

- ii. Typ IB (>25 % infiltrátu v intersticiu a těžká tubulitida – t3)
 - iii. Typ IIA (lehká až střední intimální arteriitida – v1)
 - iv. Typ IIB (těžká arteriitida > 25 % lumina cévy)
 - v. Typ III (transmurální arteriitida, nekrózy, infiltrace arterií lymfocyty)
- b. Chronická aktivní rejeckce zprostředkovaná T-buňkami
5. Intersticiální fibróza a tubulární atrofie nespecifické etiologie
 - a. Mírná (<25 % kortikální oblasti)
 - b. Střední (26–50 % kortikální oblasti)
 - c. Těžká (>50 % kortikální oblasti)
 6. Ostatní nerejekkční změny

■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Banffská klasifikace nahradila počátkem devadesátých let (Solez a spol., 1993) roztržštěná a nejednotná hodnocení patologických nálezů v transplantované ledvině, která se do té doby do značné míry lišila v různých zemích i centrech. Vlastně jediným konkurentem této klasifikace zůstala i po letech klasifikace CADI (chronic allograft damage index), která je kompozitním skórovacím systémem histopatologických nálezů a která se zatím používá jen při posuzování chronických změn v experimentálních studiích (Yilmaz a spol., 2007). Jednotné posuzování histologických nálezů si ve skutečnosti vynutily velké multicentrické a mezinárodní studie, kdy již nebylo technicky schůdné hodnotit bioptické nálezy jedním patologem. V průběhu let byla Banffská klasifikace průběžně doplňována a aktualizována, poslední doplněk se týkal klasifikace humorálních rejeckcí (Racusen a spol., 1999, 2003). Již před rokem na Světovém transplantacním kongresu v Bostonu byly avizovány další změny v Banffské klasifikace, ale teprve v březnu t.r. byly tyto změny publikovány. Hlavní změnou, jak je uvedeno dokonce v nadpisu práce, je zrušení pojmu chronická transplantacní nefropatie (CAN) a nabrání pojmem intersticiální fibróza/tubulární atrofie. Ve skutečnosti nejde o náhradu, ale o zbytek z původního pojmu, protože se nově zavedly pojmy chronické rejeckce zprostředkované dárcovskými specifickými protilátkami (chronická humorální rejeckce) a zprostředkované T-buňkami (chronická arteriopathie alloštěpu). Zvláště druhá z nich je v našich končinách často zcela opomíjeným nálezem. Tato nová klasifikace ji však jasně definuje a určuje jasná kritéria pro

Vysoké dávky a dlouhodobé podávání candesartanu tlumí zánětlivé procesy v ledvinách

Yu Ch, Gong R, Rifai A, Tolbert EM, Dworkin LD. Long-term, high-dosage candesartan suppresses inflammation and injury in chronic kidney disease: non-hemodynamic renal protection. J Am Soc Nephrol 2007;18:750–759.

V patogenezi progresu chronické renální insuficience (CHRI) hraje nepochybně zásadní roli angiotensin II (ATII). Angiotensin II se zvyšuje především v důsledku systémové a následně i glomerulární hypertenze, které se objevují při poškození ledvin uniformně, nezávisle na vyvolávající etiologii. Angiotensin II kromě hemodynamického účinku v ledvinách hraje zřejmě i roli prozánětlivého faktoru, který ovlivňuje infiltraci renálního parenchymu makrofágy, a tím spouští kaskádu celé řady dějů, včetně uvolnění růstových faktorů, cytokinů, chemokinů a adhezních molekul. Na zvířecích modelech bylo ukázáno, že infuze ATII myším způsobila infiltraci glomerulů a renálního intersticia zánětlivými elementy. Ty na druhou stranu zvýšeně produkují ATII, a tím se uzavírá jakýsi bludný kruh chronického zánětlivého procesu v renálním parenchymu. Angiotensin II zprostředkovává většinu svých účinků prostřednictvím receptoru 1 pro ATII (AT₁R). Tento receptor má sedm transmembránových domén a exprimuje ho celá řada buněk (včetně epiteliálních buněk ledvin, endoteliálních buněk, buněk hladkého svalstva cév). Blokátory receptorů AT₁ pro angiotensin II (ARB, sartany) byly vyvinuty především jako antihypertenziva, nicméně se předpokládá, že zpomalují i progresi chronické renální insuficience. Tento efekt není pravděpodobně zprostředkovan jen jejich antihypertenzním účinkem, ale větší dávky ARB omezují akumulaci extracelulární matrix a vedou k regresi glomerulosklerózy. Mechanismy, jimiž těchto pozitivních účinků dosahují, nejsou ale dosud zcela vyjasněny.

Cílem studie bylo posoudit účinnost dlouhodobě podávané, vysokodávkované terapie candesartanem (představitelem ARB) na rozvoj renálního postižení a pokusit se odhalit mechanismus, jímž tyto léky renální poškození tlumí.

Metodika. Objektem studie byli spontánně hypertenzní potkani (SHR), kteří byli krmeni standardní dietou a u nichž byla v osmi měsících života provedena jednostranná nefrektomie. Zvířata byla rozdělena do čtyř skupin podle typu léčby: skupina kontrolní ($n = 32$), která nedostávala žádnou léčbu; skupina T5, léčená dávkou 5 mg/kg candesartanu; skupina T25, léčená 25 mg/kg candesartanu, a skupina T75, kde zvířata dostávala ultravysoké dávky candesartanu 75 mg/kg/den. Léčba trvala po celou dobu života zvířat; část z nich v každé skupině byla postupně usmrčována (2. a 6. týden, a dále 9. a 14. měsíc) a nálezy vyhodnocovány. U zvířat byl krevní tlak měřen plethysmograficky na ocasní žíle, dále se u nich prováděly odběry moči a měření na stanovení glomerulární filtrace a proteinurie, za standardních podmínek se pak mikropunkčními metodami provádělo měření středního arteriálního tlaku (MAP), průtoku plazmy ledvinami (RPF) a inulinová clearance (Cin).

U tří zvířat z každé skupiny se po dvou týdnech terapie candesartanem prováděl provokační test s intravenózním podáním angiotensinu II (0,2 mg/kg/min) s cílem posoudit kompletnost blokády AT₁R. Při této terapii byly provedeny stejné odběry a měření jako za standardních podmínek. Histologické vzorky z ledvin byly vyšetřeny imunohistochemicky a klasicky z parafinové fixace. V parafinových vzorcích se pomocí různých barvení vyhodnocoval rozsah stupně sklerózy v glomerulech (posuzováno jako kolapsy nebo obliterace kapilárních trsů doprovázené přítomností hyalinního materiálu či zmnožením matrix). Rozsah sklerotizace byl hodnocen od 0 do 4+ podle procenta postižených glomerulů (0 – žádná sklerotizace; 1+ sklerotizace do 25 %; 2+ do 50 %; 3+ do 75 % a 4+ sklerotizace > 75 %). Vyhodnocování bylo prováděno z 30 náhodně vybraných glomerulů. Současně byl vyhodnocován také rozsah tubulointersticiální fibrózy a rozsah infiltrace zánětlivými elementy. V imunohistochemickém vyšetření se použily protilátky proti MCP-1 (*monocyte chemoattractant protein-1*) a RANTES (*regulated upon expression normal T cell expressed and secreted*) (chemokiny), protilátky proti ED-1 (makrofágy) a protilátky proti NF- κ B (*nuclear factor κ B*) a fosforylovanému NF- κ B (faktor vedoucí k aktivaci nukleotidů ve smyslu spuštění a produkce vesměs prozánětlivých působků). MCP-1 a RANTES byly také stanoveny z homogenátů renální tkáně prostřednictvím kítu ELISA (vztaženo na celkové množství proteinů v ledvinách).

Výsledky a závěry. U všech skupin SHR léčených candesartanem došlo během terapie k poklesu jak krevního tlaku, tak proteinurie v porovnání s kontrolní skupinou ($p < 0,01$), největší pokles byl pak zaznamenán ve skupině T75. MAP byl zvýšen u skupiny kontrolních SHR, zatímco u léčených skupin došlo k jeho poklesu, u skupiny T75 dokonce významně pod hodnoty normálu (83 ± 5 mm Hg), zvířata ale netrpěla symptomy hypotenze. Candesartan vedl také k poklesu transkapilárního hydraulického tlaku v glomerulech, rozdíl mezi léčenými skupinami ale nebyly signifikantní (v porovnání s rozdíly u TK). Naproti tomu glomerulární tlak zůstal relativně stabilní jak u kontrolních, tak léčených skupin. To je v určitém rozporu s očekáváním jeho poklesu, jelikož ARB působí na receptory pro ATII, kterých je podstatně více v eferentní arteriole. Při terapii candesartanem došlo k významnému poklesu poměru rezistencí arteriolárního tlaku mezi aferentní a eferentní arteriolou. Zde se totiž uplatňuje další mechanismus, a sice autoregulační odpověď renální hemodynamiky na pokles systémového tlaku při terapii ARB, který vyústí v pokles arteriolární rezistence. Účinek podávaných ARB je pak podstatně menší. Stejně tak další parametry jako RPF, filtrační frakce a GRF se během terapie podstatně neměnily. Infuze s ATII byla u kontrolní skupiny do-

provázána signifikantní změnou všech sledovaných parametrů ($p < 0,05$). U skupiny T5 vykazovaly měřené parametry známky částečné blokády účinku ATII, skupiny T25 a T75 vykazovaly úplnou blokádu podávaného ATII a sledované parametry se v průběhu infuze s ATII neměnily. Z dalších parametrů candesartan významně zmenšoval rozsah fibrózních změn v ledvinách (nejvíce u skupiny T75; $p < 0,05$) v porovnání s kontrolami, stejně tak významně snižoval procenta nárůstu zánětlivé celulizace v ledvinách ($p < 0,01$) i s ohledem na časový faktor. Jedinci ve skupině T75 (na rozdíl od těch ve skupině T5) vykazovali také významně nižší expresi MCP-1 a RANTES v homogenátu renální tkáně, a rovněž u nich byla značně snížena aktivace NF- κ B.

Závěr: Autoři uzavírají své výsledky tak, že dlouhodobé podávání extravysokých dávek candesartanu tlumí fibrotické a zánětlivé procesy v ledvinách vystavených účinku vysokého tlaku, což je podmíněno ne-hemodynamickým účinkem blokády ED-1, MCP-1 a RANTES, stejně jako snížením aktivace NF- κ B.

■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Jak u zvířecích modelů, tak v humánní medicíně je vcelku nezpochybnitelný fakt, že těžká arteriální hypertenze přispívá k progresi renálních onemocnění akcelerací glomerulosklerózy a intersticiální fibrózy, ale i aktivací zánětlivých pochodů především v renálním intersticiu. Na většinu těchto pochodů má značný vliv ATII, jebož koncentrace jsou při arteriální hypertenzi zvyšovány v důsledku relativní ischemizace renální tkáně. Zdá se tedy nanejvýše logickým, že léky blokující systém renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) mohou zpomalovat progresi těchto změn. Dlouho se ale předpokládalo, že účinek těchto látek, včetně ARB, je „jen“ hemodynamický (daný redukcí systémového a glomerulárního kapilárního tlaku) a současně spojený s blokádou přímého účinku ATII (tedy jeho účinku jako růstového a profibrogenního faktoru) (Weir, 1992; Eddy, 2000). Na druhou stranu řada prací ukázala, že supranormální dávky ARB, přestože nevedou k dalšímu poklesu krevního tlaku (v porovnání s normálními dávkami), snižují dále proteinurii a ještě více zpomalují progresi renálního poškození, především blokádou zánětlivých změn v renálním intersticiu. Z toho lze tedy usuzovat, že musejí existovat další faktory (kromě ATII), které jsou abnormálními dávkami ARB ovlivňovány (Main a spol, 1992; Ross, 1999). RAAS se totiž velmi aktivně podílí na regulaci imunitní a zánětlivé odpovědi organismu. Ovlivňuje celou řadu cytokinů a adhezních molekul. Regulační funkce některých z nich ATII zprostředkovává zřejmě nepřímo, např. přes blokádu NF- κ B. To potvrzuje i tato práce, kde terapeutické dávky candesartanu příliš neovlivnily aktivaci NF- κ B, ale dávky T25 a T75 významně snížily nejen hodnoty NF- κ B, ale i MCP-1 a RANTES.

Důležitým zjištěním studie byl fakt, že i vysoce supratherapeutické dávky candesartanu (v přepočtu na dávky u lidí jde zhruba o 150krát vyšší dávky než terapeutické) byly velmi dobře tolerovány a nebyly spojeny s vyšším výskytem nežádoucích účinků. Tyto výsledky ale nelze beze zbytku přenést do humánní medicíny. Zde je nutné ověření dobré tolerability terapie vysokými dávkami candesartanu (a ARB obecně) v klinických studiích, kde by sledování nemocných mělo být ještě dlouhodobější, aby bylo možné vyloučit pozdní účinky léčby.

Stejně tak zásadní roli jako velikost dávky měla také délka podávané terapie. Příznivý účinek candesartanu na pokles proteinurie u skupiny T75 v porovnání se skupinou T25 se projevil až po dvou měsících léčby, dříve byly rozdíly mezi skupinami nesignifikantní.

Literatura

Eddy AA. Molecular basis of renal fibrosis. *Pediatr Nephrol* 2000;15:290–301.
Main IW, Nikolic-Paterson DJ, Atkins RC. T cells and macrophages and their role in renal injury. *Semin Nephrol* 1992;12:395–407.

Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Eng J Med* 1999;340:115–126.

Weir MR. Hypertensive nephropathy: is a more physiologic approach to blood pressure control an important concern for the preservation of renal function? *Am J Med* 1992;93:27S–37S.

mi nebyl rozdíl v zastoupení pohlaví, diabetiků a nemocných s ICHS, všichni pacienti měli uspokojivé zásoby železa a počty nemocných s přítomností více než 10 % hypochromních erytro-