

ních“ transplantacích. Zuláštnost této studie spočívá ve způsobu sběru dat. Autoři použili oficiální databáze sloužící pro vykazování výkonů pojišťovnam na základě tzv. DRG (diagnosis-related group) a diagnózy byly definovány podle Mezinárodní klasifikace nemocí (9. revize). Jistě se nám objeví úsměv ve tváři, představíme-li si, že bychom sbírali informace podobným způsobem v našich domácích podmínkách. Je ale velmi pozoruhodné, jaké detailní informace zdravotní pojišťovny ve státě New York vyžadují, že umožnily vytvořit tuto práci. Autoři v diskusi spekulují o možném podhodnocení výsledků vyplývajících ze způsobu sběru dat. Na druhou stranu ale možná snaha účtovat co nejvíce komplikací může ovlivnit referovaný výskyt akutního selhání ledvin. Je proto správné, že autoři rozdělili akutní selhání ledvin na mírné, nevyžadující léčbu eliminačními metodami, a na závažné, vyžadující léčbu dialýzou nebo hemofiltrací. Protože většina anglicky psané literatury neuznává pojem renální insuficience, setkáme se i tady s označením renální selhání i pro stavy, které není třeba léčit eliminačními metodami, kdy postačí konzervativní léčba, nebo dokonce kdy jsou zjištěny laboratorní známky nově vzniklé renální dysfunkce. Tato studie je způsobem sběru informací samozřejmě nedokonalá a nemohla odlišit nemocné, kteří měli např. sérovou koncentraci kreatininu 200 $\mu\text{mol/l}$, od nemocných s neoligurickým selháním ledvin a hodnotou kreatininu 500 $\mu\text{mol/l}$, u nichž nebyla dialýza z různých důvodů indikována.

Z klinického pohledu je velmi důležité zjištění, že každý desátý nemocný po transplantaci srdce vyžaduje léčbu eliminačními metodami a každý třetí má v anamnéze zapsané akutní selhání ledvin. Tato práce popisuje výskyt akutního selhání ledvin v průběhu jednoho roku po transplantaci, respektive při hospitalizaci. Dlouhodobá léčba kalcineurinovými inhibitory vede navíc u významné části nemocných po transplantaci srdce k chronické nefrotoxicitě, která může být u menšiny nemocných i podkladem terminálního selhání ledvin vyžadujícího chronickou dialyzační léčbu, případně i transplantaci ledviny (Vitko, Viklicky, 2004). Akutní selhání ledvin po transplantaci srdce i jater je známým rizikovým faktorem vzniku terminálního selhání ledvin v delším odstupu od transplantace. I když je výskyt akutního selhání ledvin po transplantaci jater a srdce podobný, je výskyt fáze III-V chronických onemocnění ledvin (dle K/DOQI) u nemocných po transplantaci srdce výrazně vyšší. Jedním z vysvětlení tohoto jevu je přítomnost časté povšechné aterosklerózy podílející se na ischemické nefropatii (Senechal et al., 2004).

Velmi zajímavé je rovněž vyčíslení, jak nákladná je léčba nemocných po transplantaci jater, srdce či plic. Cena za transplantaci jater tak například není, při rekordně nízkém kursu dolaru, ve státě New York a v České republice příliš rozdílná. Transplantace srdce již ale výrazně dražší je. Smyslem práce Wyatta a Aronse bylo ukázat, že renální selhání je spojeno s význam-

ným rizikem úmrtí a nárůstem nákladů na zdravotní péči. Je tedy třeba dále identifikovat rizikové faktory a nalézt postupy, jak snížit výskyt akutního selhání ledvin po orgánových transplantacích. Navíc si z této práce můžeme vzít poučení, že se správně vedené statistiky a výkaznictví zdravotních pojišťoven mohou stát podkladem pro přípravu publikace v prestižním časopise.

Literatura

Reddy VG. Prevention of postoperative acute renal failure. J Postgrad Med. 2002;48:64–70.

Vitko S, Viklicky O. Cyclosporine renal dysfunction. Transplant Proc 2004;36(2 Suppl):243S–247S.

Senechal M, Dorent R, du Montcel ST, Ghossou JJ, Pavie A, Petitclerc T, Dubois M, Isnard R, Gandjbakhch I. End-stage renal failure and cardiac mortality after heart transplantation. Clin Transplant 2004;18:1–6.

Proteinurie významnější než angiotensin II v progresi chronických nefropatií?

Benigni A, Corna D, Zoja C, Longaretti L, Gagliardini E, Perico N, Hoffman TM, Remuzzi G. Targeted deletion of angiotensin II type 1A receptor does not protect mice from progressive nephropathy of overload proteinuria. J Am Soc Nephrol 2004;15:2666–2674.

Chronická onemocnění ledvin jsou celosvětovým problémem veřejného zdravotnictví, protože jejich výskyt v poslední dekádě stoupá a jejich léčba je spojena s enormními ekonomickými náklady. Progrese chronických nefropatií do terminálního stadia nezávisí na typu úvodního inzultu a mechanismy podílející se na této progresi jsou podobné u zvířat i u lidí. Nejdůležitější rizikový faktor pro progresi chronických onemocnění ledvin je proteinurie, která odráží zvýšení intraglomerulárních tlaků. Následná reabsorpce proteinu v tubulech přispívá k intersticiálnímu poškození mechanismem zahrnujícím zvýšení exprese genů kódujících vazoaktivní a zánětlivé mediátory. V současnosti je dobře známo, že progresi renálních onemocnění lze kontrolovat pomocí medikamentů blokujících činnost systému renin-angiotensin (RAS). Angiotensin II stimuluje syntézu extracelulární matrix, zánětlivých cytokinů, růstových faktorů, a tak se podílí na tvorbě vaziva. Dosud není jasné, zda je příznivý vliv blokátorů RAS způsoben schopností snižovat množství filtrovaného proteinu, a nebo snižovat produkci zánětlivých mediátorů. Angiotensin II se váže na receptory AT_1 nebo AT_2 . Existují dva typy AT_1 receptorů – AT_{1A} a AT_{1B} , které jsou identické u lidí, primátů i hlodavců. Hlavní izoformou u myši je receptor AT_{1A} . Autoři komentované práce použili ke svým experimentům geneticky upravenou myš, u níž není vůbec přítomen receptor AT_{1A} (tzv. knock out), s cílem studovat mechanismy renoprotekce blokátorů RAS a zjistit, jak se proteinurie a angiotensinu II podílejí na chronickém renálním poškození.

K experimentům byly použity myši kontrolní, které měly receptor ($\text{AT}_{1A}^{+/+}$), a myši, které tento receptor

neměly ($AT_{1A}^{-/-}$). Proteinurie byla navozena tím, že nejdříve byla zvířatům odstraněna jedna ledvina a následně jim byl opakovaně aplikován BSA. Experimenty byly provedeny ve skupinách zvířat s léčbou BSA (+/+, -/-) a bez léčby (+/+, -/-). Experimenty byly buď čtyřtýdenní, nebo jedenáctitýdenní. V dlouhodobém experimentu byla zvířata ještě navíc léčena kalciovým inhibitorem lacidipinen. Na konci experimentu byly ledviny odebrány za účelem histologického vyšetření, imunohistologického průkazu přítomnosti monocytů a makrofágů a přítomnosti endotelinu-1. Pomocí real-time PCR byla následně zjištěna produkce endotelinu-1 v renální tkáni. Koncentrace endotelinu-1 byly stanoveny také v moči.

Autoři zjistili několik významných nálezů. Proteinurie se vyvinula jak u skupin +/+, tak -/-, které dostaly BSA, glomeruloskleróza byla navíc více vyjádřena u +/+ (8 %) než u skupiny -/- (3 %). Zvířata, která neměla proteinurii (bez BSA), neměla ani významnou glomerulosklerózu. Krevní tlak byl nižší u zvířat -/- (léčených i neléčených BSA). Expresie endotelinu-1 (mRNA, peptidu i močových koncentrací) byla významně vyšší u zvířat +/+ léčených BSA oproti skupině neléčených BSA (tedy bez významné proteinurie). V dlouhodobém experimentu měla zvířata bez receptoru $AT_{1A}^{-/-}$ zjevné postižení renální tkáně, ačkoli v menším rozsahu než u skupin s $AT_{1A}^{-/-}$. Zvířata +/+ (s BSA) léčená lacidipinem měla podobný krevní tlak jako -/- a měla i nižší renální hypertrofii. Proteinurie byla také v dlouhodobém experimentu vyšší u zvířat +/+ s BSA než u -/- s BSA.

Výsledky této studie prokázaly, že proteinurie může způsobit renální postižení i bez působení angiotensinu II. Tato studie se tak může stát podkladem vzniku nových účinných renoprotektivních postupů.

KOMENTÁŘ

MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Tato studie, jakkoli se zdá být komplikovaná, představuje poměrně jednoduchý experiment, který využil techniky geneticky modifikovaných organismů. Podmínkou přípravy tzv. knock-out zvířat je detailní znalost sekvence genu, jehož funkci chceme studovat. Pomocí technik genového inženýrství lze nyní již poměrně snadno připravit jedince, jemuž sledovaný gen chybí. Je tak možno sledovat chování zvířat, které daný gen mají (tzv. wild type), a porovnat je s jedinci, kteří se liší jen tím, že uvedený gen nemají. Remuzziho skupina mohla pracovat se zvířaty, kterým chyběl gen pro receptor AT_{1A} , a tak tento receptor pro angiotensin II neexprimovala. Poměrně jednoduše navozená proteinurie pak umožnila zjistit, zda je pro progresi chronických změn nezbytná přítomnost receptoru AT_{1A} . Autoři zjistili, že se strukturální změny (i když v menším rozsahu) vyvinou i u myši s proteinurií, které tento receptor nemají.

Proteinurie je nezávislým rizikovým faktorem pro progresi chronických renálních onemocnění do termi-

nální fáze (Pettersson et al., 1995). Pozorování Remuzziho skupiny je důležité, protože dosud nebylo jasné, zda renoprotektivní účinek blokátorů RAS (inhibitorů ACE a blokátorů receptorů AT_1) spočívá v účinném snížení proteinurie nebo zda je tento účinek mediovaný bloádou funkce angiotensinu II. Výsledky této studie dávají spíše za pravdu první možnosti. Klinické zkušenosti s terapeutickými postupy snižujícími proteinurii jsou založeny především na studiích s blokátory systému RAS (Brenner et al., 2001). Výsledky studie COOPERATE ale ukázaly, že kombinovaná léčba inhibitory ACE a blokátory AT_1 je účinnější než léčba jednotlivými preparáty. Tato studie spekovala o významu bloády angiotensinu II, ale ve světle této komentované studie lze pozorování studie COOPERATE vysvětlit i účinnějším antiproteinurickým účinkem kombinované terapie. V klinické nefrologii jsme dnes svědky trendů používání vyšších než obvyklých dávek inhibitorů ACE i blokátorů receptorů AT_1 pro angiotensin II v monoterapii, které mají za cíl snížit dále proteinurii, i když tyto dávky nemají další antihypertenzivní účinky. Pokud budou výsledky této experimentální studie odbornou veřejností přijaty, lze očekávat hledání dalších renoprotektivních postupů, které budou snižovat proteinurii i bez bloády systému RAS.

Literatura

Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S, for the RENAAL study investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-869.

Pettersson JC, Sharon A, Burkart JM, for the Modification of diet in renal disease (MDRD) study group. Blood pressure control, proteinuria and the progression of renal disease. *Ann Intern Med* 1995;123:754-762.

Klinický obraz akutní tubulointersticiální nefritidy

Clarkson MR, Giblin L, O'Connell FP, O'Kelly P, Walshe JJ, Conlon P, O'Meara Y, Dormon A, Campbell E, Donohoe J. Acute interstitial nephritis: clinical features and response to corticosteroid therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:2778-2783.

Hlavními tématy publikované práce jsou klinický obraz akutní tubulointersticiální nefritidy (ATIN) a odpověď na léčbu kortikosteroidy (KS). ATIN je imunologicky podmíněné onemocnění ledvin, vyznačující se přítomností infiltrátu zánětlivých buněk, které nezhledá k akutnímu selhání ledvin (ASL). Předpokládá se, že v patogenezi ATIN se uplatňuje mechanismus buněčně podmíněného imunitního poškození. Onemocnění je často spojeno s extrarenálními projevy hypersenzitivity, jakými jsou rash, febrilie a eosinofilie. Imunosupresivní léčba spočívá v nasazení vysokých dávek kortikosteroidů (Rossert J, 2001). Cílem autorů bylo zhodnotit klinický obraz a účinnost léčby kortikosteroidy u všech případů biopsicky ověřených případů ATIN v Beaumont Hospital v Dublinu. **Metody:** Byla provedena retrospektivní analýza všech