

renální insuficiencí vzhledem k riziku zhoršení renální funkce a hyperkalémie kontraindikovány. Léčba poruch kalciumfosfátového metabolismu je v časnějších fázích renální insuficience založena zejména na podávání analog vitamínu D, což je rovněž ostatními specialisty pokládáno za jednoduchou záležitost, kterou nemusí s nefrologií konzultovat. Nefrologové jsou si sice častěji než jiní specialisté vědomi možnosti (event. potřeby) léčit pacienty s renální anémií již před zahájením dialyzační léčby erythropoetinem, vzhledem k postoji pojištěven a nedostatku erythropoetinu jsou však i dosud nedialyzovaní pacienti s chronickou renální insuficiencí takto léčeni jen výjimečně. Co se týče výběru dialyzační metody, jsou mezi jinými specialisty informace o hemodialýze sice nedostatečné, informace o peritoneální dialýze jako možné alternativě jsou však jistě ještě menší.

Nevím, jak významným důvodem pozdního předání pacientů do péče nefrologům může být u jiných ambulantních specialistů obava, že o pacienta zbytečně brzy přijdou, ale ani tento motiv nelze bez náležité analýzy zcela vyloučit.

Co bychom tedy měli my jako nefrologové v České republice dělat, abychom situaci zlepšili? Myslím, že prvním a velmi důležitým krokem by bylo provést retrospektivní analýzu podílu pozdě předaných pacientů, příčin pozdního předání a vlivu pozdního předání na prognózu pacientů. Myslím, že vlastní česká data by mohla být při diskusi s dalšími specialisty použita mnohem efektivněji než citace z literatury. Výbor České nefrologické společnosti by měl vydat oficiální stanovisko, kdy (s jakými parametry) mají být pacienti nejpozději předáni do péče nefrologů. S takovýmto stanoviskem by se pak mělo vedení České nefrologické společnosti obrátit na další odborné společnosti, informovány by měly být i státní orgány a pojišťovny. Součástí takového stanoviska musí být i přesvědčivé vysvětlení, co mohou nefrologové včas předaným pacientům nabídnout a jak může včasná léčba vedená nefrologem ovlivnit prognózu těchto pacientů. Pozici nefrologů by výrazně zlepšila možnost podávat pacientům již před zahájením dialyzační léčby některé omezeně dostupné léky (např. erythropoetin), výraznější průlom v této oblasti je však asi v nejbližší době málo nadějný.

Literatura

- Eadington DW. Delayed referral for dialysis (editorial). *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:2124–2126.
- Halabi G, Wauters JP. Late referral for maintenance dialysis: an increasing trend with detrimental effects. *Blood Purif* 1997;15(S2):1–2.
- Huisman RM. The deadly risk of late referral. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:2175–2180.
- Jungers P, Zingraff J, Albouze G, et al. Late referral to maintenance dialysis: detrimental consequences. *Nephrol Dial Transplant* 1993;8:1089–1093.
- Jungers P, Massy ZA, Nguyen Khoa T, et al. Longer duration of predialysis nephrological care is associated with improved long-term survival of dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:2357–2364.
- Khan SS, Xue JL, Kazmi WH, et al. Does predialysis nephrology care influence patient survival after initiation of dialysis? *Kidney Int* 2005;67:1038–1046.
- Rattcliffe PJ, Philips RE, Olivier DO. Late referral for maintenance dialysis. *Br Med J* 1984;288:440–443.
- Roderick P, Jones C, Drey N, et al. Late referral for end-stage renal disease: a region-wide survey in the south west of England. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1252–1259.

Kde končí renoprotekce a začíná léčba chronických progresivních nefropatií?

Fujihara CK, Velho M, Malheiros DMAC, Zatz R. An extreme high dose of losartan affords superior renoprotection in the remnant model. *Kidney Int* 2005;67:1913–1924.

Role angiotensinu II v progresi chronických nefropatií je dlouhodobě známa a renoprotekce založená na léčbě medikamenty snižující aktivitu systém renin-angiotensin-aldosteron patří k základním terapeutickým nástrojům v nefrologii. Inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu a blokátory receptorů AT₁ pro angiotensin II (sartany) či jejich kombinace tvoří páteř antihypertenzní a antiproteinurické léčby nemocných s chronickým onemocněním ledvin. Bylo prokázáno, že tato léčba zpomalí progresi těchto chorob do nezvratného selhání ledvin. Ve většině případů se sice postup onemocnění zpomalí a ledviny dospějí do selhání později. Běžně používané dávky inhibitorů ACE i sartanů byly odvozeny z výsledků klinických a experimentálních studií, které sledovaly jejich antihypertenzní účinek. Tento účinek závisí do velké míry na přítomnosti receptorů AT₁ v buňkách hladkého svalstva cév. V experimentálních modelech napodobujících progresi chronických nefropatií bylo prokázáno, že receptory AT₁ jsou zvýšeně přítomny v oblastech se zánětlivým infiltrátem, tedy s přítomností lymfocytů a makrofágů, které v progresi onemocnění hrají zřejmě dosud podceňovanou roli. Ukazuje se, že dávky blokátoru receptorů AT₁ pro angiotensin II vyšší než konvenční vykazují větší a na dávce závislý renoprotektivní účinek.

Cílem práce Fujihary a spol. bylo v modelu 5/6 nefrektomie dokázat, že extrémně vysoké dávky losartanu (desetkrát vyšší než běžně používané) jsou dobře tolerovány a navíc vykazují větší renoprotekci. Model 5/6 nefrektomie spočívá v podvazu dvou ze tří větví jedné renální arterie a současně provedení druhostranné nefrektomie. Potkani pak postupně vyvíjejí proteinurii a glomerulosklerózu. V uvedeném experimentu byla zvířata léčena losartanem od 30. dne po operaci, kdy již měla přítomnu proteinurii věrně odrážející strukturální změny. Jedna skupina zvířat nebyla léčena vůbec, druhá skupina obdržela v pitné vodě losartan v dávkách odpovídajících 50 mg/kg a třetí skupina byla léčena losartanem ve vysoké dávce 500 mg/kg. Tato dávka ještě nevedla k retardaci růstu zvířat. Další kontrolní skupina obdržela hydralazin a hydrochlorothiazid s cílem osvětlit vliv renoprotekce nezávislé na normalizaci krevního tlaku. Po 30 dnech léčby, tedy 60 dní od operace bylo u části zvířat provedeno funkční vyšetření a druhá část byla dále sledována po dalších 60 dní (90 dní léčby). Na konci sledovaných období bylo provedeno funkční, morfologické a imunochemické vyšetření.

Výsledky této studie ukázaly, že po měsíci léčby byl krevní tlak a renální cévní rezistence nejnižší ve skupině léčených vysokými dávkami losartanu.

Po 120 dnech byl krevní tlak mírně snížen ve skupině léčené běžnou dávkou losartanu, ve skupině léčené vysokými dávkami byl ale krevní tlak výrazně nižší. Podobný tlak měla zvířata léčená kombinací antihypertenziv (hydrochlorothiazid a hydralazin). Na druhou stranu došlo ve



skupině léčené vysokými dávkami losartanu k výraznému poklesu proteinurie. Ve skupině léčené obvyklou dávkou losartanu se ale proteinurie mírně zvýšila, podobně jako ve skupině léčené kombinací antihypertenziv, k nejvyššímu nárůstu proteinurie došlo ve skupině léčené placebem. Analogicky proteinurii byl ve skupinách pozorován rozsah glomerulosklerózy: nejvyšší byl v kontrolní skupině léčené placebem, signifikantně nižší ve skupinách léčených běžnou dávkou losartanu a kombinací antihypertenziv a zdaleka nejnižší ve skupině s vysokými dávkami losartanu. Rozsah infiltrace tkáně makrofágy sledoval identické trendy jako proteinurie a glomeruloskleróza. Od 30. do 120. dne došlo k výraznému zvýšení exprese angiotensinu II v kortikálním intersticiu, podobně jako ke zvýšení infiltrace kůry makrofágy. Zvířata léčená vysokými dávkami losartanu pak měla na konci sledovaného období nejnižší expresi angiotensinu II v kortikálním intersticiu, což může vysvětlit výsledky tohoto experimentu.

Tato studie tak prokázala, že dávky losartanu řádově vyšší, než dosud v experimentech používané, vedou v experimentálním modelu 5/6 nefrektomie k poklesu proteinurie a výraznému zlepšení morfologických změn. Protože byla léčba zahájena v době již přítomných strukturálních změn, lze z výsledků usuzovat, že léčba supra-maximálními dávkami blokátoru receptorů pro angiotensin II nejenom brání progresi experimentální nefropatie, ale navíc jí významně zlepšuje.

KOMENTÁŘ

MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Renoprotektivní léčba založená na preparátech snižující aktivitu systému renin-angiotensin-aldosteron se již stala neodiskutovatelným základem nefrologických terapeutických přístupů (Lewis, 1993). Klinická pozorování zpomalení progresu chronických nefropatií léčbou inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotensin II byla vysvětlena řadou experimentálních studií, které prokázaly, že angiotensin II hraje významnou úlohu ve zprostředkování tkáňového poškození. Teprve nedávno byly přineseny důkazy o tom, že

stejně významnou úlohu hraje i infiltrát lymfocytů a makrofágů, jejichž produkty vedou k renální fibrotizaci (Fujihara, 1998). V komentované studii byl pozorován nárůst exprese angiotensinu II i receptorů AT_1 v místech, kde byla zaznamenána přítomnost makrofágů. Je tak možno usuzovat, že systém RAAS a imunokompetentní buňky spolu úzce souvisejí a podílejí se na tkáňovém poškození.

Priorita této studie spočívá v tom, že jednoduchým způsobem dokumentovala, že je experimentálně možné úspěšně léčit (a de facto vyléčit) progresivní nefropatii. Rovněž prokázala, že extrémně vysoké dávky losartanu zlepšují stupeň morfologického poškození mechanismem nezávislým na normalizaci krevního tlaku, protože skupina s normálním krevním tlakem léčená jinými antihypertenzivy měla vyšší proteinurii a horší morfologický nález.

Dosud provedené experimenty popisovaly jenom zpomalení progresu chronických nefropatií. Koneckonců i z klinické medicíny víme, že maximální dávky inhibitoru ACE i sartanu vyšší než dosud vedou ke snížení proteinurie bez ohledu na neschopnost této léčby dále snížit krevní tlak. V popsáných experimentech nezpůsobovala tato léčba zjevně nežádoucí účinky a i z klinické praxe víme, že ji nemocní většinou i dobře tolerují. I když má uvedená studie řadu nedostatků a model 5/6 nefrektomie je značně umělý, je jí asi možno považovat za základ pro další výzkum. Navíc vyvstává otázka, zda již nadešel čas k uskutečnění klinických studií, které by prokázaly, že je u nemocných s chronickými progresivními nefropatiemi třeba používat podstatně vyšší než dosud běžné, tj. antihypertenzní, dávkování inhibitoru ACE či blokátoru receptorů AT_1 pro angiotensin II.

Literatura

Fujihara CK, Malheiros DM, Zatz R, et al. Mycophenolate mofetil attenuates renal injury in the rat remnant kidney. *Kidney Int* 1998;54:1510–1519.

Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993;329:1456–1462.

Omezený význam vzorců na výpočet glomerulární filtrace u nemocných po transplantaci ledviny

Raju DL, Grover VK, Shoker A. Limitations of glomerular filtration rate equations in the renal transplant patient. *Clin Transplant* 2005;19:259–268.

Cílem této studie, která byla provedena u nemocných po transplantaci ledviny, bylo porovnat výsledky clearance endogenního kreatininu nebo glomerulární filtrace vypočtené podle různých vzorců se skutečnou glomerulární filtrací stanovenou ^{99m}Tc -dietyltriaminopentaové kyseliny – DTPA. Výpočty se prováděly podle vzorců publikovaných Cockcroftem a Gaultem, Bjornssonem, Davisem, Edwardem, Matesem, Hullem, Jelliffem, Mawerem, Nankivellem, Salazarem a Walsorem a podle studie