

*lčby. Zatímco obecně je v současné době přijímán názor o vysoké účinnosti kombinované imunosupresivní léčby (cyklofosfamid/leukeran + kortikosteroidy), existují názorové rozdíly v tom, pro které typy nemocných a v jakých dávkách tyto léčebné režimy použít. Ve snaze minimalizovat možnou potenciaci vzniku maligních nádorů působením imunosupresivních látek navrhl Du Buf-Vereijken a spol. (2004) omezit tuto léčbu pro vysoce rizikové pacienty (především nemocné s renální insuficiencí a závažným nefrotickým syndromem). Výsledky komentované práce svědčí ve prospěch volby takových léčebných taktik, které budou cíleně snižovat riziko vzniku nádorů u nemocných s MGN.*

#### Literatura

- Birkeland SA, Storm HH. Glomerulonephritis and malignancy: a population-based analysis. *Kidney Int* 2003;63:716–721.
- du Buf-Vereijken PW, Feith GW, Hollander D, et al. for Membranous Nephropathy Study Group. Restrictive use of immunosuppressive treatment in patients with idiopathic membranous nephropathy: high renal survival in a large patient cohort. *Quart J Med* 2004;97:353–360.
- Galloway J. Remarks on Hodgkin's disease. *Br Med J* 1922;2:1201.
- Lee JC, Yamauchi H, Hopper J Jr. The association of cancer and the nephrotic syndrome. *Ann Intern Med* 1966;64:41–51.
- Lefaucheur C, Stengel B, Nochy D. Membranous nephropathy and cancer: epidemiologic evidence and determinants of high-risk cancer association. *Kidney Int* 2006;70:1510–1517.

## Představují přímé reninové inhibitory začátek nové éry?

*Segall L, Covic A, Goldsmith DJ. Direct renin inhibitors: the dawn of a new era, or just a variation on a theme? Nephrol Dial Transplant* 2007;22:2435–2439.

**R**umunští autoři předkládají v přehledovém článku analýzu současného stavu týkajícího se přímých inhibitorů reninu (direct renin inhibitor, DRI).

*Inhibitory systému renin-angiotensin-aldosteron u chronického onemocnění ledvin: vyhledání a limitace.* Četné studie prokázaly, že systém renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) hraje významnou roli v progresi chronického onemocnění ledvin. Angiotensin II způsobuje takové intrarenální hemodynamické a zánětlivé změny, které přispívají k vývoji proteinurie, růstu glomerulárních a tubulárních buněk, k inhibici syntézy NO, ke stimulaci syntézy extracelulární matrix a indukci chemokinů, reaktivních kyslíkových radikálů a apoptóze (Rüster, 2006). Navíc se patrně uplatňuje také účinek aldosteronu při vzniku endoteliální dysfunkce, rozvoji proteinurie a zánětlivých a fibrotických změn (Nishiyama, 2006). V klinické praxi se prokázala schopnost inhibitorů ACE a blokátorů receptorů AT<sub>1</sub> pro angiotensin II (v angl. zkratka ARB, angiotensin II AT<sub>1</sub> receptor blockers) zpomalit progresi nefropatií diabetického i nediabetického původu a díky tomu se tyto látky staly základem „nefroprotektivních“ taktik. Renoprotektivní účinek (nezávislý na TK) se uplatňuje především u pacientů s proteinurií a chronickým onemocněním ledvin pokročilého stupně. V dostatečné míře není vnímána skutečnost, že z důvodu mimořádné komplexity RAAS nelze samotnými inhibitory ACE či ARB dosáhnout úplné suprese jeho aktivity. Hlavní příčiny této limitace jsou následující:

- Značná část angiotensinu II je vytvářena v ledvinách cestami odlišnými od působení ACE – např. chymázou.
- Působením inhibitorů ACE či ARB dochází k přerušení negativní zpětné vazby, a tím i ke zvýšení plazmatických (případně tkáňových) koncentrací reninu, které mohou „přebít“ účinek výše uvedených léků.
- Renin se může rovněž navázat na specifické receptory v mesangiu a dalších strukturách. Tato vazba vede na jedné straně

ke výraznému zvýšení konverze angiotensinogenu na angiotensin I, avšak na druhé straně ke stimulaci mitogen-aktivujících proteinových kináz ERK-1 a ERK-2. Na animálních modelech nefrotického syndromu lze prokázat, že působením inhibitorů ACE lze snížit glomerulární poškození a proteinurii, avšak současně dochází ke zhoršení tubulointersticiálních lézí (Hamming, 2006). Tyto důkazy svědčí ve prospěch přímého profibrotického působení reninu.

- Při dlouhodobější léčbě inhibitory ACE či ARB dochází k tzv. aldosteronovému escape fenoménu, tedy opětovnému zvýšení hladin aldosteronu, které následuje po jeho přechodném poklesu v počáteční fázi léčby.
- Působením ARB nedochází k blokádě receptorů AT<sub>2</sub>, které mohou patrně hrát roli v zánětlivých procesech v ledvinách.

*Kombinované terapie: vyšší účinnost, zvýšené riziko.* Jednou z cest, jak dosáhnout vyššího stupně blokády RAAS bylo zavedení tzv. duální blokády kombinací inhibitorů ACE a ARB. Řada nefrologů zdůrazňuje příznivý účinek této kombinace léků na pokles proteinurie a zpomalení progresu renálního onemocnění. Bohužel dochází rovněž ke zvýšenému výskytu nežádoucích účinků, a to zvláště u vybraných skupin pacientů. Jinou možnou kombinací je přidání antagonisty receptoru pro aldosteron k léčbě samotným inhibitory ACE či ARB. V malých klinických studiích bylo přidáním spironolactonu či eplerenonu dosaženo dalšího poklesu proteinurie. Hlavní obavy představuje především nedostatečně ověřený dopad na dlouhodobou progresi ledvinového onemocnění a možný vývoj hyperkalémie.

*Přímá inhibice reninu: staro-nová strategie inhibice RAAS.* Zcela recentně byl v USA schválen pro léčbu arteriální hypertenze první přímý reninový inhibitor – aliskiren. Výzkum v oblasti DRI trvá sice již déle než 30 let, avšak zatím se pouze tento preparát dostal do fáze III klinických zkoušek. Aliskiren navozuje výraznou a dlouhodobou redukci plazmatické reninové aktivity (PRA) s průvodním poklesem angiotensinu I, angiotensinu II a aldosteronu (Nussberger, 2002). Předpokládá se, že časnou inhibicí reninu lze zamezit vzniku fenoménu „escape aldosteronu“. Průměrný poločas látky 24 hodin a 98% through to peak ratio umožňují podávat aliskiren v jedné denní dávce. Vzhledem k tomu, že ledvinami je vylučováno méně než 1 % látky, není třeba upravovat dávkování při poklesu renálních funkcí. Intrarenální koncentrace aliskirenu bývají vysoké. V monoterapii byl pozorován významný antihypertenzní účinek závislý na dávce. Při podání 150 mg aliskirenu bylo dosaženo obdobného poklesu TK jako při podání stejné denní dávky irbesartanu či 12,5 mg hydrochlorthiazidu. Přidání aliskirenu do kombinace s diuretiky, blokátory kalciových kanálů, inhibitory ACE či ARB vedlo k dalšímu poklesu krevního tlaku. Tolerance léčby aliskirenem je velmi dobrá. Proti skupině s placebem došlo v malém počtu případů k vyššímu výskytu kašle či vzestupu sérových koncentrací urey či kreatininu.

*Lepší renoprotektivní účinek při léčbě DRI?* Podobně jako při léčbě inhibitory ACE či ARB má aplikace DRI za následek pokles renální vaskulární rezistence a vzestup průtoku krve ledvinami. Preferenční dilatace eferentní arterioly zajišťuje, že pokles filtrační frakce není provázen změnami v glomerulární filtraci a frakční exkreci sodíku. Kromě renoprotektivního účinku, obdobného jako při léčbě inhibitory ACE či ARB, přistupují u DRI navíc i možné příznivé účinky vázané na přímou inhibici reninu (suprese jeho profibrotického působení). Některé důkazy o příznivém účinku DRI na ledviny byly získány experimentálně (Shagdarsuren, 2005).

*Závěr:* Teoretické předpoklady předurčují DRI k tomu, aby zaujaly významnou úlohu po boku ověřených léků s nefroprotektivním účinkem, jakými jsou inhibitory ACE a ARB. Zda a kdy se tak skutečně stane, bude nyní záležet především na praktických zkušenostech s DRI, které jsou a budou získávány v několika probíhajících klinických studiích (AVOID, ALTITUDE).

## ■ KOMENTÁŘ

**Prof. MUDr. Miroslav Merta, CSc.**

Vstup každého nového léku na trh bývá prováděn odbornými diskusemi o přínosu nové látky v porovnání se stávajícími léčebnými alternativami – a jinak je tomu v případě aliskirenu. V něčem je však záležitost aliskirenu výjimečná – je prezentován přípravek z nové třídy antihypertenziv, jejíž vývoj si vyžádal značné úsilí a byl prováděn očekáváním, že vytvoří úspěšnou alternativu vůči stávajícím skupinám léků majícím schopnost inhibice RAAS a vyznačujícím se antihypertenzním a nefroprotektivním účinkem. Zatímco první úvahy o reninu jakožto logickém cíli možných snah o inhibici RAAS byly vzneseny již zhruba před 50 lety, byla realizace těchto snah a vývoj DRI úspěšně dovršeny teprve zcela recentně. Peripetie vývoje DRI, který se ocitl před několika lety ve stadiu „klinické smrti“, popsala v přehledovém článku Fischerová (Fisher, 2006). Popularita a úspěšnost obou velkých lékových tříd – inhibitorů ACE a ARB – způsobila přechodný pokles zájmu o hledání nových látek zasahujících tlumivě do RAAS. V dalším období se ukázalo, že tzv. duální blokádu RAAS za použití kombinace inhibitorů ACE a ARB lze patrně dosáhnout vyššího stupně nefroprotektivního účinku než podáním izolovaných látek samotných. To opětovně podnítilo zájem o hledání dalších cest, jak dosáhnout co nejúplnější blokády RAAS, a tedy i o vývoj DRI. Možností, jak dosáhnout suprese RAAS, je samozřejmě více. Kromě již zmínovaných látek skupiny inhibitorů ACE a ARB a popř. antagonistů receptoru pro aldosteron to jsou i látky ze skupiny beta-blokátorů. Ty snižují tvorbu plazmatického reninu přibližně o třetinu. Zcela jinou variantou přístupu k této problematice tvoří snahy o vakcinaci proti RAAS (Ambuhl, 2007). Vakcína proti angiotensinu II je v současné době technicky zvládnuta a prodělává klinické testování (klinické zkoušky III. fáze).

Hlavní přednosti aliskirenu – předpokládané a zčásti ověřené v preklinických či klinických testech, jsou v zásadě následující:

- účinnost na pokles TK srovnatelná s prověřenými třídami antihypertenzivních látek;
- nefroprotektivní účinek srovnatelného stupně jako u inhibitorů ACE či ARB;
- předpoklad vhodnějšího typu blokády RAAS vzhledem k zásahu na prvním stupni kaskády RAAS než u jiných inhibitorů, které mohou potencovat nežádoucí zpětnovazebné vztahy či metabolické cesty;
- přídatný „benefit“ v možné eliminaci profibrotického působení reninu;
- příznivý farmakologický profil;
- malý výskyt nežádoucích účinků a vysoká tolerance;
- předpoklad uplatnění jak v monoterapii, tak v kombinované léčbě.

Aliskiren je v současné době testován ve dvou velkých klinických studiích. První z nich AVOID (Aliskiren in the Evaluation of Proteinuria in Diabetes) je šestiměsíční studie hodnotící aliskiren přidáný do kombinace k losartanu u 500 nemocných s diabetem 2. typu a kontrolovanou hypertenzí, přičemž primárním cílovým kritériem jsou změny v poměru močové koncentrace albuminu a kreatininu. V nejbližších měsících se bude zabývat další klinická studie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetic Nephropathy). Ta má zahrnout přibližně

6 000 osob s diabetem a má odpovědět na otázku, zda aliskiren u diabetických pacientů 2. typu s diabetickou nefropatií je schopen zpomalit rozvoj diabetických komplikací.

Nalézt správnou odpověď na provokativní otázku, zda jde v případě přímých inhibitorů reninu o začátek nové éry, či jen o variaci na staré téma, bude možno teprve s určitým časovým odstupem. Již dnes je však nepochybné, že schválení prvního DRI – aliskirenu – americkým regulačním úřadem (FDA) jako léku pro arteriální hypertenzi představuje mimořádný příslib a výzvu jak po stránce klinické, tak výzkumné.

## Literatura

- Ambuhl PM, Tissot AC, Fulurija A, et al. A vaccine for hypertension based on virus-like particles: preclinical efficacy and phase I safety and immunogenicity. *J Hypertens* 2007;25:63–72.
- Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, et al. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2005;366:2026–2033.
- Fisher NDL, Hollenberg NK. Renin inhibition: what are the therapeutic opportunities? *J Am Soc Nephrol* 2005;16:592–599.
- Hamming I, Navis G, Kocks MJ, van Goor H. ACE inhibition has adverse renal effects during dietary sodium restriction in proteinuric and healthy rats. *J Pathol* 2006;209:129–139.
- Nishiyama A, Abe Y. Molecular mechanisms and therapeutic strategies of chronic renal injury: renoprotective effects of aldosterone blockade. *J Pharmacol Sci* 2006;100:9–16.
- Nussberger J, Wuerzner G, Jensen C, Brunner HR. Angiotensin II suppression in humans by the orally active renin inhibitor aliskiren (SPP100). Comparison with enalapril. *Hypertension* 2002;39:e1–e8.
- Rüster C, Wolf G. Renin-angiotensin-aldosterone system and progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2985–2991.
- Shagdarsuren E, Wellner M, Braesen JH, et al. Complement activation in angiotensin II-induced organ damage. *Circ Res* 2005;97:716–724.
- Sarafidis PA, Khosla N, Bakris GL. Antihypertensive therapy in the presence of proteinuria. *Am J Kidney Dis* 2007;49:12–26.

## Mají opakované protokolární biopsie smysl v éře moderní imunosuprese?

Rush D, Arlen D, Boucher A, Busque S, Cockfield SM, Girardin C, Knoll G, Lachance JG, Landsberg D, Shapiro J, Shoker A, Yilmaz S. Lack of benefit of early protocol biopsies in renal transplant patients receiving TAC and MMF: a randomized study. *Am J Transplant* 2007;7:2538–2545.

V protokolárních biopsiích je akutní rejeckce častým histologickým nálezem. Studie prováděné v jednotlivých centrech prokázaly, že léčba subklinické rejeckce u nemocných léčených cyklosporinem, azathioprinem a steroidy zlepšuje výsledky transplantací ledvin. Výskyt subklinických rejeckcí mezi prvním až třetím měsícem po transplantaci ledviny se u této imunosuprese pohyboval kolem 30 %. Následné studie s nemocnými léčenými cyklosporinem A a mykofenolát mofetilem (MMF) a steroidy ukázaly na snížení výskytu klinicky manifestních akutních rejeckcí avšak výskyt subklinických rejeckcí byl podobný. K podobným výsledkům dospěly i studie u nemocných s tacrolimem, azathioprinem a steroidy.

Tato multicentrická prospektivní studie měla za cíl ozřejmit výskyt subklinické rejeckce v protokolárních biopsiích prováděných během prvních tří měsíců u nemocných po transplantaci ledviny léčených tacrolimem, MMF a steroidy a rovněž ověřit hypotézu, že léčba subklinické rejeckce u těchto nemocných vede ke zlepšení morfologických nálezů.

Do studie bylo zařazeno celkem 240 nemocných z 11 kanadských transplantacních center a z USA. Studie se zúčastnili nemocní podstupující první nebo druhou transplantaci ledviny od zemřelého dárce mladšího než 65 let, nemocní měli frekvenci anti-HLA protilátek < 50 %. Nemocní byli randomizováni k pro-