

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 -dietyltriampentaoctové 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

MDRD 1 a MDRD 2. Celkem bylo provedeno 152 vyšetření u 81 příjemců ledvinných štěpů s průměrnou glomerulární filtrací 58,9 ml/min. Porovnávaly se hodnoty celé populace i jednotlivých subpopulací rozdělených podle pohlaví, funkce ledviny (glomerulární filtrace = 50 ml/min) a body mass indexu (25 kg/m²). I když výsledky všech vypočtených glomerulární filtrací v celé populaci významně korelovaly s izotopickým referenčním stanovením, přesnost stanovení glomerulární filtrace byla u všech vzorců velmi limitovaná. V celé populaci se nejméně od skutečné glomerulární filtrace lišily výsledky vypočtené podle Edwardova vzorce. Bjornssonův vzorec „dával“ nejmenší chybu u nemocných s glomerulární filtrací vyšší než 50 ml/min a Gatesův výpočet u nemocných s glomerulární filtrací vyšší než 50 ml/min. Salazarův vzorec byl nejpřesnější při predikci glomerulární filtrace u obézních nemocných s BMI vyšším než 30 kg/m². Autoři nemohli potvrdit, že Nankivellův vzorec, který byl odvozen z populace nemocných po transplantaci ledviny a který se pro odhad glomerulární filtrace velmi často používá, je přesnější než predikce podle jiných autorů. Výsledky studie potvrzují, že výpočet glomerulární filtrace na základě různých vzorců má jenom orientační význam a pro její přesné stanovení se nehodí.

KOMETÁŘ

MUDr. Štefan Vítko, CSc.

V posledních letech se přežívání štěpů u pacientů v jednotlivých studiích posuzujících různé imunosupresivní režimy natolik zlepšily, že je obtížné prokázat jejich větší účinnost. Proto se investigátoři zaměřili na průkaz rozdílů v incidenci akutních rejekcí. S jejich poklesem k 10 % přestal být i tento „end-point“ užitečný, protože rozdíly mezi jednotlivými režimy se jen velmi těžko prokazují. Autoři proto začali hledat nějaký náhradní ukazatel dlouhodobých výsledků transplantací ledvin. Od začátku devadesátých let je známo, že mezi časovou funkcí transplantované ledviny (vyjádřené koncentracemi sérového kreatininu nebo clearance endogenního kreatininu) a dlouhodobým přežíváním štěpů existuje velmi významný vztah. Za náhradní ukazatel dlouhodobých výsledků se proto začaly považovat tyto hodnoty a zejména glomerulární filtrace vypočtená podle Cockcrofta a Gaulta nebo Nankivella v přesvědčení, že jde o přesnější stanovení glomerulární filtrace než pouhé koncentrace sérového kreatininu. U nás se touto otázkou zabýval Schüick et al. a potvrdil, že výpočet glomerulární filtrace na tomto základě není dostatečně přesný. Za zlatý standard měření glomerulární filtrace je stále považovaná clearance inulinu přesto, že jde o nepřilíš praktickou metodu.

Literatura

Schüick O, Teplan V, Vítko Š, Matl I, Skibová J, Štolová M. Predicting glomerular filtration from adjusted serum creatinine in renal transplant patients. *Int J Clin Pharmacol Therapeut* 1997;1:33–37.

Kardiorenální rizikové faktory v běžné populaci

Verhave JC, Hillege HL, Burgerhor JGM, Gansevoort RT, De Zeeuw D, De Jong PE, for the PREVEND study group. The association between atherosclerotic risk factors and renal function in the general population. *Kidney Int* 2005;67:1967–1973.

Incidence nezvratného selhání ledvin v posledním období vzrůstá, a zvyšuje se tak počet nemocných vyžadujících finančně náročnou léčbu náhrady funkce ledvin. Hlavními příčinami selhání ledvin jsou v současnosti diabetes a povšedná ateroskleróza spojená s hypertenzí a cévními ischemickými komplikacemi. Je tedy zřejmé, že kromě hypertenze a poruch glukózového metabolismu se na vzniku nezvratného selhání ledvin mohou podílet další faktory, jako hyperlipidémie, obezita, kouření, a navíc další markery aterosklerotického postižení, jako zvýšené hladiny CRP a mikroalbuminurie. Cílem komentované studie Veraveho a spol. bylo ozřejmit vztah těchto rizikových faktorů k renální funkci na velkém, reprezentativním vzorku běžné populace.



Autoři analyzovali data získaná od 8 592 účastníků studie PREVEND (Prevention of Renal and Vascular End-stage Disease). Cílem této studie bylo ozřejmit vztah mikroalbuminurie k renálním a kardiovaskulárním onemocněním. K účasti ve studii byly vyzváni všichni obyvatelé mezi 28. a 75. rokem věku (n = 85 421) holandského Groningenu. Účastníci měli vyplnit krátký dotazník a odevzdat vzorek ranní moči. Polovina z dotázaných (40 856) se studie zúčastnila. Ke kontrolnímu ambulantnímu vyšetření bylo nakonec pozváno 7 768 účastníků, kteří měli koncentraci albuminu > 10 mg/l a 3 396 s koncentrací albuminu < 10 mg/l. Do studie nebyli zařazeni nemocní léčení inzulínem a těhotné ženy. Tito vybraní účastníci pak vyplnili podrobný dotazník a sebrali moč za 24 hodin dvakrát po sobě a byl jim odebrán vzorek krve k dalším analýzám. Při každé ambulantní návštěvě jim byl změřen krevní tlak. Celkem výše uvedených 8 592 účastníků studie nakonec podstoupilo všechna vyšetření. Nemocní se známým renálním onemocněním nebo s patologickým nálezem v moči nebyli do studie zahrnuti.

Autoři pak pomocí mnohorozměrové analýzy zjišťovali vztah mezi jednotlivými rizikovými faktory, clearance kreatininu a mikroalbuminurií.

Tato studie ukázala, že v běžné populaci má renální funkce (clearance kreatininu nebo odhadnutá GFR pomocí vzorců MDRD či podle Cockcrofta a Gaulta)