

vání imunosupresivních léků, které mohou samy o sobě vyvolat či ovlivnit stupeň anémie. Značný rozptyl výskytu hodnot PTA významně závisí na podávání antiproliferačních imunosupresiv (jako jsou azathioprin, mykofenolát mofetil a sirolimus), které mohou v různém stupni inhibovat erytropoézu (Augustine et al., 2004). Dalšími faktory podílejícími se na rozvoji potransplantační renální anémie jsou vyšší věk, ženské pohlaví, věk dárce a příjemce, významně se podílí i podávání inhibitorů ACE či blokátorů AT₁ receptorů pro angiotensin II (Gupta, 2000). K pochopení patofyziologického mechanismu vzniku a rozvoje kardiovaskulárních komplikací po transplantaci ledviny je významné to, že i další imunosupresiva (kalcineurinové inhibitory) mohou přímo ovlivnit renální funkci či druhotně ovlivnit rizikové faktory, jako jsou hypertenze, hyperlipidémie či intolerance glukózy (kortikoidy, event. i kalcineurinové inhibitory).

V recentní studii zachytil Imoagene-Oyedeyi et al. (2006) výskyt potransplantační renální anémie na transplantačním oddělení univerzitního centra ve Filadelfii. Prevalence PTA činila v období 12 a více měsíců po transplantaci ledviny 20,3 %. Z antiproliferačních léků užívali všichni nemocní mykofenolát mofetil. Ve studii nebyl jednoznačně potvrzen vztah PTA k podávání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů AT₁ pro angiotensin II a ostatních rizikových faktorů anémie (pohlaví, věk příjemce a dárce) popsany v předchozích studiích. Byl však prokázán jednoznačný vztah mezi PTA a kardiovaskulární mortalitou. Anémie měla vliv i na celkovou mortalitu a byla překvapivě nezávislá na stupni snížené renální funkce.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Uvedená studie upozorňuje na významný faktor, kterému dosud není věnována u nemocných po transplantaci ledviny adekvátní pozornost, a to na tzv. potransplantační anémii. Anémie je běžným nálezem u nemocných bezprostředně po transplantaci a její stupeň je na jedné straně výsledkem úbytku erytrocytů u nemocných s chronickým selháním ledvin v dialyzačním léčení, a na druhé straně korekce rekombinantním erytropoetinem a preparáty železa. Renální anémie se při rozvoji funkce transplantované ledviny a adekvátním příjmu železa u nekomplikovaného nemocného upravuje většinou do tří měsíců. Přetrvávající časná potransplantační anémie může signalizovat infekční proces bakteriální či virové etiologie, netoleranci imunosuprese či deficit v tvorbě erytrocytů (poškození kostní dřeně, nedostatek železa či poruchu jeho transportu a malnutrici). Pochopitelně se může jednat i o anémii poztrátovou, nejčastěji při krvácení do okolí štěpu, GIT či močových cest. Komentovaný článek však zaměřuje pozornost na tzv. pozdní formu renální anémie v období od 12 měsíců po transplantaci. S rozvojem transplantačního programu v ČR a rostoucím počtem transplantovaných nemocných roste i absolutní počet nemocných s potransplantační anémií. V dřívější době brálo velmi významnou roli podávání kombinace imunosupresivní léčby užívající azathioprin (Imuran). Časté případy těžké anémie, ale i leukopenie a trombocytopenie, se vyskytovaly u nemocných, jimž byla plná dávka azathioprinu (100–200 mg) doplněna pro současnou přítomnou hyperurikémii antimetabolitem alopurinolem (Milurit v dávce 100 mg). K zabránění tohoto nepříznivého účinku byla při významné hyperurikémii (500 μmol/l) a podání alopurinolu nutná redukce dávky azathioprinu na 25 %. Mykofenolát mofetil sice tyto nepříznivé účinky nemá, nicméně studie Imoagene-Oyedeyi (2006) upozorňuje na zvýšené riziko u nemocných léčených MMF de novo a při vyšších dávkách tohoto léku. Dosud nezodpovězenou otázkou je, zda rozvoj anémie mohou významně ovlivnit také přidružené metabolické poruchy, jako je diabetes mellitus či viscerální obezita. Je nepochybné, že nevyrovnaný diabetes s hyperglykemiemi a metabolickou acidózou takovýto nepřímý vliv má. Centrální obezita je po transplantaci spojena se zvýšenými hodnotami adipokínů, CRP, IL-6 a TGF-β a mohla by touto cestou anémii ovlivňovat. Častější však bude zřejmě vliv poruchy resorpce železa, jeho transportu či protei-

nové malnutrice při protrahovaných bakteriálních, mykotických a virových infekcích. Pochopitelně, velmi významné je z tohoto aspektu i monitorace imunosuprese a její časná změna při netoleranci dané dávky či imunosupresivního schématu. Je zřejmé, že rozvoj kardiovaskulárních komplikací je přímo spojen s hypertrofií levé komory srdeční, rozvojem celkové endoteliální dysfunkce, a tedy se stupněm pozdní potransplantační renální anémie.

Literatura

- Al-Ahmad A, Rand WM, Manjunath G, et al. Reduced kidney function and anemia as risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:955–962.
- Augustine JJ, Knauss TC, Schulek JA, et al. Comparative effects of sirolimus and mycophenolate mofetil on erythropoiesis in kidney transplant patients. *Am J Transplant* 2004;4:2001–2006.
- Elhendy A, Modesto KM, Mahoney DW, et al. Prediction of mortality in patients with left ventricular hypertrophy by clinical, exercise stress, and echocardiographic data. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:129–135.
- Gupta M, Miller BA, Ahsan N, et al. Expression of angiotensin II type I receptor on erythroid progenitors of patients with posttransplant erythrocytosis. *Transplantation* 2000;70:1188–1194.
- Hricik DE. Anemia after kidney transplantation: Is the incidence increasing? *Am J Transplant* 2003;3:771–772.
- Imoagene-Oyedeyi AE, Rosas SE, Doyle AM, et al. Posttransplantation anemia at 12 months in kidney transplant recipients treated with mycophenolate mofetil: Risk factors and implications for mortality. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:3240–3247.
- Mix TC, Kazmi W, Khan S, et al. Anemia: A continuing problem following kidney transplantation. *Am J Transplant* 2003;3:1426–1433.
- Vanrenterghem Y, Ponticelli C, Morales JM, et al. Prevalence and management of anemia in renal transplant recipients: A European survey. *Am J Transplant* 2003;3:835–845.

Snižují inhibitory ACE riziko kardiovaskulárních příhod u dialyzovaných pacientů s hypertrofií levé komory?

Zannad F, Kessler M, Lebert P, et al. Prevention of cardiovascular events in end-stage renal disease: Results of a randomized trial of fosinopril and implications for future studies. *Kidney Int* 2006;70:1318–1324.

Přestože je kardiovaskulární mortalita hlavní příčinou vysoké mortality dialyzovaných pacientů, jsou prospektivní randomizované kontrolované studie zaměřené na její ovlivnění vzácné. Pacienti s pokročilým selháním ledvin včetně dialyzovaných pacientů byli vyřazeni z velkých primárně i sekundárně preventivních kardiologických studií a jedinou zatím ukončenou velkou studií zaměřenou cíleně na dialyzační populaci je nedávno publikovaná studie 4D (Wanner et al., 2005), která neprokázala příznivý vliv léčby atorvastatinem na kardiovaskulární mortalitu a morbiditu.

Cílem studie FOSIDIAL (Fosinopril in Dialysis Study) bylo zhodnotit bezpečnost a účinnost léčby inhibitorem ACE fosinoprilem na kardiovaskulární mortalitu a morbiditu u dialyzovaných pacientů s hypertrofií levé komory. Do studie byli zařazeni muži a postmenopauzální ženy ve věku 50–80 let, léčení hemodialýzou třikrát týdně alespoň šest měsíců, s hypertrofií levé komory definovanou jako index hmotnosti levé komory > 130 g/m² u mužů a > 100 g/m² u žen. Hlavními vylučovacími kritérii bylo aktuální užívání inhibitorů ACE, hyperkalémie (> 6 mmol/l) nebo alergie na inhibitory ACE.

Po dvou týdnech (run-in period) léčby fosinoprilem v dávce 5 mg denně byli ze studie vyřazeni pacienti se symptomatickou hypotenzí nebo systolickým krevním tlakem nižším než 95 mm Hg. Ostatní pacienti byli poté randomizováni k 24měsíční léčbě fosinoprilem nebo placebem. Během 3–6týdenního titračního období byla dávka fosinoprilu v týdenních intervalech postupně zvyšována o 5 mg, až bylo dosaženo cílové dávky 20 mg denně. Bylo dovoleno užívat i jiná antihypertenziva s výjimkou inhibitorů ACE a antagonistů angiotensinu.

Primárním sledovaným parametrem byl výskyt kardiovaskulárních příhod definovaný jako kompozit kardiovaskulární smrti,

nefatálního infarktu myokardu, nestabilní anginy pectoris, cévní mozkové příhody, revaskularizace – perkutánní koronární intervence nebo aortokoronární bypassu, hospitalizace pro srdeční selhání a úspěšně resuscitované srdeční zástavy. Sekundárními sledovanými parametry byly mj. změny v systolickém a diastolickém krevním tlaku a individuální komponenty kompozitního primárního sledovaného parametru.

Do studie bylo zařazeno celkem 417 pacientů ve 47 centrech, 397 pacientů bylo randomizováno (201 k placebu a 196 k fosinoprilu). Ze studie vypadlo 15 pacientů v důsledku transplantace ledvin, další dva pacienti byli ze sledování vyloučeni pro porušení protokolu, nakonec tedy bylo hodnoceno 380 pacientů. Vstupní parametry v obou skupinách byly sice podobné, ale pacienti randomizovaní k léčbě fosinoprilem měli významně vyšší index hmotnosti levé komory (179 vs. 169 g/m², $p = 0,001$) a trend k častějšímu výskytu diabetu (významně častěji užívali perorální antidiabetika), hyperlipidémie, ischemické choroby srdeční i dolních končetin, cévní mozkové příhody a předchozí transplantace ledvin. Pacienti randomizovaní k fosinoprilu byli také v době vstupu do studie déle léčeni náhradou funkce ledvin (5,3 vs. 4,4 roky, $p = 0,04$), naproti tomu pacienti randomizovaní k placebu měli významně vyšší BMI (27 vs. 26, $p = 0,02$).

Primární sledovaný parametr se vyskytl během dvou let pozorování u 32,7 % pacientů. Pomocí Coxova modelu proporcionálního rizika bylo možno ukázat, že významnými a nezávislými prediktory výskytu kardiovaskulárních příhod byly hmotnost levé komory, věk, diabetes mellitus, anamnéza ICHS, cévní mozkové příhody i ischemické choroby dolních končetin. Pacienti léčení fosinoprilem měli po korekci na tyto proměnné statisticky nevýznamný trend k nižšímu výskytu kardiovaskulárních příhod (relativní riziko 0,79, interval spolehlivosti 0,59–1,1; $p = 0,099$). Krevní tlak se u pacientů léčených fosinoprilem a placebem významně nelišil (byl ale přítomný trend k nižšímu systolickému tlaku u pacientů na fosinoprilu). Po rozdělení pacientů na vstupně normotenzní a hypertenzní bylo ale možno prokázat u vstupně hypertenzních pacientů statisticky významně větší vliv fosinoprilu na krevní tlak ve srovnání s placebem.

Po podání testovací dávky fosinoprilu mělo šest pacientů symptomatickou hypotenzi a nebylo randomizováno do studie. Pacienti léčení fosinoprilem měli statisticky významně častěji gastrointestinální nežádoucí účinky (17,5 vs. 9,5 %). Výskyt ostatních nežádoucích účinků se mezi pacienty na fosinoprilu a placebu významně nelišil. Vstupní sérové koncentrace kalia byly na začátku studie $4,9 \pm 0,8$ mmol/l) a během sledování významně nestoupily, nebyly zaznamenány ani významné rozdíly v kalémii mezi pacienty léčenými fosinoprilem a placebem.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, CSc.

U pacientů léčených fosinoprilem byl tedy po korekci na známé rizikové faktory zaznamenán trend k nižšímu výskytu kardiovaskulárních příhod. Srovnání dat před korekcí nemělo smysl vzhledem k významným rozdílům v bazálních parametrech mezi pacienty randomizovanými k fosinoprilu a placebu. Vzhledem k nižšímu než předpokládanému výskytu kardiovaskulárních příhod, neměla studie FOSIDIAL dostatečnou statistickou sílu, k průkazu příznivého efektu by tedy byla nutná studie většího rozsahu.

Informace o vlivu léčby inhibitory ACE na kardiovaskulární prognózu dialyzovaných pacientů chybějí. Pacienti se sníženou renální funkcí byli vyřazeni z velkých kardiovaskulárních studií s inhibitory ACE. Ve studiích HOPE, TRACE, SAVE a EUROPA byla vylučovacím kritériem sérová koncentrace kreatininu vyšší než 200, 221, resp. 150 mmol/l. Nicméně např. sekundární analýza studie HOPE ukázala, že pacienti se zvýšenou sérovou koncentrací kreatininu (980 pacientů s kreatininem > 124 μ mol/l) profitují z léčby inhibitory ACE

minimálně stejně jako pacienti s normální renální funkcí (Mann et al., 2001).

Vliv inhibitorů ACE na kardiovaskulární prognózu je možné u dialyzovaných pacientů posoudit jen na podkladě retrospektivních analýz. V malé studii (Efrati et al., 2002) mělo 60 dialyzovaných pacientů léčených inhibitory ACE významně nižší mortalitu než 66 dialyzovaných pacientů, jimž inhibitory ACE předepsány nebyly (relativní riziko 0,48; $p = 0,002$). Jiná retrospektivní studie z jednoho centra (McCullough et al., 2002) ukázala, že podskupina 386 dialyzovaných pacientů, přijatých na koronární jednotku pro srdeční selhání nebo akutní koronární příhodu, léčených inhibitory ACE, měla o 37 % nižší mortalitu než pacienti, kteří v posledních třech letech před přijetím na koronární jednotku inhibitory ACE neužívali. Největší retrospektivní analýza (Berger et al., 2003) identifikovala v rámci Cooperative Cardiovascular Project mezi 146 765 pacienty staršími 65 let s akutním infarktem myokardu 1 025 chronicky hemodialyzovaných pacientů. Inhibitory ACE byly v této skupině podávány významně méně často než u nedialyzovaných pacientů (27,6 vs. 37,2 %, $p < 0,001$). Dialyzovaní pacienti užívající inhibitory ACE měli ve srovnání s dialyzovanými pacienty, kteří inhibitory ACE neužívali významně nižší 30denní mortalitu (17,3 vs. 33,4 %; $p < 0,001$, relativní riziko 0,58).

Ačkoli citované retrospektivní analýzy ukazují na možný příznivý účinek inhibitorů ACE i u hemodialyzovaných pacientů, pro potvrzení jsou nutné prospektivní randomizované kontrolované studie dostatečného rozsahu. FOSIDIAL je prvním (bohužel nedostatečně velkým) pokusem o podobnou studii. Studie ukázala, že podávání inhibitorů ACE dialyzovaným pacientům je velmi dobře tolerováno a spojeno s minimálním rizikem hyperkalémie. Na základě výskytu kardiovaskulárních příhod ve studii FOSIDIAL bylo možno vypočítat, že pro dosažení 90% statistické síly k detekci 33% snížení výskytu kardiovaskulárních příhod ve větvi léčené inhibitorem ACE by bylo třeba zařadit do studie celkem cca 1 000 pacientů. Vzhledem k trendu příznivého účinku fosinoprilu a omezeným možnostem ovlivnit v této vysoce rizikové skupině kardiovaskulární mortalitu jsou určité další prospektivní randomizované kontrolované studie s inhibitory ACE u dialyzovaných pacientů velmi potřebné.

Literatura

- Berger AK, Duval S, Krumholz HM. Aspirin, beta-blocker, and angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with end-stage renal disease and an acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:201–208.
- Efrati S, Zaidenstein R, Dishy V, et al. ACE inhibitors and survival of hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002;40:1023–1029.
- Mann JF, Gerstein HC, 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.
- McCullough PA, Sandberg KR, Yee J, et al. Mortality benefit of hemodialysis patients. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2002;3:188–191.
- 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.

Normalizace hemoglobinu nesnižuje u pacientů s chronickým onemocněním ledvin kardiovaskulární morbiditu a mortalitu

Druke TB, Locatelli F, Clyne N, et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006;355:2071–2084.

Singh AK, Szczech L, Tang KL, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006;355:2085–2098.

Progrese chronické renální insuficience je spojena s rozvojem anémie z nedostatku erythropoetinu. Léčba rekombinantním erythropoetinem zvyšuje kvalitu života pacientů s renální anémií. Retrospektivní analýzy ukázaly u dialyzovaných pacientů souvislost anémie s mortalitou a malé intervenční studie naznačily