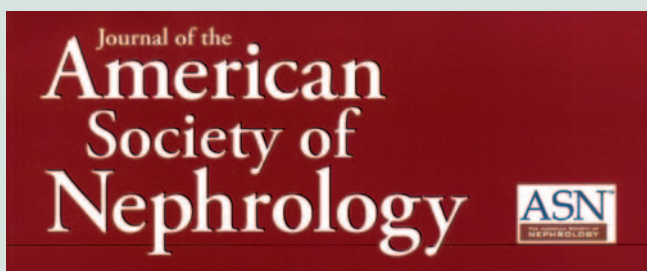


Nejvýznamnějším a prioritním výsledkem komentované studie je průkaz disociace podocyturie a proteinurie u akutních (spontánně regredujících) nefropatií. Proteinurie je zřejmě na rozdíl od podocyturie přítomna nejen u aktuálně probíhajícího poškození glomerulů, ale přetrvává i tam, kde působení toxického nebo imunitního (autoprotilátka, imunokomplex) podnětu na glomerulární kapilární stěnu již nepokračuje, ale stále ještě trvá zvýšená permeabilita glomerulární kapilární stěny. Vyšetření podocytů v moči by tak mohlo u proteinurických pacientů odlišit aktivitu glomerulárního onemocnění od chronického (perzistujícího) poškození. U chronických progredujících nemocí ledvin je naproti tomu zřejmě v důsledku pokračujícího poškození glomerulární kapilární stěny podocyturie podobně jako proteinurie přítomna dlouhodobě. Mechanismem, který vede v modelu 5/6 nefrektomie k podocyturii, je zřejmě 5/6 nefrektomie.

Podocyturie nebyla provázána u žádného ze tří použitých experimentálních modelů poklesem počtu podocytů v glomerulech (hodnoceno podle počtu WT-1 pozitivních buněčných jader). Možnost dediferenciac podocytů se ztrátou exprese pro podocyty specifických antigenů (WT-1) je zřejmě nepravděpodobná. Pravděpodobnějším vysvětlením je prokázaná schopnost podocytů vstoupit do buněčného cyklu se vznikem dvojjaderných nebo vícejaderných buněk. Tento nálezní ukazuje značnou reparační schopnost podocytů. Současně je pravděpodobné, že do moči se uvolňuje jen malá část poškozených podocytů.

Vstup glomerulárních podocytů do buněčného cyklu předcházeli u puromycinové nefropatie i anti-Thy 1.1 mesangioproliferativní nefritidy uvolňování podocytů do moči. Tento časový vztah svědčí proti dosavadní představě, že vstup podocytů do buněčného cyklu je odpovědí na snížení jejich počtu, např. i v důsledku ztrát podocytů do moči. Alternativním vysvětlením je porušená schopnost podocytů, které vstupují do buněčného cyklu, udržet adhezi ke glomerulární bazální membráně, např. v důsledku retrakce pedicel.



Vyšetřování podocytů v moči by tak mohlo v klinické praxi odlišit aktivní a neaktivní glomerulární léze. Kultivace močových podocytů je pro praxi zřejmě příliš složitou metodou, informace o kinetice močových podocytů v průběhu různých glomerulopatií a o vlivu léčby na jejich močovou exkreci by ale mohly přispět k zavedení jednodušších metod, např. vyšetřování močové exkrece některých podocytárních proteinů nebo jejich fragmentů.

Literatura

- Hara M, Yanagihara T, Takada T, et al. Urinary podocytes in primary focal segmental glomerulosclerosis. *Nephron* 2001;89:342–347.
- Petermann AT, Krofft R, Blonski M, et al. Podocytes that detach in experimental membranous nephropathy are viable. *Kidney Int* 2003;64:1222–1231.
- Vogelmann SU, Nelson WJ, Myers BD, et al. Urinary excretion of viable podocytes in health and renal disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003;285:F40–F48.

Doporučení K/DOQI pro kardiovaskulární onemocnění u dialyzovaných pacientů

K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Cardiovascular Disease in Dialysis Patients. *Am J Kidney Dis* 2005;45(Suppl 3):S1–S153.

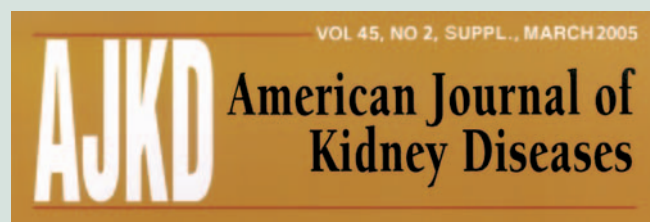
Série doporučení National Kidney Foundation v rámci iniciativy Kidney Disease Quality Outcome Initiative byla zahájena v roce 2001 publikací velmi důležitého doporučení týkajícího se hodnocení, klasifikace a stratifikace nemocí ledvin. V dalších letech postupně následovala doporučení týkající se výživy u nemocí ledvin, hypertenze, dyslipidémie a poruch kostního metabolismu. V letošním roce by měla být publikována ještě aktualizovaná doporučení léčby anémie u pacientů s chronickým onemocněním ledvin.

Vysoká kardiovaskulární mortalita a morbidita dialyzovaných pacientů a zvýšené kardiovaskulární riziko u pacientů s renální funkcí i jen mírně sníženou byly opakovaně dokumentovány (Foley et al., 1995; Harnett et al., 1995; Sarnak et al., 1999).

Dlouho očekávaná doporučení pro kardiovaskulární onemocnění u dialyzovaných pacientů jsou rozdělena do tří částí: 1) doporučení týkající se hodnocení a léčby kardiovaskulárních onemocnění (doporučení 1–10); 2) doporučení týkající se léčby kardiovaskulárních rizikových faktorů (doporučení 11–16); 3) aktuální informace o nových a kontroverzních tématech u kardiovaskulárních chorob.

Dle (vybraných) doporučení první části by měli být všichni pacienti zahajující dialyzační léčbu bez ohledu na symptomy vyšetřeni na přítomnost kardiovaskulárních onemocnění (ischemické choroby srdeční, kardiomyopatie, nemoci srdečních chlopní, cerebrovaskulární onemocnění a ischemické choroby dolních končetin). U všech pacientů zahajujících dialyzační léčbu by mělo být po dosažení suché váhy (obvykle 1–3 měsíce po zahájení dialyzační léčby) provedeno echokardiografické vyšetření. Echokardiografické vyšetření by pak mělo být opakováno u všech pacientů v tříletých intervalech. U pacientů s poruchou systolické funkce (ejekční frakcí nižší než 40 %) by mělo být provedeno vyšetření zaměřené na ischemickou chorobu srdeční, u pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem a negativními zátěžovými testy by měla být zvážena koronarografie. Vyšetřování zaměřené na ischemickou chorobu srdeční by se mělo

provádět (pomocí zátěžové echokardiografie nebo scintigrafie) např. u diabetiků v čekací listině na transplantaci (s negativním vstupním vyšetřením) každých 12 měsíců, u nediabetiků v závislosti na kardiovaskulárním riziku každých 24–36 měsíců, u nediabetiků s kardiovaskulárním onemocněním či po PTCA či stentu každých 12 měsíců. Dialyzovaní pacienti s akutní koronární příhodou by měli být léčeni stejně jako pacienti s normální renální funkcí (včetně perkutánních koronárních intervencí a aortokoronárních by-passů), pouze s přihlédnutím k odlišné farmakokinetice používaných léků. U dialyzovaných pacientů s chronickou ischemickou chorobou srdeční by měly být používány stejné látky (kyselina acetylsalicylová, beta-blokátory, inhibitory ACE, antagonisté angiotensinu, statiny) a stejné terapeutické intervence (PTCA, aortokoronární bypasy) jako u pacientů s normální renální funkcí. U dialyzovaných pacientů je nutno navíc zaměřit pozornost na suchou váhu, cílové hodnoty hemoglobinu a úpravu dávkování používaných léků. Použití diuretik je omezeno na pacienty s významnou reziduální renální funkcí. Léčba arytmií a cerebrovaskulárních onemocnění a onemocnění periferních cév se u dialyzovaných pacientů neliší od pacientů s normální renální funkcí.



Ve druhé části se komentovaná doporučení vesměs odvolávají na jiná již publikovaná doporučení týkající se běžné či dialyzované populace: doporučení American Diabetes Association pro léčbu diabetu, K/DOQI doporučení pro léčbu hypertenze, dyslipidémie, poruchy kostního metabolismu a anémie. Všem dialyzovaným pacientům by se mělo doporučit přestat kouřit a zvýšit fyzickou aktivitu. U dialyzovaných pacientů je nutno včas diagnostikovat a léčit depresi, úzkost a agresivitu. Samostatné doporučení je věnováno rigiditě arteriální cévní stěny, cévním a chlopenním kalcifikacím a významu kalciumfosfátového metabolismu a PTH. U pacientů s pulsním tlakem vyšším než 60 mm Hg a systolickým krevním tlakem vyšším než 135 mm Hg je třeba snížit pulsní tlak pod 40 mm Hg. Při zjištění cévních kalcifikací na prostém rtg snímku by měla být vždy vyšetřena přítomnost kalcifikací na karotidách, břišní aortě a v ileofemorální a femoropopliteální oblasti. Pokud jsou kalcifikace přítomny alespoň ve dvou zmíněných oblastech, měli bychom dát u těchto pacientů přednost fosfátovým vazacím neobsahujícím kalcium.

Třetí část neobsahuje žádná doporučení, ale podává přehledy současných informací týkajících se některých vybraných témat: dialyzační hypotenze, bio-

markerů (troponinu, zánětu, oxidačního stresu), nutričních a metabolických faktorů (tělesné hmotnosti, ω -3 mastných kyselin, homocysteinu, lipoproteinu(a) a jeho polymorfismu a malnutrice), stratifikace rizika, menopauzy, preventivní péče o nohy u diabetiků a podávání kyseliny acetylsalicylové.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Publikovaná (a velmi potřebná) doporučení pro kardiovaskulární onemocnění narážejí na podobný problém jako K/DOQI doporučení pro léčbu dyslipidémie; je jím nedostatek kvalitních studií dostatečného rozsahu týkajících se zejména terapeutických intervencí. Odkazování na běžnou populaci pak vychází zejména z vysokého kardiovaskulárního rizika dialyzovaných pacientů a obvykle uvádí podobná doporučení jako u běžné populace s vysokým kardiovaskulárním rizikem. Vzhledem k odlišné patogenezi, dalším rizikovým faktorům a odlišnému klinickému obrazu kardiovaskulárního onemocnění u dialyzovaných pacientů nemusejí mít (jak ukázala nedávno prezentovaná data studie 4D svědčící pro nedostatečný účinek léčby statiny na kardiovaskulární mortalitu u dialyzovaných diabetiků) terapeutické intervence, účinné ve vysokorizikové běžné populaci, srovnatelný efekt u dialyzovaných pacientů. Na druhé straně bylo opakovaně prokázáno, že koronární intervence jsou u dialyzovaných pacientů prováděny méně často (Herzog et al., 2002) a že dialyzovaní pacienti dostávají výrazně méně často i běžnou terapii používanou v léčbě ischemické choroby srdeční a srdečního selhání.

Nevýhodou také je, že se komentovaná doporučení zaměřují pouze na dialyzovanou populaci, i když přibývající důkazy jasně ukazují, že kardiovaskulární onemocnění se vyvíjí u pacientů již před začátkem dialyzační léčby, a právě u dosud nedialyzovaných pacientů by bylo zřejmě možno dosáhnout výraznějšího terapeutického efektu než u často již ireverzibilních změn přítomných u dialyzovaných pacientů. Důvodem pro omezení doporučení jen na dialyzované pacienty je, že informace týkající se vývoje kardiovaskulárních onemocnění u pacientů s chronickou renální insuficiencí jsou ještě omezenější než u dialyzovaných pacientů.

Rozpaky vyplývající z nedostatku důkazů jsou také vidět ze zařazení třetí části Doporučení, která žádná klinická doporučení neobsahuje a spíše ukazuje, které diagnostické a terapeutické problémy by měly být studovány.

Největším přínosem publikovaných doporučení jsou tak – dle mého názoru – doporučení týkající se echokardiografického a zátěžového vyšetřování u dialyzovaných pacientů. Pravidelné kardiologické vyšetřování dialyzovaných pacientů by mohlo významně zvýšit dostupnost navazující kardiologické léčby dialyzovaným pacientům. Sledování větších kohort pravidelně

echokardiograficky (a event. i zátěžově) vyšetřovaných pacientů s chronickou renální insuficiencí a chronickým selháním ledvin by mohlo také přinést další informace o patogenezi kardiovaskulárních komplikací a efektivnosti terapeutických intervencí u této populace.

Literatura

Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, et al. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int* 1995;47:186–192.

Harnett JD, Foley RN, Kent GM, et al. Congestive heart failure in dialysis patients: prevalence, incidence, prognosis and risk factors. *Kidney Int* 1995;47:884–890.

Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ. Comparative survival of dialysis patients in the United States after coronary angioplasty, coronary artery stenting, and coronary artery bypass surgery and impact of diabetes. *Circulation* 2002;106:2207–2211.

Sarnak MJ, Levey AS. Epidemiology of cardiac diseases in dialysis patients: uremia-related risk factors. *Semin Dialysis* 1999;12:69–76.

Léčba pokročilého karcinomu ledvin

Atkins MB. Management of advanced renal cancer. *Kidney Int* 2005;67:2069–2082.

Do rubriky *Nephrology Forum* bylo v květnovém čísle *Kidney Int* zařazeno téma Léčba pokročilého karcinomu ledvin, prezentované a komentované hlavním diskutujícím M. B. Atkinsem z Harvard Medical School, USA. V úvodu byla předložena *kasuistika*. Osmapadesátiletý muž, ex-kuřák, byl předán do péče onkologického pracoviště pro nově zjištěné tumorózní útvary na plicích a ledvinách. Iniciálním příznakem byl pokles libida. Pátrání po příčině vedlo ke zjištění nově vzniklé varikokély a následně byly prokázány tumory v obou ledvinách (o průměru 8 cm vpravo a 2,5 cm vlevo) a četné noduly v plicích. Dále byla prokázána trombóza renální žíly tumorem. Léčba byla zahájena provedením (cytoredukční) pravostranné nefrektomie, následované podáním vysokodávkovaného interleukinu 2 (IL-2) v dávce 600 000 j./kg po 8 hodinách ve dnech 1 až 5 a 15 až 19. Nežádoucí účinky byly četné – přechodná hypotenze, úbytek na váze, renální insuficience atd. Po léčbě přetrvávala přítomnost tumorózní masy v levé ledvině a jednoho reziduálního nodulu v plicích (průměr 7 mm). Po šesti měsících od zahájení léčby byla provedena videothoraskopie s průkazem karcinomu ledvin v plicním resekátu. Tumor v levé ledvině byl léčen radiofrekvenční ablací. Po dalších dvou měsících byly dle CT prokazatelné nové mnohočetné plicní noduly. V rámci záchranné léčby byl pacient zařazen do studie se sorafenibem (BAY 43-9006), inhibítorem raf kinázy. Po třech měsících léčby byla sice pozorována 25% regrese tumoru, avšak po dalších třech měsících byla zjištěna progres s postižením kostí. Aktivní léčba byla ukončena.

V *diskusi* nad uvedenou kasuistikou bylo zdůrazněno, že uvedený případ je v mnohém typický jak pro epidemiologii a klinický průběh, tak i pro možnosti léčby pokročilého karcinomu ledvin.

Rekapitulace základních údajů o pokročilém karcinomu ledvin:

- Maligní nádory ledvin představují zhruba 3 % všech nově diagnostikovaných karcinomů a úmrtí v USA za rok. V roce 2004 se předpokládalo 32 000 případů a 12 000 úmrtí (Jemal et al., 2002).
 - Karcinom ledvin je častější u mužů, průměrný věk v době diagnózy je kolem 60 let. Rizikovým faktorem je kouření (zvýšení rizika vzniku 1,2 až 2,3násobně).
 - Klasifikace karcinomu ledvin (1997) odlišuje různé podtypy karcinomů na podkladě morfologie, genetických rysů a zárodečných buněk. Konvenční karcinom ledvin ze světlých buněk je nejčastější (65–75 % všech renálních epiteliálních nádorů) a je odvozen z tubulárních buněk proximálního stočeného kanálku. Většina případů jsou sporadické, jednostranné, unifokální. Cytoplazma je světlá či granulární eosinofilní. Podstatná část případů vykazuje růstovou charakteristiku solidního či alveolárního typu. K dalším typům (s klesající četností) patří karcinom chromofilní (dříve označovaný jako papilární), který je častěji bilaterální a multifokální, karcinom chromofobní, karcinom onkocytární a karcinom vycházející ze sběrného kanálku, který je sice vzácný (1 %), avšak vyznačuje se vysokým stupněm agresivity.
 - Některé podtypy karcinomu ledvin se vyznačují specifickými genetickými abnormalitami a genovou expresí; především se jedná o karcinom v rámci Von Hippel Lindauovy choroby (VHL).
- V další části diskuse byly zmíněny podstatné rysy *klinického obrazu* – od asymptomatického průběhu až po komplikace podmíněné přítomností metastáz. V současnosti má v době stanovení diagnózy 60–70 % osob lokalizované onemocnění, 10–15 % karcinom s regionálním rozšířením a 20–25 % karcinom ledvin se vzdálenými metastázami. Nejčastějšími příznaky jsou bolest, hematurie a hmatný nádor. Další příznaky, jako např. varikokéla, mohou vzniknout následkem šíření tumorového trombu v různých cévních strukturách. Samostatnou kapitolou jsou klinické příznaky vyvolané metastázami a paraneoplastické příznaky.



Léčba rozvinutého karcinomu ledvin zahrnuje především cytoredukční nefrektomii a cytokinovou imunoterapii. V poslední době bylo opakovaně potvrzeno, že odstranění nádorové masy nefrektomií