

+ placebo nebyl rozptyl hodnot tak velký a je možné, že to vedlo k ovlivnění celkových výsledků. Studie navíc byla ukončena dříve, než byl dosažen potřebný počet nemocných v každé větvi podle statistického plánování, a to mohlo do značné míry výsledky také ovlivnit. Určitou nevýhodou studie může být také fakt, že větší část nemocných měla hodnotu MAU velmi nízkou a že účinek kombinace ACEI + ARB se za této situace nemohl během 20týdenního podávání plně uplatnit (ve studii AASK se účinek kombinované léčby na pokles MAU začal projevovat až po 6–12 měsících). Vymývací perioda před zahájením studie navíc byla jen 14 dní, což je doba poměrně krátká na to, aby se proteinurie po vysazení ostatní antihypertenzní léčby vrátila na původní hodnoty (ovlivněno obavou o možnost přílišného zvýšení TK).

Na druhou stranu kombinovaná léčba byla velmi dobře tolerována a výskyt obávaně hyperkalémie byl zaznamenán jen u tří ze 195 nemocných a významnější vzestup kreatininu u pěti ze 195, což bylo srovnatelné se skupinou ramipril + placebo. Vysvětlením může být fakt, že do studie byli zařazeni nemocní s mírnými stadii chronického onemocnění ledvin. Nedostatkem práce je nesporně skutečnost, že zde nejsou uvedena některá důležitá data, která se týkají hodnot glomerulární filtrace a sérového kreatininu, úroveň renální funkce je zde hodnocena jen jako „počáteční stadia renálního onemocnění“.

Studie IMPROVE byla zaměřena na posouzení snížení mikroalbuminurie u vysoce rizikových nemocných s kardiovaskulárním rizikem. Zajímavé by jistě bylo posoudit, jak se kombinovaná léčba ACEI + ARB projevila na výskytu právě těchto CV komplikací (sekundární analýza studie?). Lze předpokládat, že pozitivně, jelikož v této skupině došlo k významnějšímu poklesu TK celkově a více nemocných dosáhlo nižších cílových hodnot krevního tlaku.

Literatura

Anavekar NS, Gans DJ, Berl T, et al. Predictors of cardiovascular events in patients with type 2 diabetic nephropathy and hypertension: a case from albuminuria. *Kidney Int Suppl* 2004;92:S50–S55.

Eijkelkamp WB, Zhang Z, Remuzzi G, et al. Albuminuria is a target for renoprotective therapy independent from blood pressure in patients with type 2 diabetic nephropathy: post hoc analysis from the Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL) trial. *J Am Soc Nephrol* 2007; e-pub, ahead of print.

Ibsen H, Olsen HM, Wachtell K, et al. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: losartan intervention for endpoint reduction in hypertensive study. *Hypertension* 2005;45:198–202.

Mann JF, Gerstein HC, Pogue J, et al. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril. The HOPE randomized trial. *Ann Intern Med* 2001;134:629–636.

Nakao N, Yoshimura A, Morita H, et al. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomized controlled trial. *Lancet* 2003;361:117–124.

Norris KC, Greene T, Kopple J, et al. Baseline predictors of renal disease progression in the African American Study of Hypertension and Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2928–2936.

Snižují statiny u dialyzovaných pacientů riziko sepse?

Gupta R, Plantinga LC, Fink NE, et al. Statin use and hospitalization for sepsis in patients with chronic kidney disease. *J Am Med Assoc* 2007;297:1455–1464.

Sepse patří u dialyzovaných pacientů k důležitým příčinám zvýšené morbidita a mortality. Dialyzovaní pacienti mají ve srovnání s pacienty bez chronického onemocnění ledvin výrazně (100× až 300×) zvýšené riziko sepse a také vyšší mortalitu na sepsi (cca 50×) než septický pacient bez chronického onemocnění ledvin (Sarnak a Jaber, 2000). Riziko sepse navíc u dialyzovaných pacientů v posledních desetiletích stoupá. Přes snahu o identifikaci rizikových faktorů sepse jak v běžné populaci, tak u pacientů s chronickým onemocněním ledvin (Powe et al., 1999) nejsou zatím navržena žádná preventivní medikamentózní opatření.

Řada studií prokázala, že statiny snižují v primární i sekundární prevenci kardiovaskulární morbiditu i mortalitu bez ohledu na vstupní hodnotu LDL cholesterolu. Statiny také snižují koncentraci C-reaktivního proteinu, což může přispívat k jejich kardioprotektivnímu účinku (Ridker et al., 2005). V experimentu na zvířatech statiny také snižují riziko sepse a její závažnost. Nižší riziko incidence sepse u pacientů léčených statiny prokázalo u pacientů bez chronického onemocnění ledvin několik menších studií. Ve velké retrospektivní studii byla incidence sepse významně (téměř o 20 %) nižší u pacientů, kteří byli hospitalizováni pro kardiovaskulární příhodu a byli již před hospitalizací na léčbě statiny (Hackam et al., 2006).

V komentované studii byla hodnocena data 1 041 pacientů ze studie CHOICE (Choices for Healthy Outcomes in Caring for ESRD) (Plantinga et al., 2007). Sledovaná kohorta byla vytvořena v letech 1995–1998 z pacientů, u nichž byla během tří měsíců před zařazením do studie zahájena chronická dialyzační léčba. Pacienti byli sledováni do ledna 2005. Statiny bylo léčeno jen 143 pacientů (14 % kohorty). Průměrný věk pacientů v době vstupu do studie byl 57,9 let a zhruba dvě třetiny pacientů bylo bělošského původu, více než 90 % zbývajících bylo původu černošského. Zatímco mezi pacienty obou skupin nebyl rozdíl, pokud šlo o věk, léčba statiny byla významně častější u pacientů bílých, u diabetiků, u pacientů s vyšším celkovým a LDL cholesterolem, u pacientů s anamnézou cévní mozkové příhody a ischemické choroby srdeční i dolních končetin, u pacientů léčených hemodialýzou (ve srovnání s pacienty léčenými peritoneální dialýzou) a u pacientů předaných včas do péče nefrologa a také u nemocných s předchozí anamnézou sepse; významně méně častá byla u pacientů, kteří užívali drogy (a hraničně významně méně i u pacientů s těžkým abúzem alkoholu).

Během doby sledování bylo zaznamenáno (na základě analýzy dat US Renal Data System, hospitalizačních záznamů s využitím 9. verze Mezinárodní klasifikace nemocí (ICD-9) kódy pro septikémii 038.0 až 038.9 a bakteriémií 790.7) celkem 303 hospitalizací pro sepsi u 165 pacientů. U pacientů léčených statiny byly hospitalizace pro sepsi významně méně časté než u pacientů, kteří statiny neužívali (41 vs. 110 na 1 000 patientských let; $p < 0,001$). Léčba statiny byla spojena se snížením rizika hospitalizace pro sepsi o 63 %. Výrazně nižší riziko hospitalizace (RR 0,41; 95% interval spolehlivosti 0,21–0,67) přetrvávalo u pacientů léčených statiny i po standardizaci vzhledem k demografickým parametřům a typu dialyzační léčby. Vliv statinů přetrvával i po započtení komorbidit (RR 0,38) a po vyřazení pacientů s předchozí epizodou sepse a byl dokonce ještě výraznější poté, co byla k podskupině 107 pacientů užívajících statiny, u nichž byla k dispozici dostatečná data, vytvořena kontrolní skupina 107 pacientů, kteří statiny nedostávali, ale u nichž byly statiny indikovány podobně jako u pacientů léčených statiny („propensity-matched subcohort“ – relativní riziko 0,24). Jedné hospitalizaci pro sepsi by dle této studie šlo zabránit léčbou 14 pacientů statiny.

V této observační studii tedy léčba statiny výrazně a nezávisle snižovala riziko hospitalizace pro sepsi i u dialyzovaných pacientů. Jde o první rozsáhlou studii věnovanou vlivu medikace na incidenci sepse u pacientů s chronickým onemocněním ledvin.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Během sedmiletého sledování mělo alespoň jednu epizodu sepse 11,7 % pacientů s chronickým selháním ledvin léčených hemodialýzou a 9,4 % pacientů léčených peritoneální dialýzou. Vyšší riziko měli starší nemocní a diabetici, z hemodialyzovaných dále pacienti se známkami malnutrice (nižší sérovou koncentrací albuminu) a dočasným cévním

přístupem. Pacienti se sepsí měli dvakrát vyšší mortalitu ve srovnání s dialyzovanými pacienty, kteří neprodělali žádnou epizodu sepse (Powe et al., 2004). Riziko sepse by u pacientů s chronickým selháním ledvin tedy mělo snížit časné předání do péče nefrologa a včasné založení trvalého cévního přístupu a také zlepšení nutričního stavu dialyzovaných pacientů.

Příznivý vliv statinů na riziko sepse byl prokázán v několika studiích u pacientů bez chronického onemocnění ledvin (Hackam et al., 2006). Ve studii 4 D (Wanner et al., 2005) bylo u dialyzovaných diabetiků léčených atorvastatinem riziko úmrtí na infekci stejné jako u pacientů na placebo, vliv léčby atorvastatinem na nefatální infekce a hospitalizaci pro sepsi však v této studii nebyl sledován. Počet nežádoucích účinků vyžadujících hospitalizaci a počet dnů, po které byli pacienti hospitalizováni, byl ale u pacientů léčených atorvastatinem i placebem stejný, což příliš nesvědčí pro příznivý vliv léčby statiny na riziko sepse u dialyzovaných pacientů.

Mechanismus příznivého vlivu léčby statiny na riziko sepse, resp. hospitalizace pro sepsi zůstává nejasný. Mohou k němu přispívat imunomodulační účinky statinů, např. snížená produkce cytokinů a snížení vazodilatace vyvolané sepsí (snížení rizika septického šoku – Giusti-Paiva et al., 2004), event. přímé antimikrobiální účinky statinů (mikroorganismy mohou potřebovat cholesterol pro svůj růst).

Komentovaná studie má pochopitelně některé limity. Šlo o prospektivní observační studii, ve které nebyli pacienti k léčbě statiny randomizováni; je tedy obtížné prokázat kauzální vztah mezi léčbou statiny a redukcí incidence sepse a je také obtížné zcela vyloučit vliv dalších faktorů s léčbou statiny nesouvisejících. Příznivý vliv statinů na riziko hospitalizace pro sepsi ale přetrvával i po korekci na řadu faktorů, včetně pravděpodobnosti preskripce statinů. Autoři také nemohli kontrolovat změnu řady parametrů (např. typu dialyzační léčby) v průběhu sledování a museli se spoléhat na data poskytovaná Medicare (hospitalizační záznamy) a USRDS, která ale byla již použita v řadě předchozích studií a prokázala uspokojivou spolehlivost. Senzitivita diagnózy sepse na základě nemocničních záznamů byla odhadnuta na 75–88 % (Ollensdorf et al., 2002). Přesto je nutno zdůraznit, že nejednoznačná definice pojmů „sepsa“ a „systémová zánětlivá odpověď“ může použití nemocničních záznamů značně znehodnotit.

Hlavní nevýhodou observačních studií je zejména skutečnost, že lze těžko vyloučit nestejně kvalitní péči ve skupině pacientů léčených statiny a statiny neléčených. Retrospektivní analýza dat z US Renal Data System ukázala u incidentních hemodialyzovaných pacientů, že léčba statiny (ale nikoli fibráty) vede k 32% redukcí celkové a 36% redukcí kardiovaskulární mortality (Seliger et al., 2002). Podobná retrospektivní analýza prokázala 26% redukcí celkové a 33% redukcí kardiovaskulární mortality u pacientů léčených peritoneální dialýzou (Goldfarb-Rumyantzev et al., 2007).

Ikdyž data prezentovaná v komentované studii vypadají impozantně, nejsou (i vzhledem k tomu, že nebyla dosud podpořena srovnatelnými daty z prospektivní randomizované kontrolované studie, jako byla studie 4D) ale dostatečná k tomu, aby mohla změnit naši současnou klinickou praxi. Je zřejmé, že konečnou odpověď mohou dát i v této oblasti jen prospektivní randomizované kontrolované studie.

Literatura

- Giusti-Paiva A, Martinez MR, Felix JV, et al. Simvastatin decreases nitric oxide overproduction and reverts the impaired vascular responsiveness induced by endotoxic shock in rats. *Shock* 2004;21:271–275.
- Goldfarb-Rumyantzev AS, Habiv AN, Baird BC, et al. The association of lipid-modifying medications with mortality in patients on long-term peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 2007;50:791–802.
- Hackam DG, Mamdani M, Redelmeier DA. Statins and sepsis in patients with cardiovascular disease: a population-based cohort analysis. *Lancet* 2006;367:413–418.
- Ollensdorf DA, Fendrick AM, Massey K, et al. Is sepsis accurately coded on hospital bills? *Value Health* 2002;5:79–81.

Plantinga LC, Fink NE, Levin NW, et al. Early, intermediate, and long-term risk factors form mortality in incident dialysis patients: the Choices of Healthy Outcomes in Caring for ESRD (CHOICE) Study. *Am J Kidney Dis* 2007;49:831–840.

Powe NR, Jaar B, Furth SL, et al. Septicemia in dialysis patients: incidence, risk factors, and prognosis. *Kidney Int* 1999;55:1081–1090.

Ridker PM, Canno CP, Morrow D, et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005;352:20–28.

Sarnak MJ, Jaber BL. Mortality caused by sepsis in patients with end-stage renal disease compared with the general population. *Kidney Int* 2000;58:1758–1764.

Seliger SL, Weiss NS, Gillen DL, et al. HMG-CoA reductase inhibitors are associated with reduced mortality in ESRD patients. *Kidney Int* 2002;61:297–304.

Wanner C. On statin treatment to prevent sepsis in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2007;5:700–702.

Wanner C, Krane V, Marz W, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005;353:238–248.

Homozygotní mutace CD2AP je další prokázanou hereditární příčinou fokálně segmentální glomerulosklerózy

Löwik MM, Groenen PJTA, Pronk I, et al. Focal segmental glomerulosclerosis in a patient homozygous for a CD2AP mutation. *Kidney Int* 2007;72:1198–1203.

V posledních letech byly postupně identifikovány mutace několika genů kódujících podocytární proteiny jako příčiny hereditární i sporadicky se vyskytující fokálně segmentální glomerulosklerózy (FSGS). Nejprve byl identifikován v T lymfocytech CD2AP (CD2-associated protein) jako protein vázaný v membránovém komplexu receptoru CD2. CD2AP se skládá z 639 aminokyselin a je kódován genem obsahujícím 18 exonů lokalizovaným na 6. chromosomu.

Poměrně překvapivě bylo zjištěno, že myši s vyřazeným genem pro CD2AP mají těžkou poruchu vývoje ledvin a myši heterozygotní pro delecí CD2AP vyvinou glomerulární léze podobné lidské FSGS (Shih et al., 1999). Byla prokázána interakce CD2AP s mnoha podocytárními proteiny včetně nefrinu, podocinu a F-aktinu. Předpokládá se, že CD2AP hraje důležitou roli v převodu signálu z membrány mezi výběžky podocytů (slit diaphragm) na aktinový cytoskeleton a ovlivňuje zřejmě nejen motilitu podocytů (fúzi pedicel podocytů) a endocytózu proteinů podocytů, ale i přežití, resp. apoptózu podocytů (Schwarz et al., 2001).

U lidí byla dosud popsána pouze heterozygotní mutace CD2AP v 7. exonu (na hranici intronu) u dvou pacientů s FSGS a sníženou expresí CD2AP v lymfocytech (Kim et al., 2003).

Autoři komentované studie popsali poprvé homozygotní mutaci CD2AP a současně prokázali vliv této mutace na interakci CD2AP s F-aktinem a absenci exprese této mutace v lymfocytech.

Mutace byla nalezena u dítěte příbuzných rodičů, které bylo v 10 měsících vyšetřováno pro neprosplivání (váha pouze 6,1 kg). Kromě hypertenze, hepatomegalie a mikrocytární anémie byla zjištěna i mikroskopická glomerulární hematurie a (při absenci otoků i) nefrotická proteinurie (5 g/mmol kreatininu) s těžkou hypalbuminemií. Renální biopsie prokázala globální sklerózu čtyř z deseti glomerulů, v pěti glomerulech byla zachycena mesangiální proliferace a hypertrofie podocytů a místy i fúze pedicel podocytů. Dítě nebylo na základě nálezu v renální biopsii indikováno k imunosupresi a bylo léčeno jen enalapilem a diuretiky s poklesem vstupní proteinurie o více než 50 %. V průběhu následujících dvou let došlo k rychlé ztrátě renální funkce z normálních hodnot na úroveň terminálního selhání ledvin. Od tří let bylo dítě léčeno peritoneální dialýzou a v pěti letech podstoupilo transplantaci ledviny od kadaverózního dárce, aniž by došlo k rekurenci protein-