

je bylo možno v dávnější i nedávné minulosti ověřit u řady IS látek (cyklofosfamid, azathioprin, MMF) za velmi příznosné.

- Většina klinických aplikací nových IS se týká především SLE či ANCA-asociované vaskulitidy, takže paušální zobecnění výsledků léčby na další GN není vhodné.

Na okraj úvah o možnostech či zkušenostech s nescifickou IS léčbou je třeba zdůraznit, že značná pozornost je věnována především následujícím látkám: rapamycin, 15-deoxyspergualin, leflunomid/FK 778 a FTY 720 (Schmitt, 2005).

Imunosupresivní účinek gusperimu (15-deoxyspergualin, NKT-01) byl odbalen při testování antibiotika spergualinu, jehož je syntetickým analogem. NKT-01 je látka blokující jak buněčnou, tak protilátkovou odpověď, která je zprostředkována vazbou na HSP 70 (heat shock protein). Původně byl vyvinut jako cytostatikum, hlavní uplatnění ale našel v transplantologii při léčbě KS-rezistentních rejekcí. Hotta a spol. (1999) podávali NKT-01 u různých typů proliferativních glomerulonefritid (IgA nefropatie, membranoproliferativní GN a RPGN) po dobu čtyř týdnů v dávce 0,25–0,5 mg/kg/den. Po aplikaci NKT-01 došlo k výraznému snížení buněk CD16+ v cirkulaci a současně k redukci infiltrace ledvin makrofágy, což může mít pravděpodobně vliv na zmírnění proliferace u těchto typů poškození ledvin. Pozitivní efekt NKT-01 u proliferativních ANCA-asociovaných vaskulitid potvrzuje i práce Bircka (Birck, 2003). Sedmdesát procent nemocných s Wegenerovou granulomatózou, kteří byli rezistentní či měli kontraindikaci pro standardní terapii cyklofosfamidem, odpovědělo kompletní (30%) či parciální (40%) remisi na terapii NKT-01 při minimálních nežádoucích účincích. Potvrzení těchto výsledků se očekává i od evropské studie probíhající v současné době u 42 nemocných.

Opomenout ale nelze ani výše zmíněnou biologickou terapii, kde zejména prospektivní studie Boothba a spol. (2004) ukázala slibné výsledky léčby infliximabem u ANCA-asociovaných vaskulitid již v indukční fázi onemocnění (komentováno v PN 2004;2/č. 3). Kasuistická sdělení již informují i o pozitivních výsledcích léčby rituximabem (anti-CD20 protilátka) jak u lupusové nefritidy, tak u nemocných s Wegenerovou granulomatózou.

V souladu se závěrečnou úvahou autorů komentovaného článku lze souhlasit s tím, že kortikosteroidy a cytotoxické látky budou patrně v nejbližších letech nadále plnit svou klíčovou úlohu účinných a klinickou praxí prověřených IS látek v léčbě GN. Stejně tak je nesporné, že svá místa vedle „tradičních“ látek (typu cyklofosfamidu) postupně ve větší míře zaujmou další zástupci ze skupiny nescifických (či selektivně supresivních) imunomodulačních látek, anebo se prosadí látky nové, působící na různé etáže vývoje GN.

Literatura

Alarcon-Segovia D, Tumlin JA, Furie RA, et al. IJP 394 for the prevention of renal flare in patients with systemic lupus erythematosus. Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2003;48:442-454.

Birck R, Warnatz K, Lorenz HM, Choi M, et al. 15-deoxyspergualin in patients with refractory ANCA-associated systemic vasculitis: a six-month open-label trial to evaluate safety and efficacy. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:440-447.

Booth A, Harper L, Hannad T, et al. Prospective study of TNF- α blockade with infliximab in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:717-721.

Hotta O, Furuta T, Chiba S, Yusa N, Taguma Y. Immunosuppressive effect of deoxyspergualin in proliferative glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 1999;34:894-901.

Kuiper-Geertsma DG, Derksen RH. Newer drugs for the treatment of lupus nephritis. *Drugs* 2003;63:167-180.

Leandro MJ, Edwards JC, Cambridge G, et al. An open study of B lymphocyte depletion in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2002;46:2673-2677.

Schmitt WH, Birck R, Heinzel PA, et al. Prolonged treatment of refractory Wegener's granulomatosis with 15-deoxyspergualin: an open study in seven patients. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1083-92.

Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET) Research Group. Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med* 2005;352:351-361.

Jak léčit nově vzniklý diabetes mellitus po orgánových transplantacích?

Wilkinson A, Davidson J, Dotta F, Home FD, Keown P, Kiberd B, Jadine A, Levitt N, Marchetti P, Markell M, Naicker S, O'Connell P, Schnitzler M, Standl E, Torregosa J-V, Uchida K, Valantine H, Villamif F, Vincenti F, Wissing M. Guidelines for the treatment and management of new-onset diabetes after transplantation. *Clin Transplant* 2005;19:291-298.

Nemocní po orgánových transplantacích jsou vystaveni velkému množství nežádoucích účinků imunosupresivní léčby. Jejich kumulace (hypertenze, hyperlipidémie, obezita, nefrotoxicita) pak ústí ve značně zvýšené kardiovaskulární riziko těchto nemocných. Mezi nejzávažnější z nich patří diabetes mellitus vzniklý u nemocných, u nichž se před transplantací tato metabolická choroba nemanifestovala (nově vzniklý neboli potransplantační diabetes mellitus).

Prevalence potransplantačního diabetu je uváděna ve velmi širokém rozmezí, protože autoři různých prací používali nejednotnou definici této choroby. Autoři tohoto sdělení doporučují používat definici, kterou přijala Světová zdravotnická organizace. Podle ní by měl být potransplantační diabetes diagnostikován u nemocných s glykemií nalačno ≥ 7 mmol/l. Glykémie nalačno v rozmezí 6,1–6,9 mmol/l svědčí pro porušenou glukózovou toleranci. Při glukózovém tolerančním testu hodnoty glykémie 7,8–11,1 mmol/l vyšetřené dvě hodiny po glukózové zátěži svědčí rovněž pro porušenou glukózovou toleranci.

V časném potransplantačním období by měla být glykémie nalačno vyšetřena u každého nemocného nejméně jedenkrát týdně. U nemocných s glykemií

v rozmezí 6,1–6,9 mmol/l se doporučuje provést glukózový toleranční test. Další kontroly glykémie nalačno se mají provádět ve třetím, šestém a ve dvanáctém měsíci po transplantaci a pak jedenkrát ročně. Vyšetření glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}) není přínosné v prvních třech měsících po transplantaci. Později se provádí současně s vyšetřením glykémie nalačno. U nemocných, u nichž byl diagnostikován nově vzniklý diabetes mellitus, by měla být zvážena úprava imunosupresivní léčby. Největší diabetogenní účinek mají kortikosteroidy, proto se má vždy zvážit jejich vysazení. I když existuje několik studií dokládajících, že vysazení steroidů je bezpečné, není v tomto ohledu jasný konsensus. Každé vysazení steroidů musí být posuzováno v kontextu s rizikem vzniku akutní rejekce. Podávání kalcineurinových inhibitorů (CNI) je rovněž spojeno se zvýšeným rizikem vzniku potransplantačního diabetu. Zdá se, že tacrolimus je více diabetogenní než cyklosporin A. Výsledky některých prací naznačují, alespoň u nemocných po transplantaci ledviny nebo jater, že změna imunosupresivní léčby z tacrolimu na cyklosporin A může vést ke zlepšení regulace glukózového metabolismu. V případech, kdy ani toto opatření nevyústí k jeho úpravě, lze zvážit jejich úplné vysazení s tím, že imunosuprese se omezí na podávání mykofenolát mofetilu a/nebo inhibitorů TOR. Nutno však poznamenat, že vysazení CNI může vést ke zvýšenému riziku rejekce. U nemocných s již diagnostikovaným diabetem je základním opatřením kontrola glykémie samotnými pacienty (četnost je velmi individuální). Koncentrace HbA_{1c} by měla být kontrolována jednou za tři měsíce s tím, že hodnoty 6,5 % a vyšší by měly vést k terapeutické intervenci. Výsledky tohoto testu musejí být posuzovány opatrně u anemických nemocných a u nemocných se sníženou funkcí ledvin. Dalším opatřením je kontrola lipidového metabolismu. Podle Americké diabetologické společnosti (ADA) by měly být koncentrace lipidů kontrolovány alespoň jedenkrát ročně. Všichni nemocní s potransplantačním diabetem by měli být ročně vyšetřeni s cílem odhalit komplikace diabetu (včetně očního vyšetření a vyšetření dolních končetin).

Nemocní s akutní hyperglykémií (> 20 mmol/l) musejí být hospitalizováni a léčeni intenzivně inzulinem. Příjemci štěpů s „chronickou hyperglykémií“ by měli být léčeni jako diabetici 2. typu podle doporučení ADA. Léčba spočívá ve farmakologických i nefarmakologic-

kých postupech – především v monoterapii perorálními antidiabetiky (PAD), jejich kombinaci nebo kombinaci PAD a inzulinu. Nutno však poznamenat, že o léčbě PAD u nemocných po orgánových transplantacích existuje jenom málo publikovaných zpráv. Doposud nebyly publikovány žádné kontrolované studie kombinované léčby PAD u těchto subpopulací diabetiků. Proto nelze uvést žádné doporučení založené na důkazech. Život ohrožující laktátová acidóza je známa u léčby biguanidy, metforminem, zvláště u nemocných se selháním ledvin, sepsí nebo kardiovaskulárními chorobami.

Všichni nemocní s nově vzniklým DM by měli být agresivně léčeni hypolipidemiky. Současné podávání CNI a většiny statinů vede k různým interakcím. Fibráty jsou indikovány hlavně u nemocných s hypertriglyceridemií $> 6,8$ mmol/l. Všechny látky této skupiny, kromě gemfibrozilu, jsou potenciálně nefrotoxické. V případech, kdy nebylo dosaženo cílových koncentrací LDL cholesterolu nebo triglyceridů, lze použít kombinovanou léčbu statiny s fibráty. Při této kombinaci musejí být nemocní velmi pečlivě sledováni, aby se včas odhalila potenciální interakce. Hypertenze je dalším rizikovým faktorem kardiovaskulárních chorob zvláště u diabetiků. Krevní tlak by měl být udržován v hodnotách nejvýše 130/80 mm Hg. Nejlépe je zahájit léčbu hypertenze inhibitory ACE. Zvláštní pozornost by měla být věnována této léčbě v prvních šesti měsících, kdy jsou nemocní vystaveni vyšším koncentracím kalcineurinových inhibitorů nebo je zvýšené riziko stenózy renální arterie.

KOMENTÁŘ MUDr. Štefan Vítko, CSc.

Přestože je diabetes mellitus již mnoho let velmi známou komplikací transplantací solidních orgánů, až v poslední době byla pochopena jeho velmi velká závažnost. V několika recentních studiích byly identifikovány rizikové faktory, které u vnímavých nemocných vedou ke vzniku diabetu po transplantaci. Velmi významné místo mezi nimi patří zejména imunosupresivním lékům. Doposud chyběla doporučení pro sledování a léčbu diabetu u transplantovaných pacientů. V roce 2003 byla publikována mezinárodní doporučení pro transplantaci ledviny, protože většina studií byla provedena u této populace. Tato práce rozšiřuje doporučení i na ostatní transplantabilní orgány.