

krvrou představuje HD léčbu, vyjádření osobní postoje pacientů nejčastěji výroků typu: „Cítím, jako by mi to řídilo celý život.“ Časová zátěž vázaná na délku trvání HD léčby + dopravu je tedy faktor, který se mimořádně uplatňuje na negativním vnímání HD léčby pacientem zařazeném do chronického HD léčení a snižuje kvalitu jeho života. Ovlivnit čas strávený HD léčbou v užším slova smyslu (bez započtení času na transport) lze jen velmi obtížně, neboť případné zkrácení by se prokazatelně promítlo do snížené účinnosti HD léčby nebo do zvýšeného výskytu nežádoucích kardiovaskulárních komplikací (hypotenze apod.) (Saran, 2006; Marshall, 2006). Problematice času stráveného dopravou na HD léčbu bylo až dosud věnováno poměrně málo pozornosti, a tím méně možným dopadům délky transportu na morbiditu/mortalitu, případně specifickým dopadům na některé vybrané aspekty HR-QOL. Závěry komentované studie se zdají být poměrně jednoznačné v tom směru, že dlouhá doba transportu (déle než 60 min) je spojena se zřetelně (o 20 %) a statisticky významně zvýšeným rizikem úmrtí proti krátké době transportu (méně nebo rovno 15 min). Studie nedává odpověď na to, zda se jedná o vztah jednoznačně kauzální (delší doba transportu → zvýšené riziko úmrtí), a pokud ano, tak jakými mechanismy by se toto riziko mělo zvyšovat. Okrajově se snad na zvýšené mortalitě mohlo uplatnit odmítání HD léčby, neboť s rostoucí dobou transportu bylo možno sledovat tendenci ke zvyšování rizika vynechání léčby. Zvýšenou mortalitu nebylo možno (snad poněkud překvapivě) jednoznačně přičíst ani snížené adherenci k léčbě, neboť vynechání (vynechání ≥ 1 léčebného sezení) či zkrácení (nejméně o 10 min) HD léčby bylo vázáno na délku transportu jen nevýznamně. To je v určitém kontrastu se zjištěním, že při obdobném rozsahu dodržení HD léčby (z hlediska vynechání či zkrácení léčebného sezení) v celém souboru HD pacientů se transportní důvody jevíly mimořádně častou příčinou narušení HD režimu u nemocných s nejdelší dobou transportu. V této souvislosti je třeba uvést, že z metodiky komentované studie nevyplyvá, zda se nějakým způsobem hodnotila také doba čekání na transport. Ta se jistě mohla projevit především u nemocných s delší dobou transportu, využívajících podstatně častěji institucionálně zajištěné druhy dopravy. Nemocní, kteří cestují na HD léčbu, mohou být nepochybně vystaveni řadě stresových faktorů a situací, které se umocňují s délkou transportu: stres z čekání na (cizí) dopravní prostředek, zátěž z transportu samotného, obava z možného nedodržení včasného příjezdu na HD středisko, při ukončení HD sezení obava z čekání na zpětnou dopravu a konečně samotný zpětný transport. Pacienti jsou nuceni tyto zátěžové situace překonávat v době, kdy po stránce klinické není jejich stav vyrovnaný (např. před HD léčbou možná přítomnost hyperhydratace, akumulace katabolitů, po HD léčbě hypotenze). Na pacienta může navíc působit frustrujícím dojmem vědomí, že není v jeho silách zajistit většinu faktorů ovlivňujících transport (cizím dopravním prostředkem) tak, aby byl po všech stránkách uspokojivý. Přesnější vyhodnocení klíčových faktorů uplatňujících se na zvýšené mortalitě nemocných z důvodu dlouhé doby transportu si v budoucnu vyžádá specificky zaměřené šetření. Z hlediska poskytovatelů HD léčby je třeba vyvinout další úsilí ke zlepšení transportních podmínek a zkrácení doby transportu (výstavba nových HD středisek, optimalizace transportní služby apod.).

Snížení rizika progresu renální insuficience u pacientů s diabetickou nefropatií pyridoxaminem

Williams ME, Kline Bolton W, Khalifah RG, et al. Effects of pyridoxamine in combined phase 2 studies of patients with type 1 and type 2 diabetes and overt nephropathy. *Am J Nephrol* 2007;27:605–614.

Progresi mikroalbuminurie a renální insuficience u pacientů s diabetem 1. a 2. typu lze v současné době prokazatelně příznivě ovlivnit jen antihypertenzní léčbou založenou na inhibitory ACE nebo antagonistech angiotensinu (Lewis et al., 1993; Brenner et al., 2001; Lewis et al., 2001). Léky přímo ovlivňující poškození ledvin související s dlouhodobou hyperglykemií, ve kterém hraje významnou roli tvorba pokročilých produktů glykace (AGE – advanced glycation end-products), nejsou t.č. k dispozici. Pyridoxamin působí jako inhibitor tvorby AGE z jejich prekursorů (Amadoriho produktů) a jeho účinnost na vývoj diabetických komplikací byla prokázána v experimentálních studiích na kryších (DM 1. typu indukovaný streptozotocinem, db/db myši s DM 2. typu).

Studie fáze II byly zaměřeny na bezpečnost a snášenlivost pyridoxaminu u pacientů s manifestní diabetickou nefropatií, spojení dat ze tří těchto studií umožnilo zhodnotit i vliv léčby pyridoxaminem na renální parametry.

Do studií byli zařazeni pacienti s proteinurií > 300 mg/24 h a sérovou koncentrací kreatininu $< 3,5$ mg/dl (< 308 μ mol/l) diabetickou retinopatií a bez nálezů, které by vedly k podezření na jinou než diabetickou etiologii nefropatie. Zařazení pacienti museli mít glykovaný hemoglobin < 12 % a krevní tlak $< 170/100$ mm Hg. Pacienti mohli být léčeni standardní léčbou diabetu, hypertenze, včetně inhibitorů ACE a antagonistů angiotensinu (sartanů). V jedné ze studií (kreatinin v séru $< 2,0$ mg/dl, tj. 176 μ mol/l) dostávali pacienti pyridoxamin 24 týdnů v dávce 2× denně 50 mg, v druhých dvou studiích dostávali 20 týdnů vyšší dávku 250 mg 2× denně (v jedné studii měli pacienti hodnoty kreatininu < 176 μ mol/l, v druhé studii v rozmezí 176–308 μ mol/l).

Kromě běžných laboratorních parametrů byla sledována i močová exkrece TGF β a plazmatické koncentrace dvou pokročilých produktů glykace: carboxymethyllysinu (CML) a carboxyethyllysinu (CEL).

Ve třech hodnocených studiích bylo celkem 212 pacientů s diabetem 1. nebo 2. typu a manifestní proteinurií randomizováno k léčbě pyridoxaminem (122 pacientů) nebo placebem (90 pacientů). Studii neukončilo 26 pacientů (17 léčených pyridoxaminem a 9 na placebo), část z nich pro nežádoucí účinky, které se vyskytly stejně často u pacientů na placebo či aktivní léčbě. Pacienti na

aktivní léčbě a placebo měli vstupně srovnatelnou kontrolu glykémie, albuminurii i renální funkci. Pacienti léčení pyridoxaminem měli vstupně mírně, ale významně nižší systolický krevní tlak (135 vs. 139,3 mmHg, $p = 0,037$), v průběhu sledování však již rozdíl v systolickém TK mezi pacienty léčenými pyridoxaminem a placebem nebyl významný.

Mezi pacienty léčenými pyridoxaminem a placebem nebyl významný rozdíl ve výskytu nežádoucích účinků, včetně nežádoucích účinků, které byly přisuzovány léčbě. U pacientů léčených vyšší dávkou pyridoxaminu byl statisticky nevýznamný trend k vyššímu výskytu závažných nežádoucích účinků, zejména kardiovaskulárních příhod a infekcí, i když tyto události autoři studie nevztahovali k léčbě. Čtyři pacienti léčení pyridoxaminem zemřeli (pravděpodobně bez vztahu k terapii – příčinami úmrtí byly: diabetická ketoacidóza, srdeční selhání po aortokoronárním bypasu a náhradě aortální chlopně, pneumonie u pacienta s CHOPN a srdeční zástava u pacienta s preexistující ICHS), ve skupině léčené placebem nezemřel žádný pacient (rozdíl nebyl statisticky významný). Nebyl zjištěn vliv pyridoxaminu na žádný z elektrokardiografických parametrů.

Hodnocení změny sérové koncentrace kreatininu v souboru pacientů ze všech tří studií ukázalo, že u pacientů léčených pyridoxaminem (nižší nebo vyšší dávkou) byl ve srovnání s pacienty na placebo vzestup kreatininu o 48 % nižší, u pacientů s DM 2. typu o 58 % nižší; u pacientů se vstupní hodnotou kreatininu $> 1,3 \text{ mg/dl}$ ($114 \text{ } \mu\text{mol/l}$) o 61 % nižší a u diabetiků 2. typu s hodnotou kreatininu $> 114 \text{ } \mu\text{mol/l}$ o 73 % nižší ($9 \text{ } \mu\text{mol/l}$ vs. $35 \text{ } \mu\text{mol/l}$, $p = 0,0033$). U pacientů léčených pyridoxaminem došlo během sledování k poklesu močové exkrece TGF β , zatímco u pacientů na placebo močová exkrece TGF β stoupla ($p = 0,049$). U pacientů léčených pyridoxaminem nedošlo na rozdíl od pacientů na placebo během sledování k vzestupu plazmatické koncentrace CML a CEL. Pyridoxamin neměl významný vliv na albuminurii.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

(Met)analýza dat ze tří klinických studií fáze II s pyridoxaminem umožnila vedle analýzy bezpečnosti provést i předběžnou analýzu účinnosti této léčby. Léčba pyridoxaminem byla celkově dobře tolerována, trend k vyššímu výskytu závažných nežádoucích účinků a úmrtí u pacientů léčených vyšší dávkou pyridoxaminu (pacientů na aktivní léčbě bylo dvakrát více než pacientů na placebo) byl statisticky nevýznamný, příčiny smrti byly různé a obvyklé v dané populaci a souvisely spíše s existujícími komorbiditami než s léčbou pyridoxaminem, i když jistě i v budoucích studiích bude nutno bezpečnosti léčby pyridoxaminem věnovat zvýšenou pozornost. Elektrokardiografická analýza neprokázala žádný významný vliv pyridoxaminu na srdeční frekvenci nebo AV převod.

Analýza účinnosti naznačuje možný příznivý účinek léčby pyridoxaminem na progresi renální insuficience (zejména u pacientů s diabetem 2. typu a již preexistující chronickou renální insuficiencí). Dostupná data ukazují, že zvýšení dávky pyridoxaminu z $2 \times 50 \text{ mg}$ na $2 \times 250 \text{ mg}$ nezvýšilo účinnost této léčby. Důležité je, že renoprotektivní účinek pyridoxaminu bylo možno prokázat i u pacientů léčených inhibitory ACE či blokátory receptorů AT_1 pro angiotensin II (více než 90 % pacientů). Pyridoxamin by tedy mohl mít, jak naznačila i nedávno publikovaná experimentální studie (Zhang et al., 2007), účinek aditivní k účinku inhibitorů ACE. Mechanismus renoprotektivního účinku pyridoxaminu je zřejmě zcela odlišný od účinku inhibitorů ACE či antagonistů angiotensinu. Pyridoxamin zřejmě nemá žádné hemodynamické účinky, neovlivňuje albuminurii, ale snižuje

produkci AGE a renální produkci (močovou exkreci) hlavního fibrogenního cytokinu TGF β . Ve studii ACTION I (Bolton et al., 2004), kde byl podáván jiný inhibitor tvorby AGE, pimgedín, po dobu dvou až čtyř let, došlo k poklesu albuminurie až po více než roce léčby. Reparační poškozené glomerulární bazální membrány zřejmě vyžaduje více času. Podávání monoklonální protilátky proti TGF β mělo podobně jako léčba pyridoxaminem příznivý vliv na renální funkci, aniž by ovlivnilo albuminurii (Ziyadeh et al., 2000). Konečně jiný antifibrotický lék, pirfenidon, měl příznivý vliv na progresi renální insuficience bez vlivu na krevní tlak či albuminurii (Cho et al., 2007).

V současné době zůstává jediným léčebným postupem, který prokazatelně zpomaluje progresi chronické renální insuficience u pacientů s diabetem 1. a 2. typu podávání inhibitorů ACE a antagonistů angiotensinu. Nadějně studie posledních let ukazují, že by dalším přídatným účinkem s cílem progresi renální insuficience dále zpomalit, event. úplně zastavit mohlo být snížení tvorby AGE a/nebo přímá inhibice mechanismů renální fibrózy. Pyridoxamin je jedním z léčiv, které si určitě zaslouží další zkoušení své účinnosti (i bezpečnosti) v dostatečně velkých studiích fáze III.

Literatura

- Bolton WK, Catran DC, Williams ME, et al. Randomized trial of an inhibitor of formation of advanced glycation end products in diabetic nephropathy. *Am J Nephrol* 2004;24:32–40.
- Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861–869.
- Cho ME, Smith DC, Branton MH, et al. Pirfenidone slows renal function decline in patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:906–913.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, et al. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993;329:1456–1462.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851–860.
- Zheng F, Zeng YJ, Plati AR, et al. Combined AGE inhibition and ACEI decreases the progression of established diabetic nephropathy in B6 db/db mice. *Kidney Int* 2006;70:507–514.
- Ziyadeh FN, Hoffman BB, Han DC, et al. Long-term prevention of renal insufficiency, excess matrix gene expression, and glomerular mesangial matrix expansion by treatment with monoclonal antitransforming growth factor-beta antibody in db/dg diabetic mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:8015–8029.

Léčba hypertenze snižuje riziko srdečního selhání a cévních mozkových příhod i u starších pacientů

Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358:1887–1998.

Příznivý vliv antihypertenzní léčby na snížení rizika cévních mozkových příhod a srdečního selhání byl přesvědčivě prokázán v různých populacích nemocných a při použití různých antihypertenziv (Neal et al., 2000). Důkazy pro účinnost a bezpečnost léčby hypertenze u osob starších 80 let ale dosud chyběly. Vztah mezi výší krevního tlaku a rizikem cévních mozkových příhod se s rostoucím věkem stává méně významný a u velmi starých lidí byl popsán inverzní vztah mezi výší krevního tlaku a mortalitou (Satish et al., 2001). Pacienti starší 80 let nebyli do většiny prospektivních randomizovaných kontrolovaných studií zařazováni anebo jejich počty byly v těchto studiích příliš malé, aby dovolily jasné závěry ohledně účinnosti antihypertenzní léčby. Metaanalýza zaměřená na tuto věkovou skupinu sice ukázala, že antihypertenzní léčba snižuje riziko cévních mozkových příhod o 36 %, ale na druhé straně také prokázala hraničně statisticky významný (14%) vzestup cel-