sarkopenie. V poslední době se objevily studie ukazující, že významnou roli u lidí vyšších věkových skupin, především u chronicky nemocných, mohou hrát v rozvoji sarkopenie prozánětlivé cytokiny (IL-6, TNF $\alpha$  spolu s růstovým faktorem IGF-I). Koncentrace IL-6 se s věkem zvyšuje a byla prokázána korelace mezi vysokou hodnotou IL-6 a sníženou fyzickou aktivitou, poklesem svalové síly a mortalitou. Zvýšená koncentrace IL-6 je vztahována i ke zvýšené kardiovaskulární mortalitě. TNF $\alpha$  ovlivňuje rychlý úbytek svalové hmoty a jeho zvýšená hodnota signalizuje rozvoj svalové atrofie. TNF $\alpha$  stimuluje rozvoj apoptózy a přeměnu svalových fibril na vazivo. Při vazbě TNF $\alpha$  na membránový receptor se aktivuje kaspáza-8 s následnou aktivací kaspázy-3 s nastartováním kaskády myofibrilární apoptózy. Zajímavé je zjištění, že energetická restrikce byla paradoxně schopna tento typ apoptózy zbrzdit.

Vliv testosteronu a androgenů na svalovou hmotu je také dlouho znám. Velké epidemiologické studie potvrzují korelaci mezi koncentrací androgenů a velikostí svalové hmoty a snížená hladina testosteronu byla spojena s úbytkem svalové hmoty, svalové síly i dynamiky. Substituce androgenů vede ke snížení hodnot TNF $\alpha$ , IL-6 a ke zvýšení IGF-1. Dalším mechanismem účinku androgenů je zvýšení počtu proliferujících satelitních buněk, což bylo potvrzeno i u starších mužů.

Úspěšná transplantace obnoví funkci ledvin včetně metabolické, velmi často je však přírůstek tělesné hmotnosti dán převážně rozvojem tukové tkáně a jen minimálně přírůstkem svalové hmoty. Ukázalo se, že svalový metabolismus může zlepšit úprava stavu výživy včetně speciální nutriční substituce, ale ke zvětšení objemu svalové hmoty samotná úprava nestačí. Velmi významnou roli hraje adekvátní fyzická aktivita zlepšující aerobní metabolismus svalové buňky a snižující nepříznivý vliv uvedených cytokinů. Dialyzační léčba vede k poklesu svalové mRNK pro IGF-I. Aerobní cvičení při adekvátním proteino-energetickém příjmu jeho expresi zvyšuje. U malnutričních nemocných aktivita svalových receptorů pro IGF-I významně klesá.

Další možností úpravy sarkopenie a proteinového metabolismu u malnutričních a kachektických nemocných je podávání rekombinantního růstového hormonu (hGH). Použití hGH u dospělých je známo z několika klinických studií již od 90. let minulého století. Byl použit jak u nemocných v kritických stavech na jednotkách intenzivní péče, tak u nemocných v katabolismu při selhání funkce ledvin či v dlouhodobém dialyzačním programu.

Jeho použití vychází z poznání dalších účinků růstového hormonu, především v přímém ovlivnění proteo-anabolismu a proteosyntézy. Současně snižuje projevy zánětu, zlepšuje kardiální hemodynamiku, lipidový profil a ovlivňuje pozitivně erytropoézu. Možné nežádoucí účinky zahrnují ovlivnění sacharidového metabolismu (také proto dosud nebyli do větších studií zahrnuti diabetici) a možnou retenci tekutin, nejspíše související s retencí Na (vyskytla se v několika případech studie, byla upravena hemodialýzou). Jeho širšímu užítí u dospělé populace zatím bránilo riziko vzniku neoplazmatických procesů daných jeho zásahem do růstových procesů buněk.

Hlavní přínos komentované studie – přes její limity dané malým počtem sledovaných nemocných – tkví v tom, že demonstruje vliv podávání MA na vysokou koncentraci prozánětlivých cytokinů u kachektických nemocných s malnutricí typu II. Jejich snížení pak vede ke zlepšení chuti k jídlu a zlepšení svalové hmotnosti při současně adekvátní nutriční a aerobnímu cvičení. Léčba byla navíc dobře tolerována a neměla nežádoucí účinky.

## Literatura

- Campbell WW, Trappe TA, Jozsi AC, et al. Dietary protein adequacy and lower body versus whole body resistive training in older humans. *J Physiol* 2002;542:631–642.
- Loprinzi CL, Bernath AM, Schaid DJ, et al. Phase II evaluation of 4 doses of megestrol acetate as therapy for patients with cancer anorexia and/or cachexia. *Oncology* 1994;51(Suppl 1):2–7.
- Ray DS, Adeniyi O, Dominic EA, et al. Amino acids repletion does not decrease muscle protein catabolism during hemodialysis. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007;272:1534–1542.
- Von Roenn JH. Randomized trial of megestrol acetate for AIDS-associated anorexia and cachexia. *Oncology* 1994;51(Suppl 1):19–24.

## Pro prognózu dialyzovaných pacientů není rozhodující věk, ale přidružené nemoci

Verdalles U, Abad S, Aragoncillo I, Millaverde M, Jofre R, Verde E, Vega A, Lopez-Gomez JM. Factors predicting mortality in elderly patients on dialysis. *Nephron Clin Pract* 2010;115:c28–c34.

Jednou ze základních demografických charakteristik dialyzační nefrologie je narůstající počet nově zařazených pacientů do PDL ve vyšším a vysokém věku. V posledních několika letech významně přibýly publikace mapující osud těchto pacientů v dialyzačním programu. Ukazuje se, že věk sám o sobě není pro prognózu rozhodující.

Jednou z prací zaměřených na sledování průběhu dialyzační léčby je i práce španělských autorů, která u pacientů vstupujících do dialyzačního programu ve věku více než 75 let analyzuje klinické charakteristiky, včetně přidružených onemocnění a potřeby hospitalizací, na jednom dialyzačním centru v osmiletém období (leden 2000 až prosinec 2007). Hlavním cílem je stanovit, které vstupní charakteristiky ovlivňují průběh a prognózu dialyzačního léčení.

S využitím vstupních charakteristik byl stanoven tzv. Charlsonův index komorbidit (Charlson Comorbidity Index, CCI). Podle jeho hodnoty byli pacienti rozděleni do tří podskupin (I – index < 9, II – index 9–11, III – index > 11).

Vzhledem k běžné praxi střediska, na kterém studie probíhala, se za datum vstupu do dialyzačního programu považovalo nikoli datum první dialýzy, ale až datum vstupu do chronického dialyzačního léčení (po předchozím období 1–4 týdnů stabilizace, kdy dialýzy probíhaly na akutním oddělení). Proto pro srovnání s jinými pracemi je možné tuto metodickou charakteristiku zvažovat v interpretaci případných rozdílů.

Soubor sledovaných pacientů tvoří 139 osob (67,6 % mužů; diabetes mellitus u 33,8 %). Jejich průměrný věk byl 78,6 let (směrodatná odchylka [SD] 2,6 let). Zastoupení nefrologických diagnóz odpovídalo obvyklým demografickým charakteristikám a dvě nejčastější diagnózy představovaly diabetická nefropatie (přibližně ve 20 %) a cévní onemocnění ledvin (těž přibližně 20 %). Pozoruhodné je, že v jedné třetině (33,8 %) nebyla základní renální diagnóza určena.

Průměrný počet hospitalizací u jednoho pacienta sledovaného souboru starších osob se selháním ledvin byl 0,82 za rok (SD 0,99; tj. určitá kohorta pacientů měla četnější hospitalizace). Nejčastějším důvodem byly infekce a problematické cévní přístupy, třetí příčinou (se zastoupením 14 %) byla ischemická choroba dolních končetin. Průměrná délka hospitalizace byla 12 dní, avšak směrodatná odchylka 20 dní dává informaci o tom, že některé hospitalizace trvaly značně dlouho. Čtvrtina pacientů nevyžadovala během doby sledování vůbec žádnou hospitalizaci.

Během sledovaného období zemřelo 61 osob (celková mortalita souboru je 44 %). V prvním roce byla mortalita 10 % (tj. přežití

v 90 %). Přežití v pátém roce bylo 53 %. Naopak, čtyři pacienti byli úspěšně transplantováni.

Věk jako takový nebyl přímým rizikovým faktorem mortality, neboť při rozdělení pacientů do podskupin podle věku (pětileté intervaly) nebyl v přežívání zjištěn žádný rozdíl. Naopak, řada charakteristik byla bez ohledu na věk mezi jednotlivými pacienty velmi rozdílná (viz například úspěšná transplantace u některých z nich, či zcela bez hospitalizací u velké části, naopak vícečetné a dlouhé hospitalizace u jiných sledovaných osob).

V jednorozměrné analýze se z hlediska přežívání jeví jako statisticky významné diabetes mellitus, srdeční selhání, chronická obstrukční plicní nemoc a Charlsonův index komorbidit. V mnohorozměrné analýze pak zůstal jako prognosticky významný pouze Charlsonův index, a to na úrovni významnosti  $p = 0,006$ , s 95% intervalem spolehlivosti [IS] 1,058–1,405.

Autoři uzavírají, že u starých osob vstupujících do dialyzačního léčení je prognosticky podstatně významnější komorbidita (zde hodnocená Charlsonovým indexem) než samotný věk.

## ■ KOMENTÁŘ

**Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.**

V roce 2008 byl v časopise *Kidney Blood Pressure Research* uveřejněn precizně zpracovaný přehledový článek pojednávající o aktuálních otázkách náhrady funkce ledvin u starých osob (Buemi et al., 2008). Autoři v něm upozorňují na specifické aspekty náhrady funkce ledvin ve stáří, včetně demografie (pokračující nárůst počtu a stále se zvyšující věk), úbytku fyzické i psychické zdatnosti (ve smyslu poklesu kognitivních funkcí), častého výskytu malnutrice a řady dalších přidružených komplikací, které vyžadují specifickou péči (ne vždy úspěšnou).

Stoupající věk pacientů s progredujícím onemocněním ledvin je nutno považovat za základní demografický fakt, který je nutno akceptovat a uzpůsobit mu léčebnou strategii. U starých osob však často usilujeme nikoli o délku dalšího života, ale o kvalitu zbývajících času, po který nemocný bude žít. Ostatně velmi dobře z praxe víme, že staří lidé se ptají nikoli na dalekou budoucnost, ale na to, co s nimi bude v nejbližších týdnech.

Obecně považujeme náhradu funkce ledvin za metodu zachraňující život, a tudíž vždy indikovanou a žádoucí. Věk byl limitem dříve, a to jen z kapacitních důvodů, které postupně v rozvinutých zemích zcela pominuly. Proto považujeme za přirozené, že pacienti i ve vysokém věku zařadíme do dialyzačního léčení. Současně však je zřejmé, že jejich prognóza je horší ve srovnání s ostatními (mladšími) léčenými osobami.

V nedávné době vzbudila velkou pozornost práce, která ukazuje, že individualizovaná, kvalifikovaná a zejména pečlivá konzervativní léčba (tzv. maximální konzervativní léčba) může starým pacientům zajistit řadu měsíců života, a to s relativně dobrou kvalitou, v domácím prostředí, bez hospitalizací a bez nepohodlí, které s sebou přináší dialýza (Carson et al., 2009). Další pozornost vzbudila práce publikovaná v roce 2009 v *New England Journal of Medicine* (tedy v jednom z nejprestižnějších časopisů z oblasti interní medicíny), která ukázala, že zahájení dialyzační léčby s sebou u starých osob přináší pokles funkční zdatnosti a další významná úskalí snižující podstatně kvalitu života (Kurella Tamura et al., 2009).

Práce španělských autorů ukazuje, že limity spojené s dialyzační léčbou se nevztahují k věku, ale k doprovodným komplikacím (které pochopitelně mohou se stoupajícím věkem narůstat). Praktickým vyústěním je potřeba zaměřit se právě na tyto doprovodné komplikace, rozpoznat a charakterizovat je a podle nich zva-

žovat další přístup k pacientovi. Pro toto posouzení použili autoři poměrně známý Charlsonův index komorbidit (viz níže, Charlson et al., 1997). Tento index však není primárně určen pro hemodialyzované pacienty a ve svém původním návrhu zařazuje i věk. Proto jsou hledány jeho alternativy, které by byly specifické pro dialyzované pacienty.

Jedna z důležitých prací zaměřených na hledání krátkodobých prognostických faktorů starých osob vstupujících do dialyzačního léčení, byla publikována v roce 2009 (Couchoud et al., 2009). Vychází z demografických charakteristik (více než 10% roční nárůst hemodialyzovaných pacientů ve věku 75–84 let; více než třetina prevalentních HD pacientů ve věku  $\geq 75$  let). Opírá se o data francouzského registru REIN (více než 2 500 osob ve věku  $\geq 75$  let, vstup do PDL v letech 2002–2006, mnohorozměrná analýza se zahrnutím 19 demografických a klinických proměnných). Autoři zde sestavili a verifikovali prognostický index, podle něhož bylo možné určit, jaký bude osud pacientů vysokého věku v prvních šesti měsících po zařazení do dialyzačního léčení. Mimochodem, udržení funkční zdatnosti (sebeobslužnosti) bylo prognosticky dvojnásobně až trojnásobně příznivější v porovnání se závislostí pacienta na péči druhé osoby.

Toto či jiné podobné skóre nemá sloužit k rozhodnutí, zda zařadit/nezařadit/vyřadit pacienta, ale má sloužit k diskusi s pacientem (a jeho rodinou) o budoucím riziku, či naopak prospěchu náhrady funkce ledvin, neboli o možnostech a limitech léčby. Je potom ke kvalifikovanému, byť individuálnímu zvážení, jaká léčebná strategie může být těmto pacientům navržena.

## **Dodatek: Charlson Comorbidity Score**

1 bod, pokud je v anamnéze:

- infarkt myokardu; městnavá srdeční slabost/srdeční selhání; ICHDK
- cerebrovaskulární příhoda (včetně TIA) – bez reziduálních změn; demence
- CHOPN; nemoc pojiva; vředová choroba gastroduodena; hepatopatie
- diabetes mellitus bez orgánových závažných poškození

2 body, pokud je v anamnéze/klinickém obraze:

- hemiplegie
- závažné postižení ledvin se snížením funkce
- diabetes mellitus s postižením orgánů (selháním funkce orgánů)
- tumor bez metastáz; leukémie, lymfom, myelom

3 body, pokud je v anamnéze/klinickém obraze

- závažné onemocnění jater

6 bodů, pokud jsou v anamnéze/klinickém obraze:

- metastázy solidních tumorů; AIDS

Věk nad 40 let: přičíst 1 bod za každých 10 let!

Podle: Charlson et al., 1987.

## **Literatura**

- Buemi M, Lacquaniti A, Bolognané D, et al. Dialysis and the elderly: and underestimated problem. *Kidney Blood Press Res* 2008;31:330–336.
- Carson RC, et al. Is maximum conservative management an equivalent treatment option to dialysis for elderly patients with significant comorbid disease? *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1611–1619.
- Couchoud C, Labeeuw M, Moranne O, et al. for the French Renal Epidemiology and Information Network (REIN) registry. A clinical score to predict 6-month prognosis in elderly patients starting dialysis for end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:1553–1561.
- Charlson ME, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40:373–383.
- Kurella Tamura M, Covinsky KE, Chertow GM, et al. Functional status of elderly adults before and after initiation of dialysis. *N Engl J Med* 2009;361:1539–1547.

## Další důvod, proč pečlivě kontrolovat sérovou koncentraci fosforu při selhání ledvin: rezistence příštítných tělísek na FGF-23

Galitzer H, Ben-Dov IZ, Silver J, Naveh-Many T. Parathyroid cell resistance to fibroblast growth factor 23 in secondary hyperparathyroidism of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2010;77:211–218.

Cílem této experimentální práce je studium vztahu mezi aktivitou příštítných tělísek a FGF-23 (fibroblast growth factor 23). Výsledky ukázaly, že příštítná tělíska jsou při selhání ledvin na tento regulující faktor rezistentní. Nález má velkou klinickou relevanci a zaslouží pozornost a přiblížení.

K experimentu byl použit již model selhání ledvin se souběžnou sekundární hyperparatyreózou u krys. Pro vyvolání této experimentální modelové patologické situace slouží dieta s vysokým obsahem adeninu a současně s vysokým obsahem fosforu; jedná se o standardizovaný způsob. Kromě výběru studovaných parametrů byl důležitým faktorem v experimentu i čas, tj. délka trvání podnětu (resp. doba, po kterou indukované selhání ledvin trvalo: dva týdny vs. šest týdnů). Takto vznikly tři skupiny experimentálních krys: kontrolní (normální funkce ledvin, bez hyperparatyreózy), krátce trvající (dva týdny) a dlouhodobé (šest týdnů) selhání ledvin se sekundární hyperparatyreózou.

U experimentálních zvířat byly stanoveny koncentrace PTH a byla vyšetřena příštítná tělíska. Imunohistochemie byla zaměřena nejen na identifikaci, ale i na kvantifikaci vybraných ukazatelů (viz dále). Byla použita i metoda real-time PCR (polymerázová řetězová reakce) pro detekci mRNA pro PTH, klotho, FGFR1 a dalších faktorů, které pro zjednodušení nejsou v tomto komentáři uvedeny. Pro vysvětlení výběru parametrů stručně: klotho spolu s FGFR1 tvoří receptor pro FGF-23 (heterodimer klotho-FGFR1c), poté nastává sekvence dějů intracelulárně, jejímž výsledkem je inhibice funkce příštítných tělísek. Sestava studovaných faktorů byla navržena tak, aby postihovala nejen vazbu FGF-23 na receptor, ale i míru (kvantitu) finální odpovědi vyvolané působením FGF-23 v příštítných tělískách.

Komplexní linii experimentálních prací lze rozdělit do dvou hlavních studovaných oblastí: exprese FGF-23 a jeho receptoru v příštítných tělískách (na úrovni mRNA i na úrovni již vytvořeného příslušného proteinu) a dále odpověď příštítných tělísek na aplikaci rekombinantního FGF-23 (intraperitoneálně v definované jednorázové dávce).

Z jednotlivých částečných výsledků experimentu je vhodné zmínit, že hyperplazie tělísek (tj. jejich morfologická změna) nastala již po třech dnech (poté se přechodně zastavila, ale v dalším období dále narůstala), koncentrace FGF-23 v krvi se zvyšovaly kontinuálně až na více než stonásobek, intraperitoneální aplikace FGF-23 nijak nezasáhla do aktivity příštítných tělísek zvířat se selháním ledvin, zatímco při instalaci FGF-23 do tkáně příštítných tělísek kontrolních experimentálních krys v navazujícím experimentu *in vitro* a *ex vivo* byla sekrece PTH do media silně snížena (neboli u kontrol je FGF-23 inhibitorem příštítných tělísek).

Časový faktor byl důležitý nejen z hlediska laboratorního nálezu (vyšší koncentrace PTH i FGF-23 při šestitýdenním trvání experimentu), ale i v morfologickém obraze (pokročilejší hyperplazie) a v míře receptorové poruchy (pokles denzity receptorů).

Výsledky experimentu lze shrnout takto: při pokročilém selhání ledvin nastává rezistence příštítných tělísek na FGF-23. Je spojena s poklesem množství komplexu klotho-receptorového komplexu, na který se FGF-23 váže. Jinými slovy, při urémii se nevytváří v příštítných tělískách dostatek receptoru pro FGF-23. Proto jsou příštítná tělíska na FGF-23 rezistentní a tato rezistence je na receptorové úrovni a přispívá dále k rozvoji sekundární hyperparatyreózy při selhání ledvin.

### ■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.

Molekule FGF-23 se v nefrologii věnuje pozornost v posledních pěti letech, poté, co byly objasněny jeho dvě základní regulační role. Obě se odehrávají v ledvinách, jedna se vztahuje k eliminačním dějům (fosfaturie), druhá k endokrinní funkci ledvin (hydroxylace kalcidiolu, 25-hydroxyvitaminu D). Obě snižují fosfatémii. Molekula má přibližně 250 aminokyselin a syntetizuje se hlavně v osteoblastech a v osteofytech (osa kost-ledviny). Podnětem pro tvorbu je nálož fosfátů (nikoli nutně vzestup fosfatémie) a též i zvýšení koncentrací kalcitriolu. FGF-23 je silným fosfatoninem, tj. fosfaturickým faktorem (stejně jako parathormon, cílové místo zásahu je NaPi2 transporter v buňkách proximálního tubulu), avšak současně i významně snižuje hladinu kalcitriolu (inhibuje renální 1- $\alpha$ -hydroxylázu, tj. enzym CYP27B1; na rozdíl od PTH, který 1- $\alpha$ -hydroxylázu stimuluje) (Gutierrez, 2005; Stubbs, 2007).

Postupně se ukázaly i další fyziologické a patofyziologické role FGF-23. Jednou z nich je vztah k příštítným tělískům: při normální funkci ledvin FGF-23 jejich aktivitu inhibuje. Inhibice nastává po vazbě na receptor, resp. na heterodimer klotho-FGFR1c. Při selhání ledvin však tento vztah neplatí – často nacházíme souběžně vysoké koncentrace PTH i vysoké koncentrace FGF-23 (zvýšené na mnohonásobek, až na více než stonásobek). Tento jev je nežádoucí, neboť samotné vysoké koncentrace FGF-23 při CKD jsou nezávislým rizikovým faktorem mortality (Gutierrez, 2008).

V prvních studiích, které měřily koncentrace FGF-23 v séru hemodialyzovaných pacientů a hledaly související laboratorní odchylky, byly naměřeny střední koncentrace přibližně 4 700 RU/ml, s maximem až 115 000 RU/ml, přitom u kontrolních osob byly hodnoty maximálně do 200 RU/ml (Imanishi, 2004). Hodnoty se zvyšují již v predialyzačním období (Peiskerová, 2009).

I když se nahromadily důkazy ukazující, že FGF-23 příštítná tělíska tlumí, není vysoká koncentrace FGF-23 při selhání ledvin ochranou proti hyperparatyreóze, ba právě naopak. Vysoké koncentrace FGF-23 predikují neúčinnost léčby aktivátory vitamínu D u dialyzovaných pacientů (Kazama, 2004) a pozdější refrakterní hyperparatyreózu (Nakanishi, 2005). I tyto nálezy podporují představu, že při selhání ledvin je porušen vztah mezi příštítnými tělísky a osou střevo-kost.

Protože hlavním podnětem pro vysoké hodnoty FGF-23 při selhání ledvin je zátěž fosfáty, přináší uvedená práce reálný podklad pro další nežádoucí roli retence fosfátů. Současné znalosti patogeneze vzniku a progresu sekundární hyperparatyreózy zahrnují již celou plejádu, do které patří zvýšení fosfatémie a přívodu fosforu do organismu, snížení denzity receptorů pro CaR a VDR a receptoru pro FGF-23 s následnou rezistencí na FGF-23 a s poklesem koncentrace kalcitriolu. Shrnutí – máme zde další důvod (tedy alespoň jeho experimentální podobu), proč je potřeba při poruše funkce ledvin trvale a pečlivě kontrolovat přívod fosforu a jeho sérové koncentrace.

## Literatura

- Gutierrez O, Izakova T, 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.
- Gutierrez OM, Mannstadt M, Izakova T, et al. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2008;359:584–592.
- Imanishi I, Inaba M, Nakatsuka K, et al. FGF-23 in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *Kidney Int* 2004;65:1943–1946.
- Kazama JJ, Sato F, Omori K, et al. Pretreatment serum FGF-23 levels predict the efficacy of calcitriol therapy in dialysis patients. *Kidney Int* 2005;67:1120–1125.
- Nakanishi S, Kazama JJ, Nukono T, et al. Serum fibroblast growth factor-23 levels predict the future refractory hyperparathyroidism in dialysis patients. *Kidney Int* 2005;67:1171–1178.
- Peiskerová M, Kalousová M, Kratochvílová M, et al. Fibroblast growth factor 23 and matrix-metalloproteinases in patients with chronic kidney disease: are they associated with cardiovascular disease? *Kidney Blood Press Res* 2009;32:276–283.
- Stubbs J, Liu S, Quarles LD. Role of fibroblast growth factor 23 in phosphate homeostasis and pathogenesis of disordered mineral metabolism in chronic kidney disease. *Semin Dial* 2007;20:302–308.

## Patologická klasifikace diabetické nefropatie

Cohen Tervaert TW, Mooyaart AL, Amann K, et al. Pathologic classification of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:556–563.

**P**ro řadu primárních (IgA nefropatie či fokálně segmentální glomeruloskleróza) či sekundárních (lupusová nefritida) glomerulopatií existuje histopatologická klasifikace, která je obecně akceptována odbornou komunitou a která vyhovuje též každodenní klinické praxi k hodnocení rozsahu renálního poškození danou chorobou. Je proto poněkud překvapivé, že pro diabetickou nefropatii (DN) taková klasifikace dosud neexistuje.

Autoři uvedeného článku, experti v nefropatologii s mezinárodní reputací, předložili novou klasifikaci DN, podpořenou Výzkumným výborem Společnosti pro nefropatologii (Research Committee of the Renal Pathology Society), která byla vytvořena jako konsensuální klasifikace kombinující nález nefropatie u diabetu 1. i 2. typu. K tomuto způsobu zpracování se rozhodli vzhledem k překrývání nálezů jak histologických, tak klinických u obou typů diabetu. Klasifikace se snaží rozlišit léze různého stupně pokročilosti, které by se daly jednoduše používat v mezinárodním měřítku v klinické praxi. Vyznačuje se jistou uniformitou s cílem univerzálního přístupu k popisu lézí s různým prognostickým významem.

Podmínkou k úspěšnému zhodnocení nálezu je vyšetření dostatečně kvalitního vzorku tkáně ledviny, který odpovídá doporučeným standardům pro hodnocení renální biopsie (RB), tj. obvykle obsahující alespoň 10 glomerulů (Solez et al., 2008). Vzorek se ve světelné mikroskopii vyšetřuje v barvení hematoxylinem-eosinem, PAS (periodic acid-Schiff), Massonovým trichromem a stříbřením (periodic acid methenamine silver). Při imunofluorescenčním vyšetření se používají protilátky proti IgA, IgG, IgM, C3, C1q a lehkým řetězcům kappa a lambda. Předpokládá se též obligatorní vyšetření vzorku elektronovou mikroskopií. V principu je však nutné vždy pomýšlet na možnost přítomnosti jakékoli jiné současné přítomné glomerulopatie a podle toho event. modifikovat vyšetření vlastního vzorku tkáně.

Klasifikace je založena na odděleném hodnocení glomerulárních, tubulointersticiálních a vaskulárních změn.

Autoři vytvořili čtyři základní třídy glomerulární patologie u diabetické nefropatie, jejichž základní kritéria jsou popsána v tabulce 1. Jako základní kritérium pro posuzování pokročilosti DN je hodnocen stupeň mesangiózní expanze, resp. přítomnost a tíže glomerulosklerózy, a šířka, resp. ztlustění glomerulární bazální membrány (GBM). Expanze buněčných elementů a extrace-

ulární matrix je základním patologickým nálezem u DM 1. i 2. typu, který vede k patologické přestavbě glomerulárních kapilár s výslednou redukcí kapilárního filtračního povrchu. Pro stupeň mesangiózní expanze použili autoři jednoduchou definici, kdy je rozšíření mezibuněčného prostoru definováno jako přesahující dvě jádra mesangiózních buněk v nejméně dvou glomerulárních lobulech. Pokud jde o ztlustění GBM, je dobře známa přímá úměra stupně ztlustění GBM k délce trvání DN, i když ztlustění může být přítomno již u normoalbuminurických pacientů (Drummond, Mauer, 2002). Ztlustění GBM bylo dokonce popsáno jako „prediabetická“ léze. Jako hranice ztlustění GBM byl definován rozměr normální tloušťky GBM plus dvě standardní odchylky, jak nedávno doporučil Haas (Haas, 2009).

Další součástí klasifikace je hodnocení tíže tubulointersticiálních změn a vaskulárních lézí. Intersticiální fibróza a tubulární atrofie je procentuálně skórována (do 25 %, 25–50 %, nad 50 % celkové plochy intersticia a tubulů), podobně jako při jiných patologických klasifikacích. Součástí je i hodnocení stupně infiltrace intersticia mononukleárními buňkami, T-lymfocyty a makrofágy. Pokud jde o vaskulární léze, je skórována arteriolární hyalinóza a rozsah případných arteriosklerotických změn.

Autoři klasifikují i některé další glomerulární léze, např. insudativní léze kapilár, Bowmanova pouzdra („drop lesions“) či struktur proximálního kanálku, nebo abnormality v oblasti glomerulo-tubulární jункce s fokálními adhezemi („tip lesions“), nebo konečně i přítomnost atrofických tubulů („atubular glomeruli“).

Velkou pozornost autoři věnovali reprodukcibilitě hodnocení při srovnání mezi několika nezávislými patology. Dosáhli poměrně dobrého souhlasu – koeficient 0,84.

Pro usnadnění hodnocení biopsického nálezu a zařazení do klasifikační třídy autoři vypracovali diagnostický postup („flow chart“), který je zobrazen na obrázku 1.

## ■ KOMENTÁŘ

**Doc. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN**

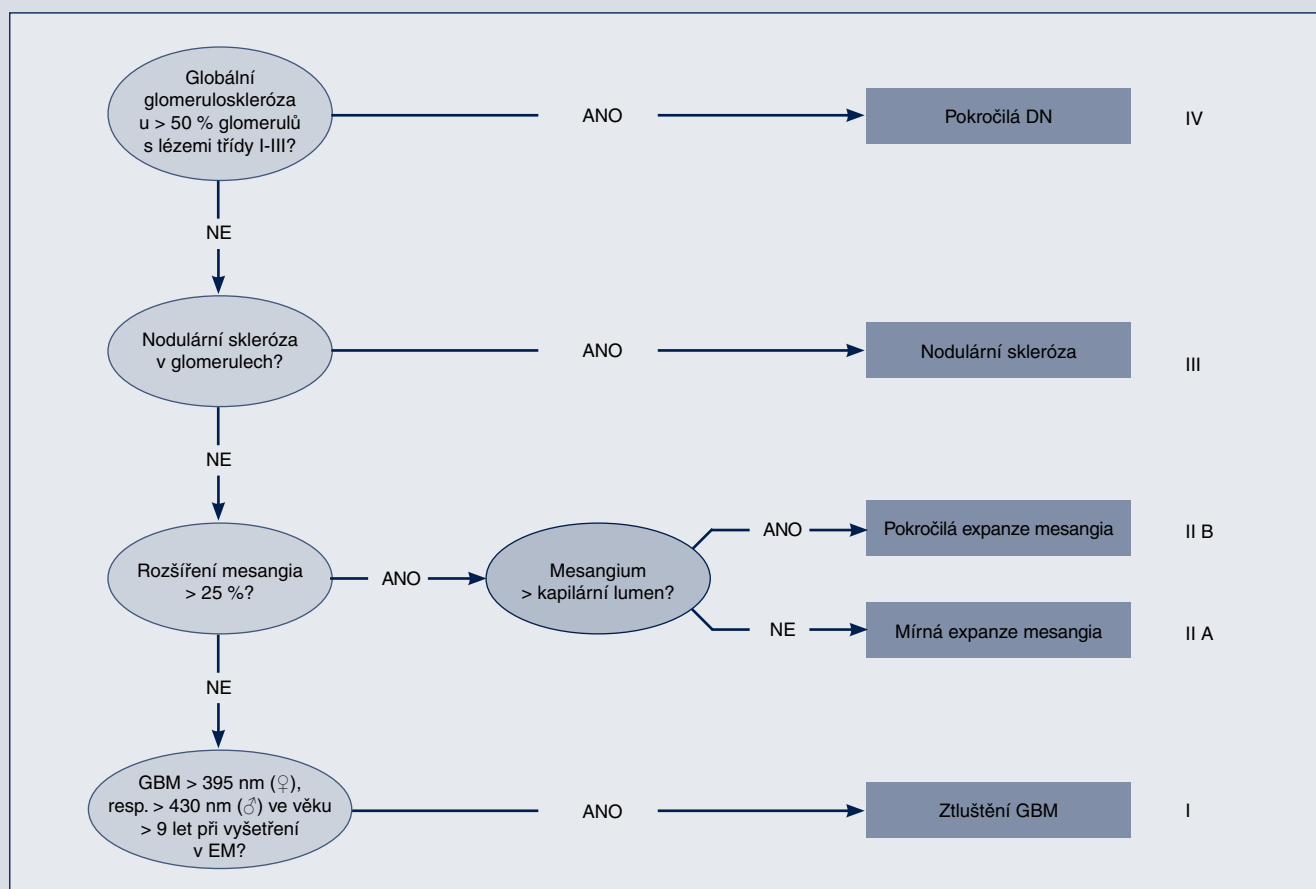
*Diabetická nefropatie (DN) představuje v průmyslově rozvinutém světě nejčastější příčinu chronického selhání ledvin a její incidence i prevalence mezi pacienty s diabetes mellitus (DM) má trvale zvyšující se charakter. Diagnostika DN je založena především na typickém klinicko-laboratorním obraze a indikace k provedení biopsie ledvin u diabetika z důvodu ověření diagnózy či tíže poškození nepatří mezi typické. Stručně lze shrnout, že pokud je diabetik indikován k renální biopsii, je to především z důvodu podezření na jinou primární nefropatii. Je třeba mít na zřeteli, že v České republice diabetici tvoří takřka 10 % z dospělých pacientů podrobujících se renální biopsii (Rychlík, 2008).*

*Každá histologicko-patologická klasifikace kterékoli klinické jednotky, která je obecně akceptována odbornou komunitou, vede k lepší komunikaci mezi nefropatologií a klinickými pracovníky, poskytuje logistický podklad a strukturu pro prognostické a intervenční studie a obecně vede ke zlepšení péče o nemocné a zvýšení efektivity léčby. Pokud jde o patologickou klasifikaci DN, po dlouhou dobu se renální histopatologie opírala o autoptické nálezy. První pokus o klinickou korelaci histologických nálezů z biopsií ledvin provedených u diabetiků publikoval v roce 1959 Gellman a spol. Navrhl sice systematické hodnocení změn glomerulárních, tubulárních, arteriolárních a intersticiálních, ale toto hodnocení bylo pro rutinní užívání značně nepraktické. Pozdější pokusy se soustředily na kategorizaci změn pozorovaných u pacientů s DM 2. typu. Gambara a spol. (1993) a Fioretto a spol. (1996) zhodnotili rozdíly mezi typickým a atypickým nálezem*

**Tab. 1 Glomerulární klasifikace diabetické nefropatie**

Třída	Popis	Kritéria
I	Mírné či nespecifické změny v LM a potvrzené ztlustění GBM v EM	RB nesplňuje žádná kritéria pro zařazení do vyšší třídy GBM > 395 nm u žen, resp. > 430 nm u mužů (> 9 let)
IIa	Mírné rozšíření mesangia	RB nesplňuje žádná kritéria pro zařazení do třídy III či IV Mírné rozšíření mesangia >25 % zachyceného mesangia
IIb	Výrazné rozšíření mesangia	RB nesplňuje žádná kritéria pro zařazení do třídy III či IV Výrazné rozšíření mesangia > 25 % zachyceného mesangia
III	Nodulární skleróza (Kimmelstiel-Wilson)	RB nesplňuje žádná kritéria pro zařazení do třídy IV Minimálně jedna typická léze typu KSW
IV	Pokročilá diabetická glomeruloskleróza	Globální skleróza glomerulů u > 50 % glomerulů Léze ze tříd I-III.

LM – světelná mikroskopie, EM – elektronová mikroskopie, GBM – glomerulární bazální membrána, RB – renální biopsie


**Obr. 1 Diagnostický postup při histologické klasifikaci diabetické nefropatie**

u DN a taktéž klasifikovali nálezy jiných glomerulopatií superponovaných na diabetickou nefropatii. Ačkoli tato schémata byla užitečná k výzkumnému popisu renálních biopsií, pro klinické použití byla rovněž nepraktická.

Autoři nově navržené klasifikace DN vycházeli z hodnocení glomerulárních změn se separátním hodnocením tubulointerstiálních a vaskulárních změn, nicméně větší váhu přikládají hodnocení glomerulárních změn, protože ty lze relativně lehce rozpoznat a klasifikovat, a navíc lépe odrážejí progresi DN. Výhodou je i to, že klasifikace byla vypracována jak pro diabetiky 1. typu, tak diabetiky 2. typu. Konečně, je možné ji aplikovat i v případě hodnocení změn na podkladě DN a další přidružené superponované glomerulopatie. Nezbyvá, než vyčkat, jaký ohlas bude mít navržená klasifikace mezi nefropatologi, ale i mezi

klinickými nefrology. Je jisté, že validace klasifikace bude vyžadovat uspořádání nových prospektivních studií s jasně definovanými klinickými sledovanými ukazateli.

#### Literatura

- Drummond K, Mauer M. The early natural history of nephropathy in type 1 diabetes. II. Early renal structural changes in type 1 diabetes. *Diabetes* 2002;51:1580–1587.
- Fioretto P, Mauer M, Brocco E, et al. Patterns of renal injury in NIDDM patients with microalbuminuria. *Diabetologia* 1996;39:1569–1576.
- Gellman DD, Pirani CL, Sothill JF, et al. Diabetic nephropathy: a clinical and pathologic study based on renal biopsies. *Medicine (Baltimore)* 1959;38:321–367.
- Gambara V, Mecca G, Remuzzi G, Bertani T. Heterogeneous nature of renal lesions in type II diabetes. *J Am Soc Nephrol* 1993;3:1458–1466.
- Haas M. Alport syndrome and thin glomerular basement membrane nephropathy: a practical approach to diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:224–232.
- Rychlík I. Epidemiologie diabetické nefropatie. *Vnitř Lék* 2008;54:488–493.
- Solez K, Colvin RB, Racusen LC, et al. Banff 07 classification of renal allograft pathology: Updates and future directions. *Am J Transplan* 2008;8:753–760.