

Literatura

Bosman DR, Macdougall IC, Winkler AS, et al. Anaemia with erythropoietin deficiency occurs early in diabetic nephropathy. *Diab Care* 2001;24:495–499.

Dikow R, Schwenger V, Schomig M, Ritz E. How should we manage anaemia in patients with diabetes? *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(Suppl 1):67–72.

Hoeldtke RD, Streeten DHP. Treatment of orthostatic hypotension with erythropoietin. *N Engl J Med* 1993;329:611–615.

Thomas S, Rampersad M. Anaemia in diabetes. *Acta Diabetol* 2004;41:S13–S17.

Nové experimentální poznatky o proteinurických nefropatiích

Takase O, Marumo T, Omaki N, Hirabashi J, Takayanagi A, Hisbikawa K, Hayashi M, Shimizu N, Fujita T, Saruta T. NF- κ B-dependent increase in intrarenal angiotensin II induced by proteinuria. *Kidney Int* 2005;68:464–473.

Již poměrně dlouhou dobu se předpokládá, že intrarenální exprese komponent systému renin-angiotensin (RAS) je řízena jinými mechanismy než hladinami cirkulujícího angiotensinu II. Blokáda intrarenální aktivity systému RAS je přitom klíčovým opatřením současné renoprotektivní terapie. Hypertenze, diabetes i proteinurie jsou prokázány rizikové faktory zvyšující intrarenální aktivitu RAS. Bližší poznání patofyziologických mechanismů je velmi důležité, protože jejich případná blokáda může přinést nové budoucí postupy v renoprotekci.

Cílem této práce bylo v experimentálním modelu proteinurické nefropatie prokázat, že proteinurie zvyšuje aktivitu transkripčního faktoru NF- κ B. Proteinurie byla navozena jednostrannou nefrektomií u šestitýdenních samic laboratorního potkana kmene Wistar s následným intraperitoneálním podáním bovinního albuminu. Některá zvířata dostala do renální arterie rekombinantní adenovirus obsahující specifický inhibitor faktoru NF- κ B ještě před podáním albuminu. Tyto skupiny byly použity proto, aby se jasně odlišil účinek tohoto transkripčního faktoru. Po sedmidenním podávání albuminu byla zvířata usmrcena a ledvina odstraněna, její části pak byly fixovány pro další molekulárně-biologické vyšetření (Western Blot, RT-PCR, imunohistologické vyšetření).

Autoři zjistili, že blokáda aktivace intrarenálního transkripčního faktoru NF- κ B vedla u zvířat s proteinurií ke snížení produkce proteinu i exprese mRNA intrarenálního angiotensinogenu a angiotensinu II. Tato blokáda nevedla ke změnám v expresi ACE ani receptoru typu 2 pro angiotensin II. Exprese ACE2, enzymu, který metabolizuje angiotensin I a II, byla u kontrolních zvířat snížena v buňkách proximálních

tubulů. U zvířat, jimž byl aplikován inhibitor transkripčního faktoru, se ale nezměnila.

Tato studie přesvědčivě prokázala, že proteinurie zvyšuje intrarenální aktivitu angiotensinu II a že toto zvýšení závisí na aktivaci transkripčního faktoru NF- κ B. Na tomto mechanismu se mohou rovněž podílet snížená exprese ACE2 a zvýšená exprese angiotensinogenu. Protože je transkripční faktor NF- κ B spouštěčem genů pro prozánětlivé cytokiny hrající roli ve fibrogenezi, lze předpokládat, že jeho terapeutická blokáda může být v budoucnu jedním z nových renoprotektivních opatření u proteinurických nefropatií.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

V současnosti je široce přijímána hypotéza o vlivu proteinurie v progresi chronických proteinurických nefropatií. Předpokládalo se, že proteinurie zvyšuje přepis prozánětlivých genů uplatňujících se v následném tkáňovém poškození a vzniku fibrózy. Transkripčním faktorem neboli spouštěčem přepisu těchto genů je právě NF- κ B. Autoři tohoto experimentu blokovali aktivitu tohoto transkripčního faktoru tak, že metodou tzv. genové terapie použili adenovirus jako vektor k zakomponování funkční části I κ B do genomu především proximálních tubulů. Adenovirus byl aplikován do renální arterie, a je tedy pravděpodobné, že byl většinou zachycen právě v ledvině. V případě blokády NF- κ B nedošlo u proteinurických zvířat ke zvýšení aktivity angiotensinu II. Tato práce je tak jasným důkazem, že se NF- κ B přímo uplatňuje ve zprostředkování tkáňového poškození u proteinurických nefropatií. Již dlouho je známo, že proteinurie zvyšovala intrarenální aktivitu RAS, ale mechanismus nebyl dosud zřejmý (Mezzano, 2001). Tato komentovaná práce je významná rovněž tím, že sledovala exprese angiotensin-konvertujícího enzymu 2, který pravděpodobně snižuje aktivitu angiotensinu I a II (Crackower, 2002). Tato práce tak našla dva cíle nové možné renoprotekce: blokádu NF- κ B a aktivaci ACE2. Potíž je v tom, že metoda genové terapie je zatím obtížně představitelná v klinice. Množství podaného adenoviru jako vektoru by bylo u lidí obrovské i nákladné a rovněž není jasné, zda by nemohlo dojít k nějaké náhodné mutaci a přenosu závažného onemocnění. Jinou metodou genového přenosu je použití liposomů, ale technologie jejich přípravy je náročná. Rovněž si není možné představit dlouhodobou „celotělovou“ blokádu tak základního transkripčního faktoru, jako je právě NF- κ B. Nemocní by byli vystaveni minimálně vyššímu riziku infekcí. Intrarenální podání je zase zjevně invazivní metodou.

Hlavní význam této studie tak zatím vidím v průkazu role NF- κ B v aktivaci intrarenálního systému RAS u proteinurických nefropatií. Od patofyziologických poznatků po jejich klinické uplatnění je asi zatím daleko.



Literatura

Crackower MA, Sarao R, Oudit GY, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function. *Nature* 2002;417:822–828.
Mezzano SA, Ruiz-Ortega M, Egido J. Angiotensin II and renal fibrosis. *Hypertension* 2001;38:635–638.

Současné užívání statinů s tacrolimem je bezpečnější než s cyklosporinem

Lemabieu WPD, Hermann M, Asberg A, Verbeke K, Holdaas H, Vanrenterghem Y, Maes BD. Combined therapy with atorvastatin and calcineurin inhibitors: No interaction with tacrolimus. Am J Transplant 2005;5:2236–2243.

Kardiovaskulární komplikace představují nejčastější příčinu morbiditu a mortality u nemocných po orgánových transplantacích. Výskyt hyperlipidémie je u těchto nemocných častější než u běžné populace. To je důvodem časté preskripce statinů také u nemocných po transplantaci ledviny. Je bohužel známo, že současná léčba statiny a cyklosporinem A zvyšuje riziko vzniku závažných nežádoucích účinků této léčby – především rhabdomyolýzy. Tato skutečnost je vysvětlována kompetitivním inhibičním efektem cyklosporinu na katabolismus statinů. Místem „soutěže“ cyklosporinu a statinů je především cytochrom P450 3A4 a P-glykoprotein. Proto jsou většinou používány nižší dávky statinů právě u těch nemocných, kteří současně užívají také cyklosporin A.

Tacrolimus nebo cyklosporin A, oba kalcineurinové inhibitory, se v současnosti používají ve většině transplantčních centrech jako základní stavební kameny imunosuprese po transplantaci ledviny. Z klinických pozorování vyplývá překvapivý fakt, že kombinace tacrolimu a statinů je bezpečnější než kombinace cyklosporinu a statinů. Současné experimenty *in vivo* prokázaly, že tacrolimus nemá žádný vliv na eliminaci statinů na uvedeném cytochromu a glykoproteinu.

Tato komentovaná práce si kladla za cíl provést farmakokinetickou studii u zdravých dobrovolníků užívajících atorvastatin buď společně s krátkodobou léčbou cyklosporinem A současně s tacrolimem nebo bez této léčby. Této studii se zúčastnilo 13 zdravých mužských dobrovolníků. Nejdříve byla vyšetřena aktivita cytochromu CYP3A4, P-glykoproteinu a celková aktivita cytochromu, následně dobrovolníci užívali atorvastatin v dávce 40 mg/d od třetího do sedmého dne, kdy byla opět vyšetřena aktivita cytochromu spolu s provedením farmakokinetické křivky atorvastatinu osmý den. Devátý a desátý den dostali dobrovolníci

jeden z kalcineuronových inhibitorů a následný den bylo provedeno biochemické vyšetření aktivit cytochromu, glykoproteinu a farmakokinetika atorvastatinu. Po jednom až dvou týdnech tzv. „wash-out“ období byl stejný pokus proveden s druhým kalcineurinovým inhibitorem. Osm dobrovolníků se zúčastnilo i druhého experimentu, kdy byl vyšetřován vliv dalších statinů – fluvastatinu, pravastatinu a simvastatinu na bazální aktivitu cytochromu a glykoproteinu *in vivo*.

Autoři zjistili, že po přidání cyklosporinu dochází až k 15násobnému zvýšení expozice atorvastatinu a podobně, i když v menší míře, i ke zvýšení expozice metabolitů atorvastatinu. V případě, kdy byl přidán tacrolimus, byly koncentrace atorvastatinu nezměněné a shodné s jeho hodnotami za bazálních podmínek. Krátkodobé přidání cyklosporinu (2,5 mg/kg) ani tacrolimu (0,0625 mg/d) nevedlo ke změně koncentrací kreatininofokinázy ani aminotransferáz. Celková aktivita cytochromu, cytochromu CYP3A4 ani P-glykoproteinu nebyla ovlivněna samotným podáním atorvastatinu, ani kombinací atorvastatinu a tacrolimu. V případě, kdy byl přidán cyklosporin A, došlo k významnému snížení jaterní i intestinální aktivity P-glykoproteinu a k výraznému zvýšení intestinální aktivity cytochromu CYP3A4. Simvastatin sám o sobě rovněž zvýšil intestinální aktivitu cytochromu CYP3A4. Fluvastatin ani pravastatin neměly na aktivitu cytochromu žádný vliv.

Tato studie tak poprvé prokázala, že na rozdíl od cyklosporinu A tacrolimus neovlivňuje vstřebávání a degradaci atorvastatinu. Nemocní s hyperlipidémií léčení tacrolimem tak mohou užívat běžné dávky atorvastatinu a pravděpodobně i ostatních statinů bez nutnosti redukovat jejich dávky.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Nemocní po transplantaci ledviny mají často přítomnu hyperlipidémii. Je známo, že její příčiny jsou různé. Podílí se na ní častá obezita a nesprávné dietní návyky. Velkou roli však hraje také použitá imunosupresivní terapie. Cyklosporin A a steroidy významně ovlivňují koncentrace celkového cholesterolu, sirolimus zase významně zvyšuje koncentrace triglyceridů a v menší míře cholesterolu. Tacrolimus ovlivňuje plazmatické koncentrace lipidů v menší míře, mykofenolát mofetil je neovlivňuje vůbec.

Hyperlipidémie je považována za jeden z rizikových faktorů vzniku chronické transplantční nefropatie – nejčastější příčiny zániku funkce štěpu v dlouhodobém sledování. Tyto údaje byly získány především z experimentálních modelů, jsou však dosud považovány za významné i v humánní medicíně. První nadšení ze snížení výskytu chronické rejecké transplantovaného srdce při léčbě pravastatinem rychle vyprchalo poté, co další studie neprokázaly vůbec žádný vliv na osudy transplantovaných orgánů. Proto byla provede-

American Journal of
Transplantation