

dělo většinou jednou ročně s cílem odhalit systolickou dysfunkci. Tato tzv. uremická kardiomyopatie má multifaktoriální etiologii, ale za nejdůležitější se považuje nesprávně stanovená bmotnost nemocného při dialyzační léčbě, kdy není u nemocného rozpoznána hyperhydratace. Proto nejsou nemocní, kteří mají ejekční frakci levé komory nižší než 30–35 %, zařazováni na čekací listinu k transplantaci a je požadována úprava suché váhy nemocného a změna dialyzační strategie (Hung et al., 1980). Důvody se zdají být zjevné. Volumová expanze, která představuje jedno z prvních opatření po transplantaci ledviny, způsobí další zhoršení výkonnosti levé komory s klinickými projevy levostranného selhání. Tato situace je zvládnutelná jenom akutní hemodialýzou s ultrafiltrací; tato procedura má ovšem velmi negativní vliv na rozvíjející se funkci transplantované ledviny. Za jediné možné řešení kombinace nezvratného selhání ledvin a těžké levostranné dysfunkce byla proto donedávna považována kombinovaná transplantace srdce a ledviny. Takovýchto nemocných jsou ale desítky a asi nelze všem nabídnout tento druh léčby. U většiny nemocných se bohužel ani úpravou dialyzační strategie nepodaří uremickou kardiomyopatii upravit.

Komentovaná studie Walibo a spol. přináší mnoho nových pohledů na tuto problematiku. Především potvrzuje, že po úspěšné transplantaci ledviny dojde brzy k významnému zlepšení funkce levé komory, zmenšení projevů srdečního selhání a konečně se sníží i riziko úmrtí. Autoři prokázali, že delší doba strávená v chronické dialyzační léčbě představuje vlastně jediný nezávislý rizikový faktor spojený s dysfunkcí levé komory i po úspěšné transplantaci. Doporučení autorů, aby nemocní s těžkou systolickou dysfunkcí podstoupili transplantaci ledviny co nejdříve, je možné realizovat jen transplantací od žijícího dárce. Asi si nelze představit situaci, že by těmto nemocným byla nabízena transplantace od zemřelého dárce přednostně (z akutního pořadí), především proto, že by byli ostatní nemocní zjevně diskriminováni. Za velmi zajímavý považují fakt, že transplantaci ledviny podstoupili i nemocní s ejekční frakcí 20 % a u naprosté většiny těchto nemocných se funkce levé komory významně zlepšila. Navíc nikdo z těchto nemocných v perioperačním období nezemřel. Bohužel autoři studie nepopsali, jak se pooperační péče lišila od běžných nemocných. Zvláště poučné by bylo znát způsob, jak byli nemocní hydratováni a jak byla hydratace monitorována. I když je tato studie značně ovlivněna svou retrospektivní povahou, její výsledky a závěry představují pro českou transplantologii velkou výzvu. My jsme se rovněž ojedinele rozhodli transplantovat mladé nemocné s těžkou dysfunkcí levé komory srdeční a také u nich se stav rychle upravil (Srovátka et al., 2004). Na druhou stranu je třeba poznamenat, že vyšší výskyt systolické dysfunkce mezi nemocnými léčenými dialýzou nepochybně představuje selhání ošetřujících

nefrologů, protože správnou dialyzační taktikou je možné mnoha těmto případům zabránit. Současná praxe v naší zemi prakticky vyřazuje tyto nemocné z transplantčního programu a jen někteří z nich jsou referováni do pražského IKEM nebo brněnského kardiocentra jako možní kandidáti kombinované transplantace srdce a ledviny. Pokud se analýza autorů z Marylandu potvrdí i v jiných studiích, budeme muset naši, dosud pravděpodobně chybnou strategii, změnit.

Literatura

Harnett JD, Foley RN, Kent GM, Barre PE, Murray D, Parfrey PS. Congestive heart failure in dialysis patients: prevalence, incidence, prognosis and risk factors. *Kidney Int* 1995;47:884–890.

Hung J, Harris PJ, Uren RF, Tiller DJ, Kelly DT. Uremic cardiomyopathy – effect of hemodialysis on left ventricular function in end stage renal failure. *N Eng J Med* 1980;302:547–551.

Srovátka P, Viklický O, Teplan V, Málek I. Uremická kardiomyopatie u nemocného v čekací listině na transplantaci ledviny – je kombinovaná transplantace srdce a ledviny jedinou možností? Abstrakta Kongresu České nefrologické společnosti, Luhačovice 2004.

Losartan a pravastatin v experimentálním modelu cyklosporinové nefrotoxicity

Li C, Sun BK, Lim SW, et al. Combined effects of losartan and pravastatin on interstitial inflammation and fibrosis in chronic cyclosporine-induced nephropathy. *Transplantation* 2005; 79:1522–1529.

Cyklosporin A je stále považován za jeden ze základních stavebních kamenů imunosuprese po orgánových transplantacích. Bohužel, dlouhodobá léčba cyklosporinem A vede u řady nemocných k progresivní a ireverzibilní nefropatii, charakterizované intersticiální fibrózou, atrofií tubulů a hyalinózou aferentních arteriol. Patogeneze této nefropatie zahrnuje aktivaci systému renin-angiotensin (RAS), zvýšení produkce endotelinu 1, poruchy syntézy oxidu dusnatého, zvýšení exprese transformujícího růstového faktoru beta i dalších cytokinů atd. Asi nejdůležitějším momentem je ale zvýšení aktivity systému RAS. Blokáda tohoto systému je základem renoprotektivní terapie u progresivních nefropatií autologních ledvin a asi nepřekvapí, že je účinná také v experimentálních modelech. Statiny, inhibitory 3-hydroxy-3-methylglutaryl-koenzym A reduktázy, mají pravděpodobně i další pleiotropní účinky než jenom blokádu syntézy cholesterolu. Jejich antiaterogenní a protizánětlivé účinky byly dokumentovány v řadě experimentálních modelů progresivních nefropatií. Ovšem v klinické medicíně je důkazů o pleiotropním účinku statinů zatím poskrovnu. Cílem této komentované studie bylo na modelu chronické, cyklosporinem indukované nefropatie dokázat, že kombinovaná léčba losartanem a pravastatinem bude vykazovat větší renoprotekci než použití jednotlivých preparátů samostatně.

Experimenty byly provedeny na laboratorních potkaních kmene Sprague-Dawley. Zvířata byla krmena stravou o nízkém obsahu soli a byla po čtyři týdny léčena samotným cyklosporinem A 15 mg/kg s.c. (CsA) (kontrolní skupina), cyklosporinem A v kombinaci s losartanem (v pitné vodě 100 mg/l) nebo v kombinaci s pravastatinem (5 mg/kg v pitné vodě), a konečně v kombinaci s losartanem a pravastatinem (sledované skupiny). Autoři sledovali ještě další skupiny zvířat, která byla léčena stejnými medikamenty, ovšem bez cyklosporinu – místo něj bylo podáváno placebo. Po čtyřech týdnech bylo provedeno funkční vyšetření, zvířata usmrcena a ledviny odebrány za účelem histologického a imunohistologického vyšetření a vyšetření exprese mRNA metodou Northern Blot.



Autoři zjistili, že zvířata krmená dietou s nízkým obsahem soli a léčená CsA vyvinula typickou arteriopatii; rozsah této arteriopatie byl snížen významně léčbou losartanem nebo i pravastatinem. Kombinovaná léčba losartanem a pravastatinem snížila rozsah této arteriopatie ještě dále. Podobně autoři zjistili, že tato kombinovaná léčba nejvíce snížila infiltraci renální tkáně makrofágy a rovněž nejvíce snížila expresi mRNA transformujícího růstového faktoru $\beta 1$. Zajímavé bylo, že kombinovaná léčba snížila nejvíce i rozsah tubulointerstickální fibrózy a konečně i intra-renální exprese angiotensinu II. Funkční vyšetření neprokázalo žádný vliv na hodnoty sérového kreatininu u léčených zvířat, pochopitelně zvířata s navozenou nefropatií CsA měla hodnoty sérového kreatininu významně nižší. Podobně se skupiny zvířat nelišily ani v hodnotách krevního tlaku, ani v plazmatických koncentracích krevních lipidů. Tato studie tak prokázala, že synergistický renoprotektivní efekt losartanu a pravastatinu je způsoben jiným, na krevním tlaku a hodnotách cholesterolu nezávislým, mechanismem.

KOMENTÁŘ

MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Tato studie se zabývá velmi aktuálním tématem – způsoby, jak zabránit vzniku cyklosporinem indukované nefropatie, známé jako chronická cyklosporinová nefrotoxicita. Cyklosporin A, kalcineurinový inhibitor, byl do klinické praxe zaveden před jedenadvaceti lety. Jeho použití v imunosupresivních schématech znamenalo dramatické zlepšení přežití transplantovaných orgánů. O něco později Myers a spol. (1984) zjistili, že nemocní léčení cyklosporinem vyvíjejí progresivní nefropatii, která může způsobit i nezvratné selhání ledvin. Nejdříve se zdálo, že tento nepříznivý průběh je způsoben léčbou

vyšokými dávkami cyklosporinu. Avšak další studie prokázaly, že u řady nemocných dojde k selhání ledvin nezávisle na dávkách či na hodnotách cyklosporinu. Etiologie této komplikace je multifaktoriální, nejvíce se zřejmě uplatňuje aktivace systému renin-angiotensin, způsobená pravděpodobně dlouhodobou vazokonstrikcí aferentní arterioly. Jedním z účinků vyšší aktivity tohoto systému je exprese transformujícího růstového faktoru $\beta 1$, klíčového regulátoru novotvorby vaziva (Vítko, Viklický, 2004). Podobně jako cyklosporin působí i tacrolimus, rovněž kalcineurinový inhibitor. Paradox, že základní imunosupresiva po transplantaci ledviny jsou nefrotoxická, se snaží změnit celá řada klinických studií, v nichž jsou tyto preparáty nabírávány imunosupresivy bez nefrotoxických účinků. Bobužel i tyto nové přístupy jsou spojeny se vznikem dalších, někdy i neočekávaných nežádoucích účinků. Zdá se, že jak cyklosporin, tak i tacrolimus zůstanou pro podstatnou část nemocných základními imunosupresivy i nadále. Renoprotektivní léčba tak může zůstat jedním z mála nástrojů, jak omezit projevy chronické nefrotoxicity kalcineurinových inhibitorů. Z tohoto pohledu je komentovaná studie velmi zajímavá. Studovala totiž v experimentu kombinaci léků, jimiž je řada nemocných i po transplantaci ledviny léčena – blokátory receptoru pro angiotensin II a statinů. Výsledky jsou jistě povzbuzivé a jedním z jejích závěrů je další důkaz o pleiotropním účinku statinů. O této studii nemůžeme tvrdit, že má do klinické medicíny daleko, protože s oběma preparáty jsou nemocní po transplantaci ledviny běžně léčeni. Existuje již i několik klinických studií, které prokázaly, že léčba inhibitory ACE nebo blokátory receptoru pro angiotensin II prodlužuje funkci transplantované ledviny. Ovšem poznatky o protektivním účinku statinů v klinické transplantologii chybějí. Jedinou randomizovanou, prospektivní a dosud publikovanou studií je studie ALERT, která studovala vliv dlouhodobé léčby fluvastatinem u nemocných po transplantaci ledviny. Tato studie prokázala, že nemocní léčení fluvastatinem měli méně závažných kardiálních příhod, ale funkce transplantované ledviny nebyla rozdílná (Holdaas, 2003). Pochopitelně neexistují žádné klinické studie, které by sledovaly vliv kombinace statinu a blokátory receptoru pro angiotensin II. Tato komentovaná studie je tak asi jenom dalším šřípkem do komplikované mozaiky našich znalostí o závažné komplikaci po transplantaci ledviny – cyklosporinové nefrotoxicity. Může se ale stát teoretickým podkladem pro přípravu nových klinických studií.

Literatura

- Holdaas H, Fellstrom B, Jardine AG, et al; Assessment of LESCOT in Renal Transplantation (ALERT) Study Investigators. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2024–2031.
- Myers BD, Ross J, Newton L, Luetscher J, Perlroth M. Cyclosporine-associated chronic nephropathy. *N Engl J Med* 1984;311:699–705.
- Vítko Š, Viklický O. Cyclosporine renal dysfunction. *Transplant Proc* 2004;36:S243–S247.