

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Chronická onemocnění ledvin mají tendenci k různě rychlé progresi do terminálního selhání ledvin. Je zřejmé, že progresi chronických nefropatií lze terapeuticky ovlivnit (zpomalit) normalizací krevního tlaku a podáváním inhibitorů angiotensin konvertujícího enzymu nebo blokátorů receptorů AT₁ pro angiotensin II. V dnešní úvaze bych se rád zaměřil na tři hlavní okruhy?

- Jaké jsou mechanismy progrese chronických nefropatií?
- Lze progresi jen zpomalit, nebo lze navodit i regresii?
- Jaké jsou nové možnosti ovlivnění progrese?

Mechanismus progrese chronických nefropatií

Barry Brenner formuloval začátkem 80. let na základě experimentů s potkany s 5/6 nefrektomií teorii o intra-glomerulárním tlaku jako rozhodujícím faktoru progrese chronických nefropatií (Brenner et al., 1982). Dle této (**hemodynamické**) **teorie** dochází v souvislosti s redukcí počtu fungujících nefronů v reziduálních nefronech ke kompenzatorním změnám charakterizovaným mj. dilatací aferentní arterioly a zvýšenou perfuzí glomerulů, jejímž důsledkem je hyperfiltrace, která zvyšuje glomerulární filtraci připadající na jednotlivý nefron.

Glomerulární hyperfiltrace v reziduálních nefronech pomáhá udržovat celkovou glomerulární filtraci na

vyšší úrovni, než odpovídá počtu reziduálních nefronů, a v tomto směru jde o změnu adaptivní, důsledkem zvýšeného glomerulárního tlaku je ale zvýšená glomerulární permeabilita (klinicky se projevující **proteinurií**), **glomeruloskleróza** a další redukce počtu reziduálních nefronů. Vzniká tak bludný kruh vedoucí k postupnému zvyšování sklerotických glomerulů a progresi chronické renální insuficience do terminálního selhání ledvin.

Progresi proteinurie a v experimentu i glomerulosklerózy bylo možno ovlivnit snížením systémového krevního tlaku (Mogensen, 1976). V souladu s Brennerovou teorií bylo ale prokázáno, že snížit proteinurii a omezit glomerulosklerózu lze i bez změny systémového krevního tlaku zvýšením tonu aferentní arterioly (např. nízkoproteinovou dietou) nebo snížením tonu eferentní arterioly (podáváním inhibitorů ACE) (Anderson et al., 1989). Na tyto časné experimenty navázaly klinické studie, které ukázaly, že podáváním inhibitorů angiotensin konvertujícího enzymu lze dosáhnout u diabetiků (Lewis et al., 1993) i nediabetiků (Maschio et al., 1996) výraznější redukce proteinurie a zpomalení progrese chronické renální insuficience než srovnatelným snížením krevního tlaku jinými léčivými.

Řada pozorování v 80. a 90. letech ale ukazovala, že z hlediska histologických změn v renálním parenchy-



mu koreluje s progresí chronických nefropatií více než rozsah glomerulosklerózy rozsah **intersticiální fibrózy** a **atrofie tubulů**. Brennerova hemodynamická teorie byla tedy doplněna o představu, že u chronických nefropatií nedochází pouze k vazodilataci aferentních arteriol glomerulů, ale i k vazodilataci cév renálního intersticia s následným přenesením (vysokého) systémového krevního tlaku do intersticiálních kapilár s jejich progresivní obliterací a **ischemickou atrofií tubulů** (Fine et al., 1993). Bylo prokázáno, že poškozené tubulární buňky mohou uvolňovat řadu cytokinů, chemokinů a růstových faktorů, které přispívají k infiltraci intersticia leukocyty a stimulují proliferaci fibroblastů a vývoj fibrózy intersticia.

V průběhu 90. let se postupně formovala představa, že tubulární buňky nemusejí být poškozovány jen hemodynamicky, ale že k jejich poškození mohou přispívat i molekuly profiltrované zvýšeně propustnými glomeruly. **Proteinurie** by tak nebyla jen markerem zvýšeného tlaku v glomerulech, ale přímo **mediátorem poškození tubulů** a následné fibrózy renálního intersticia (Abbate et al., 1999; Zandi-Nejad et al., 2004). Složky proteinurie, které by mohly být mediátory tubulárního poškození však dosud nebyly uspokojivě definovány (složky komplementu, lysolecitin, aj.).

V posledních deseti letech byl hlavní zájem zaměřen na roli **podocytů** v progresi chronických nefropatií. Podocyty jsou terminálně diferencované buňky, které mohou hypertrofovat, ale (až na výjimky) se nedělí. Poškození podocytů, které provází většinu chronických progresivních nefropatií, má obvykle za následek úbytek podocytů (podocytopenii), vznikají úseky obnažené (podocyty nepokryté) glomerulární bazální membrány, které zvýšeně propouštějí bílkoviny. V těchto místech navíc vznikají **adheze** glomerulární bazální membrány k Bowmanovu pouzdru následované zprvu segmentární a posléze globální sklerotizací glomerulů. V místě adhezí glomerulárních kapilár k Bowmanovu pouzdru dochází k průniku glomerulárního filtrátu do renálního intersticia, který stimuluje **fibrózu** v okolí sklerotizujícího glomerulu a atrofii přilehlého úseku tubulu (Kriz et al., 1999; Kriz et al., 2003). Poškozené tubuly pak uvolňováním cytokinů, chemokinů a růstových faktorů stimulují další progresi intersticiální fibrózy.

Diskuse o mechanismech progresu chronických nefropatií nejsou dosud uzavřeny a pochopitelně není vyloučeno, že se na progresi mohou podílet všechny zmíněné mechanismy (glomerulární hypertenze, toxické poškození tubulů profiltrovanými makromolekulami při proteinurii a poškození podocytů s adhezemi, sklerotizací glomerulů). Tyto diskuse mají pochopitelně i praktický význam. Je např. renoprotektivní účinek blokátorů receptorů AT₁ pro angiotensin II výsledkem snížení glomerulárního tlaku v důsledku dilatace eferentní arterioly nebo až redukce proteinurie (znamenalo by to,

že bez redukce proteinurie nemůžeme renoprotektivní účinek vůbec očekávat, což alespoň v některých experimentálních modelech neplatí), nebo je závislý na přímém působení antagonistů angiotensinu II na AT₁ receptor na podocytech? Máme se soustředit na studium tubulotoxických složek proteinurie a inhibici aktivace komplementu, nebo máme studovat především molekuly ovlivňující podocyty? I když je po více než dvaceti letech zřejmé, že je Brennerova teorie příliš zjednodušenou představou o mechanismech progresu chronických nefropatií, sehrála v nefrologii velmi významnou pozitivní roli. Obrátila pozornost k progresi jako ovlivnitelnému fenoménu, identifikovala postupy, kterými lze progresi ovlivnit, a jejich účinnost byla posléze prokázána ve velkých klinických studiích.

Lze progresi chronických nefropatií jen zpomalit, nebo lze dosáhnout i stabilizace, event. i zlepšení renální funkce?

Progrese chronických nefropatií charakterizovaná glomerulosklerózou a intersticiální fibrózou se jeví jako ireverzibilní proces, který lze jen zpomalit, event. v optimálním případě zastavit. V posledních letech se ale hromadí důkazy pro alespoň potenciální reverzibilitu i těchto pokročilých histologických změn (Rugenenti et al., 2001).

U potkanů bylo v modelu 5/6 nefrektomie nebo nefropatie vyvolané podáním puromycin aminonukleosidu prokázáno, že vysoké dávky inhibitorů angiotensin konvertujícího enzymu nebo spironolacton (event. i nízkoproteinová dieta) mohou vyvolat na glomerulárním tlaku nezávislou (ověřeno mikropunkčními studiemi) regresi již přítomné glomerulosklerózy (Fogo, 2006), cévních změn i intersticiální fibrózy (Adamczak et al., 2003).

Předpokládá se, že regrese sklerózy souvisí s poklesem inhibitoru aktivátoru plasminogenu (PAI-1) a tkáňového inhibitoru metaloproteáz (TIMP), a tedy pravděpodobně s usnadněním degradace akumulované extracelulární matrix. Poklesu PAI-1 lze dosáhnout podáváním inhibitorů angiotensin konvertujícího enzymu nebo blokátorů AT₁ receptorů pro angiotensin II. Regrese glomerulosklerózy je spojena s poklesem zvýšeného počtu mesangiálních a endotelových buněk a obnovou kapilárního řečiště, které lze příznivě ovlivnit také exogenním podáváním vaskulárního endotelového růstového faktoru (VEGF-A), který je normálně tvořen podocyty a jehož tvorba je při poškození podocytů u glomerulosklerózy snížena. Blokátory AT₁ receptorů pro angiotensin II také zvyšují tvorbu VEGF podocyty.

Potenciální regrese glomerulosklerózy má ale také své meze a nelze s ní zřejmě počítat v glomerulech s více než 50% sklerózou. Regrese glomerulosklerózy byla prokázána i u lidí, u pacientů s diabetickou nefropatií po transplantaci pankreatu (Fioretto et al., 1998).



Cílem léčby progresivních chronických nefropatií by tedy nemělo být jen zpomalení progresu, ale i remise onemocnění (stabilizace renální funkce), event. regrese glomerulosklerózy a intersticiální fibrózy s potenciálním zlepšením renální funkce. Je zřejmé, že časnější intervence má větší šanci než intervence pozdní.

Jaké jsou nové možnosti ovlivnění progresu chronických nefropatií?

Kromě vysokých dávek inhibitorů angiotensin konvertujícího enzymu a blokátorů receptorů AT₁ pro angiotensin II připadá v úvahu jejich kombinace, event. podávání spironolactonu. Jako potenciálně nadějná se jeví i biologická terapie (např. podávání rekombinantního VEGF). Není vyloučeno, ale ani dostatečně potvrzeno, že lze progresi chronické renální insuficience zpomalit léčbou statiny.

Přesvědčivý důkaz o vyšší účinnosti léčby kombinací inhibitorů angiotensin konvertujícího enzymu a blokátorů receptorů AT₁ pro angiotensin II ve srovnání s monoterapií přinesla studie COOPERATE (Nakao et al., 2003). U pacientů s IgA nefropatií snížila kombinovaná léčba losartanem a trandolapilem – ve srovnání s monoterapií každým z těchto léků zvlášť – přes srovnatelnou kontrolu krevního tlaku riziko zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu nebo vývoje terminálního selhání ledvin o 62 %.

Zkušenosti s podáváním vysokých dávek inhibitorů ACE nebo blokátorů receptorů AT₁ pro angiotensin II jsou zatím minimální (např. Jacobsen et al., 2003) a většinou se zaměřovaly jen na ovlivnění krevního tlaku a proteinurie. Již nyní lze ale zdůraznit, že tyto vysoké dávky (např. 40 mg enalaprilu nebo 900 mg irbesartanu) jsou překvapivě dobře tolerovány. Nedostatečné zkušenosti jsou i s podáváním spironolactonu (Schjoedt et al., 2005). Problémem podávání vysokých dávek inhibitorů ACE či blokátorů receptorů AT₁ pro angiotensin II, jejich kombinace, event. kombinace s nízkými dávkami spironolactonu může být u pacientů s chronickou renální insuficiencí hyperkalémie.

Jedním z mechanismů renoprotektivního účinku inhibitorů angiotensin konvertujícího enzymu i antagonistů angiotensinu může být inhibice tvorby fibrogenního cytokinu TGFβ (Song et al., 2006). Expresi genu pro TGFβ lze v experimentu inhibovat také např. podáváním pyrrolimidazolových polyamidů (Matsuda et al., 2006 – viz speciální komentář v tomto čísle). Do budoucna tak zůstává otevřena i možnost genové terapie progresivních nefropatií. Sekundární analýza studie CARE naznačila, že by příznivý vliv na zpomalení progresu chronické renální insuficience mohly mít i statiny (Tonelli et al., 2003). Ověření této představy by měla přinést právě probíhající rozsáhlá prospektivní randomizovaná kontrolovaná studie SHARP.

Do budoucna je pravděpodobné a v experimentu již bylo ověřeno (Zoja et al., 2002), že maximálního efektu na progresi bude možno dosáhnout postupy, které budou jednotlivé, výše popsané intervence kombinovat (např. kombinace inhibitorů ACE, antagonistů angiotensinu a statinů). Účinnost takových intervencí ale bude rovněž nutno ověřit prospektivními randomizovanými studiemi.

I když přesný mechanismus progresu chronických nefropatií dosud neznáme, jde o ovlivnitelný, potenciálně i reverzibilní proces. Nové terapeutické intervence a jejich kombinace by mohly přispět ke snížení incidence terminálního chronického selhání ledvin.

Literatura

- Abbate M, Remuzzi G. Proteinuria as a mediator of tubulointerstitial injury. *Kidney Blood Press Res* 1999;22:37–46.
- Adamczak M, Gross ML, Krtel J, et al. Reversal of glomerulosclerosis after high-dose enalapril treatment in subtotally nephrectomized rats. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2833–2842.
- Anderson S, Rennke HG, Garcia DL, Brenner BM. Short and long term effects of antihypertensive therapy in the diabetic rat. *Kidney Int* 1989;36:525–536.
- Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. *N Engl J Med* 1982;307:652–659.
- Fine LG, Ong AC, Norman JT. Mechanisms of tubulo-interstitial injury in progressive renal diseases. *Eur J Clin Invest* 1993;23:259–265.
- Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DE, et al. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N Engl J Med* 1998;339:69–75.
- Fogo AB. Progression versus regression of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:281–284.
- Jacobsen P, Andersen S, Rossing K, et al. Dual blockade of the renin-angiotensin system versus maximal recommended dose of ACE inhibition in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2003;63:1874–1880.
- Kriz W, Elger M, Hosser H, et al. How does podocyte damage result in tubular damage? *Kidney Blood Press Res* 1999;22:26–36.
- Kriz W. Progression of chronic renal failure in focal segmental glomerulosclerosis: consequence of podocyte damage or of tubulointerstitial fibrosis? *Pediatr Nephrol* 2003;18:617–622.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, et al. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993;329:1456–1462.
- Maschio G, Alberti D, Janin G, et al. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:939–945.
- Matsuda H, Fukuda N, Ueno, T, et al. Development of gene silencing pyrrole-imidazole polyamide targeting the TGF-beta1 promoter for treatment of progressive renal diseases. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:422–432.
- Mogensen CE. Progression of nephropathy in long-term diabetics with proteinuria and effect of initial anti-hypertensive treatment. *Scand J Clin Lab Invest* 1976;36:383–388.
- Nakao N, Yoshimura A, Morita H, et al. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:117–124.
- Ruggenti P, Schieppati A, Remuzzi G. Progression, remission, regression of chronic renal diseases. *Lancet* 2001;357:1601–1608.
- Schjoedt KJ, Rossing K, Juhl TR, et al. Beneficial impact of spironolactone in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2005;68:2829–2836.
- Song JH, Cha SH, Lee HJ, et al. Effect of low-dose dual blockade of renin-angiotensin system on urinary TGF-beta in type 2 diabetic patients with advanced kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:683–689.
- Tonelli M, Moye L, Sacks FM, et al. Effect of pravastatin on loss of renal function in people with moderate chronic renal insufficiency and cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1605–1613.
- Zandi-Nejad K, Eddy AA, Glassock RJ, Brenner BM. Why is proteinuria an ominous biomarker of progressive kidney disease? *Kidney Int* 2004;92 (Suppl):S76–S89.