

sirolimem (rapamycinem) často dokonce k extrémní hyperlipidémii, je dobře, že máme i my v ruce účinný a bezpečný nástroj, který můžeme u těchto nemocných použít.

Velká studie SHARP, probíhající i v České republice, sleduje účinnost kombinace simvastatinu a ezetimibu v populaci dialyzovaných a u nemocných s renální dysfunkcí. Je ale jasné, že pouze nová, velká, multicentrická, randomizovaná a prospektivní studie může zodpovědět otázku, zda kombinací léčba statinem a ezetimibem snižuje riziko kardiovaskulární morbidity a mortality i v populaci nemocných po transplantaci ledviny.

Literatura

Fedder DO, Koro CE, L'Italien GJ. New National Cholesterol Education Program III guidelines for primary prevention lipid-lowering drug therapy: projected impact on the size, sex, and age distribution of the treatment-eligible population. *Circulation* 2002;105:152–156.

Holdaas H, Fellstrom B, Cole E, et al., and Assessment of LEscol in Renal Transplantation (ALERT) Study Investigators. Long-term cardiac outcomes in renal transplant recipients receiving fluvastatin: the ALERT extension study. *Am J Transplant* 2005;5:2929–2936.

Kohnle M, Pietruck F, Kribben A, et al. Ezetimibe for the treatment of uncontrolled hypercholesterolemia in patients with high-dose statin therapy after renal transplantation. *Am J Transplant* 2006;6:205–208.

Langone AJ, Chuang P. Ezetimibe in renal transplant patients with hyperlipidemia resistant to HMG-CoA reductase inhibitors. *Transplantation* 2006;81:804–807.

Schonder KS, McKaveney TP, Lynch KJ. Retrospective analysis of hyperlipidemia management in a transplant population. *Pharmacotherapy* 2005;25:918–923.

Průjem u nemocných po transplantaci ledviny

Maes B, Hadaya K, de Moor B, et al. Severe diarrhoea in renal transplant patients: results of the DIDACT study. *Am J Transplant* 2006;6:1466–1472.

Nová imunosupresiva umožňují výborné dlouhodobé výsledky transplantací ledvin. Jedním z faktorů, které se uplatňují při jejich výběru, je výskyt jejich nežádoucích účinků. Gastrointestinální nežádoucí účinky imunosupresiv jsou u nemocných po transplantaci ledviny velmi časté a právě průjem patří mezi nejčastější. Závažné průjmy mohou vést k dehydrataci spojené s alterací funkcí štěpu a rovněž ke změnám koncentrací imunosupresivních léků. Výskyt průjmů je často obtížné zjistit, možná proto, že chybí definice, co to závažný průjem vlastně je, a jeho reálný výskyt může být podhodnocen, protože často jde jen o subjektivní pocity nemocných. Kromě vlastních imunosupresivních léků se na výskytu průjmů mohou podílet i další přídatné léky, infekce, diabetes či urémie. Změny v imunosupresivní terapii jako reakce na průjmy mohou vyústit ve vyšší riziko ohrožení nemocného následnou akutní rejekcí. Proto je velmi důležité porozumět etiologii průjmů. Cílem této komentované studie bylo prospektivně sledovat výskyt průjmů v 16 belgických centrech a rovněž unifikovat přístup k závažným průjmům po transplantaci tak, aby zbytečně nedocházelo k neoprávněným zásahům do imunosupresivní terapie. Studie se nazývala DIDACT (*Diarrhea Diagnosis Aid and Clinical Treatment*), byla multicentrická, prospektivní, otevřená a nerandomizovaná a probíhala v letech 2002 až 2004.

Do studie byli zařazeni nemocní splňující kritéria závažného průjmu: více než tři průjemovité stolice za den po dobu delší než týden bez ohledu na dobu po transplantaci a podávanou imunosupresi. Přístup k nemocným s těmito průjmy byl definován a všechna centra ho také dodržovala:

Krok 1: Přerušení přídatné léčby potenciálně spojené s průjmy.

Krok 2: Mikrobiologické vyšetření stolice.

Krok 3: Vyloučení CMV infekce.

Krok 4: Vyloučení bakteriální superinfekce.

Krok 5: Úprava imunosupresivní léčby.

Krok 6: Kolonoskopie.

Krok 7: Empirická terapie.

Do studie bylo zařazeno 108 nemocných, medián vzniku průjmů byly dva roky po transplantaci a medián počtu stolic za den byl pět s tím, že průjem trval zhruba 20 dnů. Zjevně tedy šlo o závažná onemocnění. Medikaci, kterou bylo možno považovat za rizikovou pro vznik průjmu, užívalo na počátku 67 % nemocných. Pozitivní bakteriologický nálezy ve stolici mělo 22 nemocných (nejčastěji byly přítomny *Campylobacter* a *Salmonella*). Léčba těchto infekcí byla úspěšná u 17 z 22 nemocných. Jen osm nemocných mělo diagnostikovanou CMV infekci. Podezření na bakteriální superinfekci bylo u 39 nemocných, kteří pak byli léčeni většinou *chinolony*, a u 13 nemocných pak opravdu došlo k vymizení průjmu. Celkem u 42 nemocných ze 108 bylo úspěšné vysazení přídatné léčby (39 %).

Dalším krokem byla redukce imunosupresivní léčby dle rozhodnutí investigátorů. Tohoto přístupu bylo použito u 65 ze 108 nemocných. Většina nemocných byla léčena mykofenolát mofetilem (MMF), steroidy a tacrolimem nebo cyklosporinem. Autoři studie nejčastěji snižovali dávky MMF nebo lék dokonce zcela eliminovali z terapie. Remise průjmů bylo dosaženo v 65 % po redukci MMF, ve 42 % po redukci tacrolimu a v 60 % po redukci prednisonu. Léčba MMF byla zcela přerušena u 11 %, tacrolimem u 6 % a steroidy u 4 % nemocných. Koncentrace tacrolimu byly podobné jak u nemocných, u nichž jeho redukce vedla k vymizení průjmů, tak i u těch nemocných, kde změny v léčbě nevedly k žádnému účinku. Koncentrace kyseliny mykofenolové nebyly stanovovány.

Kolonoskopie byla provedena u 41 nemocných, u nichž předchozí manévry nevedly ke zlepšení stavu: 22 nemocných mělo normální nálezy, u 19 nemocných byly popsány patologické změny na sliznici tlustého střeva (eroze, ulcerace, atrofie) a u těchto nemocných byla dále měněna imunosupresivní léčba.

U zbývajících 28 nemocných, kteří neměli žádné léze na sliznici tlustého střeva nebo nereagovali na snížení imunosuprese, pak byla použita symptomatická terapie (Imodium, Hyllak, změny v dietě apod.).

Tato studie tak byla první prospektivní studií zabývající se průjmy u transplantovaných nemocných. Potvrdila, že průjmy v této kohortě nemocných mají různorodou etiologii. Rovněž ukázala, že k redukci imunosuprese by mělo dojít až na konec, po jiných, výše uvedených, opatřeních.

Průjemy po transplantaci ledviny patří mezi poměrně četné komplikace, kterým se většinou nevěnuje mnoho pozornosti, protože neohrožují život a nemocní si často na frekventní stolice mohou i zvyknout. Závažnější průjemy ale mohou vést k dehydrataci a zhoršení funkce transplantované ledviny. Tyto případy se většinou řeší na lůžku agresivní rehydratací spolu se snížením dávek mykofenolát mofetilu nebo tacrolimu, a vzácněji podáváním chinolonů při podezření na bakteriální superinfekci. Velmi často dochází ke vzniku průjmů v prvních dnech po transplantaci. Pokud je u těchto nemocných snižována imunosuprese, jsou ve zjevném riziku vzniku časné akutní rejekce. Průjem tak může poměrně významně ovlivnit osud transplantované ledviny i osud příjemce. Přitom se ale této problematice věnuje v písemnictví okrajová pozornost a v české literatuře na problematiku potransplantačních průjmů téměř nenarazíme.

Akronym pro tuto studii DIDACT je velmi vhodný. Práce má totiž opravdu didaktický význam. I když se nejedná o tzv. „pravou“ vědu, práce popisuje algoritmus přístupu k průjmům u nemocného v delším časovém období po transplantaci ledviny. I když můžeme diskutovat o pořadí jednotlivých kroků autorů, to, že se všechna centra podřídila jednotnému přístupu, ukazuje na jejich značnou vyspělost. V našich krajích bývá snižování dávek imunosupresivních léků často upřednostňováno před ostatními kroky, které ovšem často, jak ukázali autoři studie DIDACT, také vedou ke zlepšení klinického stavu nemocných. Především se nemyslí na vliv ostatní konkomitantní léčby a ani kultivace stolice či možná replikace CMV není vyšetřována u všech nemocných. Spíše se dává přednost kolonoskopickému vyšetření.

Je zajímavé, že výskyt pseudomembranózní kolitidy nebyl ve studii vůbec zachycen a rovněž kultivační průkaz clostridiové infekce byl pouze u dvou nemocných. Přitom tato onemocnění bývají v literatuře často zmiňována (Ponticelli, 2005). Může to být způsobeno tím, že v protokolu studie byla kolonoskopie až na předposledním místě, takže předchází terapie včetně antibiotické mohly tento stav vyřešit dříve. Jakkoli je výskyt průjmů v delším období po transplantaci ledviny častou komplikací i u nás, nejsou k dispozici žádná věrohodná data. Výskytem průjmu v prvních dnech po transplantaci jsme se zabývali i v našem centru. Zjistili jsme, že časný průjem je daleko více spojen se zvoleným profylaktickým antibiotickým režimem než s podávanými imunosupresivy či jejich koncentracemi. Je tak hrubou chybou snižovat dávky imunosupresiv v adaptačním období po transplantaci (Lyerová, 2006). Nakonec i v delším období po transplantaci je snižování dávek imunosupresiv až na jednom z posledních míst, ostatně jak ukazují výsledky studie DIDACT.

Literatura

- Lyerová L, Lanska V, Vitko S, Teplan V, Viklický O. Ciprofloxacin but not cefuroxim as inductive prophylactic agents increases the risk for early diarrhoea in kidney transplant recipients. World Transplant Congress. Transplantation 2006, abstrakt No. 2695.
- Ponticelli C, Passerini P. Gastrointestinal complications in renal transplant recipients. Transpl Int 2005;18:643-650.

Inhibitory ACE a antagonisté angiotensinu jsou starším pacientům s diabetem podávány stále nedostatečně

Winklemayer C, Fischer MA, Schneeweiss S, et al. Underuse of ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers in elderly patients with diabetes. Am J Kidney Dis 2005;46:1080-1087.

Diabetická nefropatie je dnes v rozvinutých zemích příčinou chronického selhání ledvin u 30–50 % dialyzovaných pacientů. Její zastoupení mezi příčinami terminálního selhání ledvin v posledních dvaceti letech trvale rostlo. Velké prospektivní randomizované kontrolované studie prokázaly, že inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu a/nebo blokátory receptorů AT₁ pro angiotensin II (antagonisté angiotensinu) snižují riziko vzniku mikroalbuminurie u hypertenzních normoalbuminurických pacientů s diabetem 2. typu (Ruggenti et al., 2004), riziko vývoje proteinurie u mikroalbuminurických pacientů s diabetem 2. typu (Parving et al., 2001) a riziko progresu chronické renální insuficience u pacientů s manifestní diabetickou nefropatií na podkladě diabetu typu 1 (Lewis et al., 1993) i 2 (Brenner et al., 2001; Lewis et al., 2001). Inhibitory ACE a/nebo antagonisté angiotensinu by proto měly být dle různých doporučení (ADA, 2004) podávány všem diabetikům nejpozději ve fázi mikroalbuminurie, podle novějších dat (Ruggenti et al., 2004) již všem hypertenzním diabetikům. Důležitou otázkou je, jak jsou tato doporučení realizována v klinické praxi.

Autoři komentované americké studie sledovali pomocí programu PACE (Pharmaceutical Assistance Contract for the Elderly) kohortu diabetiků starších než 65 let. Systém PACE sleduje preskribované léky a jejich úhradu u pacientů s ročním příjmem nižším než 17 000 USD, do studie byli zařazeni pacienti s diagnózou diabetes mellitus léčení perorálními antidiabetiky nebo inzulinem. Do sledování nebyli zařazeni diabetici s terminálním selháním ledvin a diabetici po transplantaci ledvin. Mezi diabetiky bylo dále možno identifikovat pacienty s hypertenzí a pacienty s mikroalbuminurií, proteinurií či nefrotickým syndromem. U všech pacientů byla sledována preskripce inhibitoru ACE nebo antagonisty angiotensinu v prvních třech měsících roku 2003.

V rámci programu PACE bylo identifikováno 35 644 diabetiků léčených v letech 2001 a 2002 perorálními antidiabetiky nebo inzulinem. Po vyřazení pacientů s terminálním selháním ledvin, pacientů po transplantaci ledviny, pacientů zemřelých před 31. 3. 2003 a pacientů s chybějícími daty zbylo 30 750 diabetiků starších než 65 let. Střední věk těchto pacientů byl 78,4 ± 6,4 let, 81 % z nich byly ženy, více než 90 % z nich bylo bělošského, jen 8 % černošského původu. Více než polovina z nich (59 %) byla v roce 2002 vedena pod diagnózou ischemická choroba srdeční, 22 % mělo chronické srdeční selhání, 16 % cévní onemocnění mozku, 17 % ischemickou chorobu dolních končetin a 17 % chronickou obstrukční plicní chorobu.