

vaskulární děje uplatňovat různými mechanismy postihující tyto procesy, ať již izolovaně, či případně komplexně.

Studie představuje přínos pro výzkum patogeneze kalcifikace koronárních tepen. V rámci předchozí studie RINDT bylo možno prokázat zvýšené hodnoty kalcia a zvýšený výskyt epizod hyperkalcémie u nemocných léčených kalcium acetátem (ve srovnání se sevelamerem), jejichž původ bylo možno nejnázne vysvětlit právě odlišným (zvýšeným) obsahem kalcia v podávané medikaci. Recentně byl poodhalen mechanismus nepříznivého účinku kalcia za pomoci *in vitro* modelů, ve kterých bylo možno pozorovat, že zvýšené koncentrace kalcia urychlují a zvyšují mineralizaci lidských svalových buněk cestou natrium-dependentního kotransportu fosfátů (Evenepoel, 2007). Pochopení patogeneze KKT a objasnění mechanismu působení sevelameru na KKT a na kardiovaskulární děje má samozřejmě svůj praktický výstup pro diskusi o optimální léčbě hyperfosfatémie u HD pacientů. Okamžitá a celoplošná implementace takových (doporučených) postupů, které by fakticky znamenaly nabrání vazačů fosfátů obsahujících kalcium nekalciovými vazači se zdá v současné době být ekonomicky poměrně náročná. White a spol. se pokusili vyhodnotit tuto finanční náročnost této léčby u souboru 416 HD pacientů a došli k závěru, že přes 50 % nemocných by při striktním dodržení guidelines splňovalo odborná kritéria pro nasazení léčby sevelamerem a že vícenásledky na tuto léčbu by představovalo přibližně 500 000 US dolarů ročně (White, 2007). Proto je důležité nalézt ty fáze onemocnění či určit ty skupiny HD nemocných, u nichž by bylo použití této léčby nejracionálnější a bylo by spojeno s maximálním využitím jeho účinku.

#### Literatura

- Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:827–832.
- Block GA, Raggi P, Bellasi A, et al. Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007;71:438–441.
- Block GA, Spiegel DM, Ehrlich J, et al. Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. *Kidney Int* 2005;68:1815–1824.
- Chertow GM, Burke SK, Raggi P, Treat to Goal Working Group. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002;62:245–252.
- Evenepoel P. Control of hyperphosphatemia beyond phosphate. *Kidney Int* 2007;71:376–379.
- National Kidney Foundation. Clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 1–201.
- Nikolov IG, Joki N, Maizel J, et al. Pleiotropic effects of the non-calcium phosphate binder sevelamer. *Kidney Int Suppl* 2006;105:S16–23.
- Matsuoka M, Iseki K, Tamashiro M, et al. Impact of high coronary artery calcification score (CACS) on survival in patients on chronic hemodialysis. *Clin Exp Nephrol* 2004;8:54–58.
- Suki W, Zabaneh R, Cangiano J, et al. A prospective, randomized trial assessing the impact on outcomes of sevelamer in dialysis patients. The DCOR trial. *Nephrol Dial Transplant* 2006, 21 (Suppl 4): 145–146.
- White CA, Jaffey J, Magner P. Cost of applying the K/DOQI guidelines for bone metabolism and disease to a cohort of chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007;71:312–317.

## Nefrotoxicita navozená cyklosporinem

Tostivint I, du Montcel ST, Jaudon MC, Mallet A, Le Hoang P, Bodaghi B, Deray G, Bagnis CI. Renal outcome after ciclosporin-induced nephrotoxicity. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:880–885.

**A**utoři článku řeší problematiku nefrotoxicity navozené léčbou cyklosporinem A (CyA) – především z hlediska její reverzibility a ireverzibilní složky.

**Úvod:** Přestože stoupá dostupnost nových léků, zůstává cyklosporin A úhlavním kamenem imunosupresivní léčby na poli solidních orgánových transplantací a imunitních chorob včetně uveitidy. Hlavním nežádoucím účinkem je nefrotoxicita, závislá na dávce. V případě ledvin, které byly v předchozím období nepo-

škozeny, dochází záhy k 30% poklesu glomerulární filtrace (GF). Současně lze pozorovat vysokou incidenci arteriální hypertenze – až u 80 % pacientů. Také u pacientů s autoimunitní uveitidou je léčba cyklosporinem A v dávce 3–5 mg/kg/den provázena 30% poklesem GF. Léčba CyA vede k akutnímu hemodynamickému intrarenálnímu účinku a dále způsobuje fixované poškození arterioli, na jehož podkladě se vyvíjí ischemická nefropatie. Při patologicko-histologickém vyšetření lze prokázat významný stupeň intersticiální fibrózy, arteriolopatie a tubulární atrofie. Po deseti letech léčby CyA dochází až u 10 % nemocných, zvláště těch s premorbidně poškozenými ledvinami, k rozvoji chronického selhání ledvin. Jeho vznik je však do značné míry vázán na některé specifické faktory poškození ledvin, provázející různé skupiny léčených pacientů – ať již z důvodu premorbidně snížené funkce ledvin, přidružené nefropatie, či souběžně podávané nefrotoxické medikace. Spolehlivé údaje o renální toleranci vůči CyA lze proto získat pouze na podkladě studií zahrnujících osoby, u nichž nejsou ledviny premorbidně poškozeny a nejsou ani ohroženy jinými nefrotoxickými faktory. Cílem studie bylo analyzovat vývoj arteriálního krevního tlaku (TK) a renálních funkcí u souboru nemocných se zadní uveitidou ohrožující zrak před zahájením léčby CyA, v průběhu léčby a po jeho vysazení.

**Metody:** V letech 1986–2002 bylo do nerandomizované, otevřené, monocentrické studie zařazeno 91 pacientů se zrak ohrožující zadní uveitidou autoimunitní povahy, rezistentní na kortikosteroidy. Cyklosporin A byl podáván v celkové iniciační dávce 3–5 mg/kg/den, rozdělené do dvou denních dávek. Dávka CyA byla postupně snižována v závislosti na ústupu očních zánětlivých změn. Analýza renálních funkcí v průběhu léčby byla zveřejněna v předchozím období (Isnard-Bagnis, 2002). V této studii byla hodnocena funkce ledvin u podskupiny nemocných s léčbou CyA delší než dva roky a dobou sledování po vysazení CyA > 6 měsíců. Primárním cílem studie bylo posouzení funkce ledvin dle sérových koncentrací kreatininu ( $S_{kr}$ ) a GF (MDRD formule) v průběhu a po ukončení léčby CyA. Sekundárním cílem bylo zjištění incidence arteriální hypertenze (AH), hyperurikémie a hyperlipidémie. Údaje byly získány po zahájení a ukončení léčby CyA vždy zpočátku po 1, 3, 6 a 12 měsících a poté v ročních intervalech do ukončení studie. **Statistická analýza:** S ohledem na známý duální účinek CyA na ledviny (akutní hemodynamický, s předpokladem reverzibility a chronická intersticiální fibróza, s předpokladem ireverzibility) byla testována hypotéza, že funkce ledvin se mění časem v závislosti na obou komponentách. Byl zvolen předpoklad, že ireverzibilní pokles GF je závislý na kumulativní dávce a reverzibilní účinek na denní dávce CyA a že dochází k aditivnímu působení obou složek. Analýzy byly založeny na smíšených lineárních modelech s exponenciálními rychlostními parametry, založenými na dosažení maximální pravděpodobnosti.

**Výsledky:** 27 pacientů léčených po dobu  $60 \pm 34$  měsíců (CyA  $5,1 \pm 2,5$  mg/kg/den) bylo sledováno po dobu  $56 \pm 42$  měsíců po vysazení CyA. Vstupně nebyla u žádného z pacientů přítomna proteinurie. Žádný pacient nebyl léčen nefrotoxickými léky, u 10/27 (37 %) byly podávány kortikosteroidy. Vstupní průměrná hodnota  $S_{kr}$  byla  $81,0 \pm 13,6$   $\mu\text{mol/l}$ , maximální průměrná hodnota  $S_{kr}$  v době léčby CyA byla  $129,4 \pm 29,7$   $\mu\text{mol/l}$  a průměrná hodnota  $S_{kr}$  po 12 měsících od vysazení byla  $89,5 \pm 10,2$   $\mu\text{mol/l}$ . Reverzibilní účinek CyA byl vyhodnocen jako vzestup  $S_{kr}$  o  $9,36 \pm 6,37$   $\mu\text{mol/l}$  na obdrženou dávku 100 mg CyA/na den a pokles GF o  $6,0 \pm 3,7$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> na 100 mg CyA/den ( $p < 0,0001$ ). Ireverzibilní účinek byl vyhodnocen jako vzestup  $S_{kr}$  o  $2,7 \pm 4,1$   $\mu\text{mol/l}$  na obdrženou kumulativní dávku 100 g CyA

( $p < 0,007$ ) a pokles o  $3,3 \pm 3,9$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> GF na 100 g CyA. Před zahájením léčby CyA mělo 5/27 nemocných arteriální hypertenzi; během léčby mělo AH 19/27 nemocných a ke konci sledování mělo arteriální hypertenzi 21/27 nemocných. Během léčby CyA došlo k vzestupu koncentrací kyseliny močové, cholesterolu a triglyceridů v krvi a k jejich normalizaci po ukončení léčby.

**Diskuse:** Tato práce navazuje na předchozí analýzu, prokazující, že u nemocných léčených CyA pro uveitidu dochází k poklesu GF (Isnard-Bagnis, 2002). Navržený model renálního poškození způsobeného CyA zohledňuje obě jeho složky (reverzibilní + ireverzibilní) a umožňuje kvantifikovat vztah mezi rozsahem poškození a podanou dávkou CyA. Vzhledem k tomu, že ke zlepšení renálních funkcí dochází v poměrně dlouhém odstupu (6–12 měsíců) od vysazení CyA, lze předpokládat, že se postupná úprava uskutečňuje nejen na vrub zrušení hemodynamického efektu zprostředkovaného CyA, ale také v důsledku remodelace lézí způsobených CyA. Ve prospěch možné reverzibility chronických CyA lézí (a především lézí cévních) svědčí některé experimentální práce na zvířecích modelech (Li, 2003; Kang, 2001) i některé zkušenosti z oblasti transplantací ledvin (Morozumi, 1992). Limitací studie je absence kontrolního souboru i chybění histologického korelátu k získaným údajům. Studie má klinický význam zvláště z důvodu rozšiřujících se indikací k léčbě CyA (chronická urtika, chronická zánětlivá demyelinizační polyradikuloneuropatie, refrakterní astma atd.).

## ■ KOMENTÁŘ

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

U řady solidních orgánových transplantací (např. ledvin, srdce, plic) je funkce ledvin nezářídka snížena před zahájením léčby CyA a dochází k dalšímu multifaktoriálnímu poškození v průběhu potransplantačního období. U revmatoidní artritidy a psoriázy může dojít k poškození ledvin v důsledku souběžného podávání nefrotoxických léků či následkem přidružené nefropatie (např. AA amyloidózy, tubulointersticiální nefritidy či IgA nefropatie). U diabetu mohou být změny v GF vázány na přítomnost diabetické nefropatie. Z uvedených důvodů vyplývá, že pro získání údajů o nefrotoxickém účinku CyA, „odfiltrovaném“ od jiných nox, je vhodné analyzovat soubor nemocných, u nichž jsou ledviny před zahájením léčby CyA zdravé a CyA představuje izolovaný inzult působící toxicky na ledviny. Ve využití tohoto modelového prostředí a dlouhodobém sledování nemocných nejen v průběhu léčby CyA, ale též po ukončení léčby, lze spatřovat silnou stránku komentované studie. Jelikož histologické ověření charakteru funkčního renálního poškození nebylo standardní součástí protokolu studie (nicméně bylo uskutečněno u několika pacientů v rámci předchozí studie), lze pouze usuzovat (z analogie jiných studií zaměřených na nefrotoxický efekt CyA), že akutní forma (reverzibilní) měla povahu renální vazokonstrikce, a chronickou formu (ireverzibilní) charakterizovaly vazokonstrikce + vývoj strukturálních změn zahrnujících arteriopatii a tubulointersticiální fibrózu. I přes limitace studie (vyjádřené v diskusi článku) lze ze získaných údajů vyvodit: i u jinak intaktních ledvin je třeba počítat nejen s nefrotoxickým účinkem CyA v obecné rovině, ale též konkrétně s chronickým (ireverzibilním) dopadem CyA na funkci ledvin; k určité reparaci renálních funkcí může dojít v poměrně dlouhém odstupu od ukončení léčby CyA (6–12 měsíců), přičemž v rámci reparační lze předpokládat i účast remodelačních dějů v ledvinách; ireverzibilní pokles GF je závislý na kumulativní dávce a reverzibilní účinek na denní dávce CyA, přičemž působení obou složek může mít aditivní účinek.

Z historické perspektivy lze konstatovat, že zatímco projevy akutní (nefro)toxicity se v rámci léčby CyA u transplantovaných orgánů podařilo postupnými úpravami (resp. především snižováním dávky a snahou

o udržení látky uvnitř terapeutického okna) snížit jak v počtu, tak i závažnosti, chronická nefrotoxicita zůstává závažným problémem. Tento problém vystupuje do popředí tím spíše, že v řadě případů a indikací je sice léčbou CyA dosaženo remise, avšak po vysazení CyA dochází k opětovnému relapsu, vyžadujícímu další léčbu. Vývoj postupného rozpoznávání nebezpečí chronické nefrotoxicity u CyA (a kalcineurinových inhibitorů obecněji) shrnul recentně J. R. Chapman (2006) v článku, vtipně nazvaném „Nefrotoxicita CyA: krátkodobý zisk, dlouhodobá bolest/ztráta?“. Současné cesty k řešení chronické nefrotoxicity CyA jsou v zásadě dvě: 1) snaha o uplatnění všech známých opatření k prevenci nefrotoxicity (vhodná indikace, dávkování, monitorace hladin, lékové interakce! atd.); 2) snaha o částečné či úplné vyloučení CyA z arzenálu imunosupresivních léků (např. nahrazením léky či kombinacemi léků obsahujícími nová imunosupresiva typu mykofenolát mofetil, sirolimu aj.). Při přesnějším pochopení mechanismů nefrotoxicity lze očekávat tvorbu účinnějších preventivních a léčebných taktik zaměřených na omezení nefrotoxicity při užití CyA (Bobadilla, 2007).

## Literatura

- Bobadilla NA, Gamba G. New insights into pathophysiology of cyclosporine nephrotoxicity: a role of aldosterone. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007;
- Hijnen DJ, ten Berge O, Timmer-de Mik L, et al. Efficacy and safety of long-term treatment with cyclosporin A for atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2007;21:85–89.
- Chapman JR, Nankivell BJ. Nephrotoxicity of ciclosporin A: short-term gain, long-term pain? *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:2060–2063.
- Isnard Bagnis C, Tezenas du Montcel S, Beaufrils H, et al. Long-term renal effects of low-dose cyclosporine in uveitis-treated patients: follow-up study. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2962–2968.
- Kang DH, Kim YG, Andoh TF, et al. Post-cyclosporine-mediated hypertension and nephropathy: amelioration by vascular endothelial growth factor. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001;280:F727–736.
- Li C, Yang CW, Kim WY, et al. Reversibility of chronic cyclosporine nephropathy in rats after withdrawal of cyclosporine. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003;284:F389–398.
- Morozumi K, Thiel G, Albert FW, et al. Studies on morphological outcome of cyclosporine-associated arteriopathy after discontinuation of cyclosporine in renal allografts. *Clin Nephrol* 1992;38:1–8.

## ■ KOMENTÁŘ

**Doc. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.**

Cyklosporin A (CyA) byl zaveden do terapeutických schémát po orgánových transplantacích v osmdesátých letech a rychle se stal imunosupresivem první volby (Bennett a spol., 1996). Později byly indikace cyklosporinu rozšířeny i na některá autoimunitní onemocnění a primární renální onemocnění (Feutren, Mihatsch, 1992). Avšak tyto úspěchy byly spojeny se vzrůstajícím výskytem renální dysfunkce. V roce 1984 byl Myers a spol. první, kdo upozornil na výskyt renálního postižení u 17 nemocných po transplantaci srdce léčených CyA v porovnání s 15 nemocnými léčenými azathioprinem; dva nemocní léčení cyklosporinem dokonce dospěli do nezvratného selhání funkce ledvin. Tato první studie byla kritizována pro použité vysoké dávky CyA (17 mg/kg), avšak i následné studie, ve kterých byly použity již nižší dávky, potvrdily tato původní pozorování (Myers a spol., 1988). Od průkopnické Myersovy práce bylo publikováno více než 1 600 prací zabývajících se nefrotoxicitou CyA. Ojo a spol. (2003) recentně prokázali, že chronické selhání ledvin ( $GFR < 29$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) se vyvine během prvních tří let u 16,5 % z 69 321 nemocných, kteří podstoupili non-renální transplantace v USA v letech 1990–2000. Přitom 60,3 % z této velké kohorty nemocných bylo léčeno CyA a 28,1 % tacrolimem – novějším kalcineurinovým inhibitorem. Výše komentovaný příspěvek je dalším dokladem o tom, že cyklosporinová nefrotoxicita není dosud uspokojivě vyřešena a je problémem i po více než dvaceti letech zkušeností. I když přibývá poznatků o rizikových faktorech spojených s nefrotoxicitou CyA (Hořková a spol., 2007) a i když její patogenese je téměř známa (Vítko, Viklický, 2004), naděje na její rychlé vyřešení jsou asi malé. To proto, že dosud žádné

*studie neprokázaly, že bychom se mohli po orgánových transplantacích bez cyklosporinu (nebo tacrolimu) zcela obejít. Proto se zatím řeší spíše otázka, zda vůbec a kdy je bezpečné CyA z terapie vysadit a nahradit jej jiným, méně toxickým preparátem. Jinou šancí je farmakogenetický přístup, kdy již před samotnou transplantací (nebo zahájením terapie u netransplantačních indikací) můžeme odhadnout, kdo z nemocných bude mít s dlouhodobou léčbou CyA problémy. Chronické selhání ledvin je u skupiny nemocných po non-renálních transplantacích spojeno se zvýšenou mortalitou – podobně jako u běžné populace. Péče o tyto nemocné je extrémně drahá, a tak i po dvaceti letech zůstává nefrotoxicita CyA aktuálním problémem současné medicíny.*

## **Literatura**

- Bennett WM, De Mattos A, Meyer MM, et al. Chronic cyclosporine nephropathy. The Achilles' heel of immunosuppressive therapy. *Kidney Int* 1996;50:1089–1100.
- Feutren G, Mihatsch MJ. Risk factors for cyclosporine-induced nephropathy in patients with autoimmune diseases. *N Engl J Med* 1992;326:1654–1660.
- Hoskova L, Viklicky O, Malek I, et al. Ischaemic heart disease is a risk factor for renal failure after heart transplantation. *Int J Cardiol* 2007, Mar 12.
- Myers BD, Ross J, Newton L, Luetscher J, Perlroth M. Cyclosporine-associated chronic nephropathy. *N Engl J Med* 1984;311:699–705.
- Myers BD, Newton L, Boshkos C, et al. Chronic injury of human microvessels with low-dose cyclosporine therapy. *Transplantation* 1988;46:694–703.
- Ojo AO, Held PJ, Port FK, et al. Chronic renal failure after transplantation of non-renal origin. *N Engl J Med* 2003;349:931–940.
- Vítko Š, Viklický O. Cyclosporine renal dysfunction. *Transplant Proc* 2004;36 (Suppl 2):S243–S247.