

mizován malý počet pacientů (což jistě souvisí s relativní vzácností lupusové membranózní nefropatie), který byl navíc rozdělen ne do dvou, ale do tří velmi malých skupin (dvanáct až patnáct pacientů).

Většina randomizovaných pacientů byli Afroameričané, což vzhledem k různé prognóze lupusové nefritidy a různé odpovědi na terapii u různých etnických skupin omezuje přenositelnost závěrů na evropskou bělošskou populaci. Pacienti černošského původu mají obvykle vyšší aktivitu lupusu, vyšší riziko lupusové nefritidy, výraznější histologické známky aktivity lupusové nefritidy a vyšší riziko vývoje terminálního chronického selhání ledvin (Contreras et al., 2006) s pravděpodobně vysokým podílem sociálních faktorů (Barr et al., 2003). Není ale jasné, zda je černošské etnikum prognosticky nepříznivým faktorem také u lupusové membranózní nefropatie, v jedné retrospektivní analýze (Bakir et al., 1994) tomu tak nebylo.

Dalším handicapem je modifikace randomizace u pacientů s nižší glomerulární filtrací (tito pacienti nebyli randomizováni k léčbě cyklosporinem). Otevřenou otázkou také je, zda pacienti neměli být léčeni po skončení roku indukční terapie jinou udržovací terapií než jen samotným prednisonem (např. kombinací prednisonu a azathioprinu). Kladem studie je dlouhodobé sledování pacientů (pět let), i když podstatně delší sledování pacientů v cyklofosfamidové větvi (až 10 let) budí další pochybnosti o randomizaci pacientů.

Dosavadní zkušenosti s léčbou lupusové membranózní nefropatie jsou limitované. V italské retrospektivní studii (Moroni et al., 1998), ve které bylo z devatenácti pacientů jedenáct léčeno kombinací kortikosteroidů a chlorambucilu a osm kortikosteroidy samotnými, byl u pacientů léčených kortikosteroidy a chlorambucilem trend k delší remisi a lepší stabilizaci renálních funkcí. V čínské práci (Chan et al., 1999) byla prokázána účinnost kombinace kortikosteroidů a cyklofosfamidu. Retrospektivní analýza pacientů s lupusovou membranózní nefropatií z velké studie srovnávající léčbu lupusové nefritidy cyklofosfamidem a mykofenolátem (Radhakrishnan et al., 2005) ukázala, že u lupusové membranózní nefropatie je pravděpodobně mykofenolát srovnatelně účinný jako cyklofosfamid. Autoři samotní již v minulosti popsali malé skupiny pacientů s lupusovou membranózní nefropatií léčených cyklosporinem (Radhakrishnan et al., 1994).

Komentovaná studie je tak přes své nedostatky největší randomizovanou studií u lupusové membranózní nefropatie a její závěry je nutno brát v úvahu při rozhodování o léčbě daných pacientů. Přes určité nevýhody (složitější monitoraci, větší riziko relapsů) představuje cyklosporin i u pacientů s lupusovou membranózní nefropatií srovnatelně účinnou alternativu léčby cyklofosfamidem.

Literatura

- Bakir AA, Levy PS, Dunea G. The prognosis of lupus nephritis in African-Americans: a retrospective analysis. *Am. J. Kidney Dis* 1994;24:159–171.
- Beck LH, Salant DJ. Treatment of membranous lupus nephritis. Where are we now? *J Am Soc Nephrol*, 11. 3. 2009, epub ahead of print.
- Barr RG, Seliger S, Appel GB, et al. Prognosis in proliferative lupus nephritis: the role of socio-economic status and race/ethnicity. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:2039–2046.
- Contreras G, Lenz O, Pardo V, et al. Outcomes in African-Americans and Hispanics with lupus nephritis. *Kidney Int* 2006;69:1846–1851.
- Chan TM, Li FK, Hao WK, et al. Treatment of membranous lupus nephritis with nephrotic syndrome by sequential immunosuppression. *Lupus* 1999;8:545–551.
- Mercadal L, Moncel ST, Nochy D, et al. Factors affecting outcome and prognosis in membranous lupus nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1771–1778.
- Moroni G, Maccario M, Banfi G, et al. Treatment of membranous lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 1998;31:681–686.
- Radhakrishnan J, Kunis CL, D Agati V, et al. Cyclosporine treatment of lupus membranous nephropathy. *Clin Nephrol* 1994;42:147–154.

Radhakrishnan J, Ginzler E, Appel G. Mycophenolate mofetil (MMF) vs. intravenous cyclophosphamide (IVCY) for severe lupus nephritis (LN): subgroup analysis of patients (pts) with membranous nephropathy (SLE-V). *Abstrakt. J Am Soc Nephrol* 2005;16:8.

Konkrementy v ledvinách a riziko vzniku chronického onemocnění ledvin

Rule AD, Bergstralh EJ, Melton LJ 3rd, Li X, Weaver AL, Lieske JC. Kidney stones and the risk for chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:804–411.

Jak přítomnost konkrémentů v ledvinách, tak i přítomnost chronického onemocnění ledvin (CKD) postihuje významnou část dospělé populace (5 %, resp. 13 %). Je známo, že CKD se často vyvíjí, jsou-li přítomny konkrémenty, které vznikají v rámci vzácných dědičných onemocnění (např. primární hyperoxalurie, Dentovy nemoci, 2-8 hydroxyadenin krystalurie, cystinurie). Nefrokalcinóza či ukládání krystalů v ledvinách může vést k postupné ztrátě glomerulární filtrace a vzniku chronického selhání ledvin (CHSL) v časném věku. Nejvýznamnější skupinou konkrémentů způsobujících CHSL jsou infekční konkrémenty (struvity), které mohou vést ke vzniku obstrukční nefropatie. Ačkoli přímý podíl konkrémentů na vzniku CHSL je relativně malý (kolem 3,2 % pacientů vstupujících do pravidelného dialyzačního léčení) (Jungers, 2004), mohou konkrémenty přispívat ke vzniku CHSL u pacientů s jiným základním onemocněním ledvin. V jedné průřezové studii bylo možno pozorovat sníženou funkci ledvin u nemocných s litiázou ve srovnání s obecnou populací (Worcester, 2006). V další studii byla odhadovaná glomerulární filtrace (eGF) nižší u obézních pacientů a obézních nemocných s litiázou ve srovnání s obecnou populací (Gillen, 2005). Vupputuri a spol. (2004) prokázali zvýšené riziko vzniku CKD u pacientů s litiázou i bez arteriální hypertenze.

Cílem studie bylo porovnat incidenci CKD u souboru pacientů, kteří vytvářejí močové konkrémenty v ledvinách, s kontrolním souborem. Výzkum byl proveden na populaci žijící v administrativní jednotce Olmsted County. Do souboru byly zahrnuty osoby, u nichž byla v období 1986–2003 poprvé stanovena diagnóza konkrémentu v ledvinách. Kontrolní soubor (v poměru 3 : 1) byl vytvořen z osob, které byly vyšetřovány ve zdravotnických zařízeních Olmsted County v odpovídajícím období z jiných důvodů než pro nefrolitiázu. CKD bylo vyhodnoceno následujícími způsoby: 1) z dostupné zdravotnické dokumentace byly získány specifické diagnózy vztahující se k CKD (CHSL, diabetická nefropatie, proteinurie) – jako složený sledovaný ukazatel bylo voleno CHSL (dialýza či transplantace) nebo úmrtí z důvodu CKD; 2) CKD bylo u menšího podsouboru litiatiků (n = 146) rovněž vyhodnoceno stanovením sérové koncentrace kreatininu (S_{cr}). Diagnóza CKD byla stanovena v případě, že eGF (MDRD formule) byla < 60 ml/min/1,73 m². Aby nedošlo k záměně za akutní selhání ledvin, byl stanoven požadavek na přítomnost zvýšené hodnoty S_{cr} v odstupu časové periody 90 dnů od prvního zjištění zvýšeného S_{cr} . Z analýzy byli vyloučeni pacienti, u nichž bylo prokázáno CKD před zjištěním nefrolitiázy či v době zjištění, a také ti, u nichž byla doba sledování < 90 dnů. K údajům o litiáze a CKD byly přiřazeny údaje o komorbiditách (hypertenzi, diabetu, obezitě, dyslipidémii, dně aj.).

Ve sledovaném období 1986–2003 bylo v oblasti Olmsted County zjištěno 4 774 litiatiků a 12 975 kontrolních osob. Po vyloučení osob s dříve zjištěným (prevalentním) CKD a/nebo prevalentním

zvýšením S_{cr} a osob s nedostatečně dlouhou dobou sledování bylo identifikováno 4 066 litiatiků s podezřením na nově zjištěnou diagnózu CKD a 10 150 kontrolních osob spárovaných s pacienty s litiázou s ohledem na věk (průměr 44 let), pohlaví (59 % mužů) a délku sledování ve zdravotnickém zařízení (průměr 18 let) před indexovaným datem (v případě litiatiků dobou zjištění litiázy) a po indexovaném datu do stanovení poslední hodnoty S_{cr} či úmrtí (průměrná doba necelých devět let v obou skupinách). U pacientů s litiázou byly přítomny častěji než u kontrolní populace následující komorbidity: hypertenze, diabetes mellitus, porucha lipidů, dna a ischemická choroba srdeční. Naopak méně často byla u těchto pacientů pozorována závislost na alkoholu. Po vyřazení pacientů, u nichž nebyly k dispozici údaje o S_{cr} z dalšího období, zůstalo k vyhodnocení 2 969 pacientů–litiatiků a 6 171 pacientů z kontrolního souboru. Klinická diagnóza CKD měla vyšší prevalenci u litiatiků než u kontrolních osob (6,9 vs. 3,1 %; OR 2,32; 95% IS 2,0–2,7). U pacientů s nefrolitiázou byla rovněž ve srovnání s kontrolní skupinou zjišťována zvýšená incidence CKD na podkladě klinické diagnózy (HR 1,67; 95% IS 1,48–1,88; $p < 0,0001$) i na podkladě zvýšených hodnot S_{cr} (resp. snížené eGF) ($p \leq 0,01$). Přítomnost nefrolitiázy byla provázena trendem ke zvýšenému riziku vzniku CHSL a/nebo úmrtí spojeného s přítomností CKD, které však nedosáhlo statistické významnosti.

Závěrem tedy bylo konstatováno, že za období sledování v průměru 8,6 let bylo možné ve skupině litiatiků prokázat významně zvýšené riziko vzniku klinické diagnózy CKD oproti kontrolní populaci, a to jak na základě zvýšené hodnoty S_{cr} , tak snížené hodnoty eGF. Toto riziko nebylo závislé na komorbiditách. Výsledky studie neumožňovaly jednoznačně se vyjádřit k mechanismu vzniku CKD u pacientů s nefrolitiázou a ani k riziku vzniku CHSL u těchto pacientů.

■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Ačkoli je přítomnost konkrementů v ledvinách tradičně považována za faktor potenciálně vedoucí či přispívající ke vzniku CHSL, zůstávají vztahy mezi nefrolitiázou a vývojem CKD ne zcela objasněné. Autoři komentovaného článku využili dostupné zdravotnické dokumentace v oblasti Olmsted County u souboru necelých 5 000 pacientů s incidentním výskytem konkrementu v ledvinách v rozmezí téměř dvou desetiletí (od roku 1986) k posouzení rizika vzniku CKD a/nebo vzestupu S_{cr} nad normální rozmezí (event. poklesu eGF pod normální rozmezí). Autorům se podařilo jednoznačně prokázat poměrně silnou vazbu mezi nefrolitiázou a CKD. U pacientů vytvářejících konkrementy byla zvýšena nejen incidence CKD (hodnocená od indexovaného období – tedy od okamžiku prvního záchytu nefrolitiázy), ale také prevalence CKD v období před indexovaným datem. U menšího počtu pacientů bylo možno tento trend ověřit i na podkladě dostupných údajů o funkci ledvin (hodnocených hodnotami S_{cr} /eGF). Skutečnost, že u některých pacientů bylo zjištěno CKD ještě před prvním zaznamenaným výskytem nefrolitiázy, lze vysvětlit nejspíše tím, že konkrementy mohly být přítomny v asymptomatické podobě v období předcházejícím před první dokumentovanou epizodou nefrolitiázy. Ačkoli se celkově vyskytovaly různé významné komorbidity (hypertenze, diabetes mellitus, obezita, dna aj.) častěji u pacientů–litiatiků než u kontrolní populace, nepředstavovala přítomnost arteriální hypertenze ani obezity u pacientů s nefrolitiázou zvýšené riziko pro vznik CKD. O tom, jakými mechanismy dochází k rozvoji CKD u pacientů s nefrolitiázou, lze tak do značné míry pouze spekulovat. V rámci studie nebylo

možno získat údaje o typu konkrementů, typu použité medikace a litotrypsy. V budoucnu by bylo žádoucí zaměřit výzkum na identifikaci těch faktorů, které se mohou při vývoji CKD u pacientů s nefrolitiázou pravděpodobně uplatňovat: účinek některých léčebných prostředků, jako např. thiazidových diuretik a citrátů; dále pak na ovlivnění rizika typem/složením konkrementu, možný vliv litotrypsy rázovou vlnou, význam rekurentní obstrukce či chronické krystalurie. Ačkoli bylo možno v komentované studii pozorovat nejen těsnou vazbu mezi nefrolitiázou a chronickým poškozením ledvin, ale také tendenci ke zvýšenému výskytu CHSL u pacientů s nefrolitiázou, nedosáhl rozdíl ve výskytu CHSL mezi oběma skupinami statistické významnosti (který by se velmi pravděpodobně projevil při delší době sledování). Z hlediska praktického představuje studie další impuls k tomu, aby byla věnována větší pozornost pacientům s nefrolitiázou, jakožto skupině nemocných se zvýšeným rizikem CKD a výsoce pravděpodobně i s vyšším rizikem vývoje do CHSL. Jelikož nefrolitiáza i CKD jsou velmi často provázeny pouze malým počtem klinických příznaků a mohou snadno uniknout pozornosti, je třeba cíleně vyšetřit a sledovat klinické a laboratorní projevy CKD u pacientů s nefrolitiázou. To je zvláště důležité proto, že některé příčiny nefrolitiázy i faktory ovlivňující její vývoj lze léčbou či prevencí příznivě ovlivnit, a snížit tak potenciální riziko vývoje CKD.

Literatura

- Gillen DL, Worcester EM, Coe FL. Decreased renal function among adults with a history of nephrolithiasis: a study of NHANES III. *Kidney Int* 2005;67:685–690.
- Jungers P, Joly D, Barbey F, Choukroun G, Daudon M. ESRD caused by nephrolithiasis: prevalence, mechanisms, and prevention. *Am J Kidney Dis* 2004;44:799–805.
- Vupputuri S, Soucie JM, McClellan W, Sandler DP. History of kidney stones as a possible risk factor for chronic kidney disease. *Ann Epidemiol* 2004;14:222–228.
- Worcester EM, Parks JH, Evan AP, Coe FL. Renal function in patients with nephrolithiasis. *J Urol* 2006;176:600–603.

Výběr optimálního vzorce pro stanovení renálních funkcí z hlediska predikce mortality u starších osob

Pizzarelli F, Lauretani F, Bandinelli S, Windham GB, Corsi AM, Giannelli SV, Ferrucci L, Guralnik JM. Predictivity of survival according to different equations for estimating renal function in community-dwelling elderly subjects. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:1197–205.

Epidemiologickým aspektům chronického onemocnění ledvin (CKD) je věnována rostoucí pozornost napříč různými disciplínami medicíny. Pacienti s CKD, z velké části staršího věku (Coresh, 2007), jsou ohroženi nejen progresí CKD do stadia V, ale také zvýšeným rizikem morbidity a mortality z kardiovaskulárních příčin a mortalitou celkovou. Volba jednoduché, avšak dostatečně přesné metody pro odhad glomerulární filtrace (eGF) je proto klíčová při posuzování funkce ledvin u starších osob. V lékařské komunitě jsou široce akceptovány především následující rovnice: Cockcroftova a Gaultova (C-G) formule a Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formule. Zkrácená MDRD formule byla doporučena pro klasifikaci pacientů s CKD do jednotlivých stadií stanovených National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF-K/DOQI). Zatímco výpovědní hodnota jednotlivých typů rovnic ve vztahu k reálné GF byla poměrně rozsáhle testována, byla prognostická hodnota těchto rovnic ve vztahu k mortalitě posuzována jen výjimečně. Cílem této práce bylo zhodnotit vztah mezi GF stanovenou pomocí různých rovnic