

rušení terapie (nejčastěji leukopenie), neprokázala však příznivý vliv žádné imunosupresivní léčby na celkovou či renální mortalitu.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Komentovaná metaanalýza ukazuje, jak obtížné je na základě dostupných dokladů doporučit u pacientů s idiopatickou membranózní nefropatií optimální terapeutický postup. Jedním z hlavních důvodů je nedostatek dostatečně rozsáhlých randomizovaných kontrolovaných studií s dobře definovaným souborem pacientů s vysokým rizikem progresu do renální insuficience, s dostatečnou dobou sledování a „tvrdými“ primárními sledovanými parametry (celková a renální mortalita). Kompletní nebo parciální remise nemohou být považovány za vhodné primární sledované parametry, protože remise má často u pacientů omezené trvání a v dalším průběhu může dojít k relapsu nefrotického syndromu. Přínosem současné metaanalýzy ve srovnání se staršími metaanalýzami (např. Hogan et al., 1995) je podstatné zvýšení počtu sledovaných pacientů (cca z 500 na 1 025).

Dostupné informace ze tří poměrně rozsáhlých studií (zahrnujících dohromady 333 pacientů) nesvědčí pro příznivý efekt monoterapie kortikosteroidy. Naproti tomu možný příznivý vliv azathioprinu nelze na základě jedné malé negativní studie (s devíti pacienty) vyloučit.

Alkylační cytostatika zvyšují u idiopatické membranózní nefropatie pravděpodobnost vývoje remise. Cyklofosfamid se zdá být spojen s nižším rizikem leukopenie než chlorambucil. Tato pozorování však nelze pokládat za doklad příznivého vlivu alkylačních cytostatik na dlouhodobou prognózu nemocných. V tomto směru máme zatím k dispozici jen desetileté sledování pacientů primárně léčených chlorambucilem či placebem (Ponticelli et al., 1995). Přežití bez potřeby dialýzy bylo u pacientů léčených v úvodu chlorambucilem a metylprednisolonem 92 %, u pacientů léčených jen „symptomaticky“ pouze 60 %. Pacienti léčení v úvodu imunosupresí nejenže vyvinuli remisi nefrotického syndromu častěji než pacienti na symptomatické léčbě (88 % vs. 47 %), ale imunosupresivní léčení pacienti byli v remisi také významně větší část desetiletého období (58 % vs. 22 %). Po zahrnutí této studie do metaanalýzy pozorovali autoři metaanalýzy u pacientů léčených imunosupresivou tendenci ke snížení renální mortality.

Efekt alkylačních cytostatik na celkovou a renální mortalitu nebyl pravděpodobně prokázán zejména pro nedostatečný počet dlouhodobě sledovaných pacientů, problémy s randomizací (pacienti randomizovaní k alkylačním cytostatikům měli vstupně vyšší proteinurii), vzhledem k malému počtu pacientů nebylo možno posoudit vliv různých režimů alkylačních cytostatik a nebylo také možno posoudit vliv kontroly hypertenze, podávání inhibitorů ACE, či antagonistů angio-

tensinu nebo statinů (Glasscock, 2004). Naléhavě potřebné jsou nové studie s alkylačními cytostatiky s „tvrdými“ primárními sledovanými parametry.

Autoři současné metaanalýzy nepokládají důkazy o příznivém vlivu cyklosporinu ve srovnání s placebem (Cattran et al., 2001) a alkylačními cytostatiky na vývoj (převážně parciální) remise nefrotického syndromu a zpomalení progresu renální insuficience za dostatečné. Celkový počet pacientů sledovaných ve třech randomizovaných studiích s cyklosporinem byl jen 104. Další studie s cyklosporinem s výše uvedenými „tvrdými“ cílovými parametry jsou jistě potřebné. Prokázaný antiproteinurický a možný renoprotektivní účinek jsou ale dostatečným důvodem, aby byl cyklosporin zejména u pacientů s přetrvávající velkou proteinurií a vysokým rizikem progresu do renální insuficience dále využíván, alespoň do té doby, než budeme mít k dispozici jasné doklady pro vyšší účinnost jiných terapeutických postupů.

Patogeneze idiopatické membranózní nefropatie není dosud plně objasněna a etiologie tohoto onemocnění zůstává zcela nejasná. Můžeme jen doufat, že pokrok v této oblasti spolu s novými randomizovanými kontrolovanými studiemi s léky tradičními (alkylační cytostatika, cyklosporin) i novými (mykofenolát mofetil, rituximab aj.) nám umožní optimální terapii idiopatické membranózní nefropatie lépe definovat.

Komentovaná metaanalýza ukazuje tedy především nutnost organizace dalších a lépe navržených randomizovaných kontrolovaných studií s tradičními i novějšími léky. Lepší poznání etiopatogeneze idiopatické membranózní nefropatie by mohlo umožnit zavedení specifických a méně toxických způsobů léčby, než je současná léčba alkylačními cytostatiky a cyklosporinem.

Literatura

Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, et al. Cyclosporine in patients with steroid-resistant membranous nephropathy: a randomized trial. *Kidney Int* 2001;59:1484–1490.

Glasscock RJ. The treatment of idiopathic membranous nephropathy: a dilemma or a conundrum? *Am J Kidney Dis* 2004;44:562–566.

Hogan SL, Muller KE, Jennette JC, et al. A review of therapeutic studies of idiopathic membranous glomerulopathy. *Am J Kidney Dis* 1995;25:862–875.

Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, et al. A 10-year follow-up of a randomized study with methylprednisolone and chlorambucil in membranous nephropathy. *Kidney Int* 1995;48:1600–1604.

Ovlivňuje podávání vysokých dávek furosemidu průběh akutního selhání ledvin?

Cantarovich F, Rangoonwala B, Lorenz H, et al. High-dose furosemide for established ARF: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Am J Kidney Dis* 2004;44:402–409.

V minulosti byla navržena řada opatření, která by (alespoň teoreticky) měla zabránit vývoji akutního selhání ledvin (akutní renální insuficience), nebo

zrychlit reparaci renální funkce a zvýšit pravděpodobnost obnovy renální funkce a přežití u pacientů s již rozvinutým akutním selháním ledvin. Ani nízké dávky dopaminu, ani vysoké dávky furosemidu (Lassnigg et al., 2000) nemají na rozvoj akutního selhání ledvin příznivý efekt, u pacientů s akutní renální insuficiencí vyvolanou podáním radiokontrastních látek může mít dokonce podávání furosemidu nepříznivý vliv (Weinstein et al., 1992). U pacientů s již rozvinutým akutním selháním ledvin nebyl prokázán příznivý efekt ani anaritidu (atriálního natriuretického peptidu) ani furosemidu (Lameire et al., 2002). Negativní výsledky šesti kontrolovaných (z toho pěti prospektivních) studií s podáváním furosemidu ale mohly být způsobeny malým počtem sledovaných pacientů a různým způsobem podávání a různými dávkami diuretik.

Do komentované prospektivní, randomizované, dvojité slepé, multicentrické studie (již se zúčastnilo 23 francouzských jednotek intenzivní péče nebo nefrologických oddělení) bylo zařazeno 338 pacientů s akutním selháním ledvin vyžadujícím dialyzační léčbu (definováno jako urea > 20 mmol/l, oligoanurie trvající déle než 48 hodin, nebo známky uremického syndromu). Nejčastějšími příčinami akutního selhání ledvin (u některých pacientů byla zjištěna více než jedna příčina) byly sepsa (38 %), šok jakékoli etiologie (47 %) a chirurgický výkon (21 %).

Do studie nebyli zařazeni pacienti s preexistujícím pokročilým chronickým selháním ledvin (definováno jako koncentrace kreatininu v séru > 150 μmol/l), dehydratací a prerenální azotémií (koncentrace sodíku v moči < 20 mmol/l, příznivá odpověď diurézy na podání tekutin), obstrukční uropatií, glomerulonefritidou (proteinurií a/nebo hematurií), maligním onemocněním, poruchou sluchu a těhotenstvím.

Všichni zařazení pacienti obdrželi v den 0 čtyřhodinovou infuzi furosemidu v dávce 15 mg/kg. Pacienti byli stratifikováni dle závažnosti stavu (Simplified Acute Physiology Score < 15 nebo > 15) do dvou skupin. V den 1 byli pacienti při dalším vzestupu sérového kreatininu randomizováni k podání buď furosemidu 25 mg/kg/den i.v. (maximálně 2 g/den), nebo placebo. U části pacientů bylo zahájení dialyzační léčby odloženo o 48 hodin. U osmi z těchto pacientů (dvou léčených furosemidem, šesti léčených placebem) došlo během dvou dnů ke známkám spontánního zlepšení renální funkce a tito pacienti byli z dalšího hodnocení vyřazeni. Ostatní pacienti byli buď ode dne 1 nebo ode dne 3 dialyzováni různým způsobem v závislosti na lokálních preferencích (kontinuální hemofiltrace nebo hemodiafiltrace, denní nebo obdenní hemodialýza). Faktor nestejně metody, času a „dávky“ dialyzační léčby byl vzat při hodnocení v úvahu.

Poté, co se renální funkce začala zlepšovat (trvalý pokles sérové koncentrace kreatininu při kontinuální metodě, pokles kreatininu před začátkem následující dialýzy ve srovnání s předchozí dialýzou), byla dialyzační léčba ukončena a pacienti byli dále sledováni. V postdialyzační fázi byla dávka podávaného furose-

midu postupně snižována (15 mg/kg, 10 mg/kg a 5 mg/kg po tři po sobě následující dny).

Primárním sledovaným parametrem bylo přežití na konci prvního měsíce dialyzační léčby u pacientů, u nichž nedocházelo k zlepšení renální funkce, nebo přežití sedm dní po skončení dialyzační léčby u pacientů, u nichž se renální funkce začala zlepšovat. Sekundárními sledovanými parametry byly počet intermitentních dialýz nebo počet dnů kontinuální dialýzy, terciárními sledovanými parametry byly počet dnů na dialyzační terapii, čas do dosažení koncentrace kreatininu < 200 μmol/l, čas do dosažení diurézy > 2 litry za den po dva dny za sebou a tolerance léčby.

Z 330 hodnocených pacientů bylo 166 pacientů léčeno furosemidem a 164 užívalo placebo. Mezi pacienty léčenými furosemidem a placebem nebyly významné rozdíly ve věku, pohlaví a závažnosti onemocnění, potřebě umělé plicní ventilace, či druhu dialyzační léčby. V době randomizace měli pacienti randomizovaní k furosemidu ve srovnání s pacienty randomizovanými k placebo vyšší sérovou koncentraci kreatininu i urey, tento rozdíl ale již nebyl významný při zahájení dialyzační léčby. Mezi pacienty randomizovanými k furosemidu bylo významně více diabetiků. Mezi pacienty léčenými furosemidem a pacienty na placebo nebyl rozdíl v mortalitě (59 úmrtí ve skupině léčené furosemidem, 50 ve skupině s placebem), pravděpodobnosti obnovy renální funkce (renální funkci obnovilo 82 pacientů léčených furosemidem a 87 pacientů na placebo), délce dialyzační léčby, času do dosažení sérové koncentrace kreatininu < 200 μmol/l bez potřeby dialýzy (19,7 dne vs. 21,4 dne); pacienti léčení furosemidem potřebovali významně kratší dobu k dosažení diurézy > 2 l/den (5,7 vs 7,8 dne; p = 0,004). U pacientů, kteří obnovili renální funkci, byla diuréza během prvních tří postdialyzačních dnů významně vyšší než u pacientů léčených placebem (11,5 vs 6,7 l/3 dny, p < 0,001). Týden po skončení dialyzační léčby měli pacienti léčení furosemidem vyšší ureu (13,0 vs. 9,2 mmol/l, p < 0,001) a statisticky nevýznamný trend k vyšší sérové koncentraci kreatininu (191 vs. 167 μmol/l, p = 0,056).

Ani tato rozsáhlá randomizovaná studie tedy neprokázala u akutního selhání ledvin příznivý vliv furosemidu na přežití pacientů a pravděpodobnost obnovy renální funkce. Pacienti léčení furosemidem, kteří obnovili renální funkci, měli vyšší diurézu, ale za cenu mírné prerenální azotémie.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Existují teoretické předpoklady pro možný renoprotektivní účinek furosemidu u akutního selhání ledvin. Inhibicí tubulární reabsorpce sodíku snižuje furosemid výrazně spotřebu energie (ATP) v medulární části vzestupného raménka Henleovy kličky, což by mohlo být při předpokládané hypoxii tohoto segmentu výhodné. Furosemid snižuje také účinnost tubuloglo-

merulární zpětné vazby, což by mohlo u akutního selhání ledvin zmírnit pokles glomerulární filtrace. Furosemidem indukovaný zvýšený průtok tekutiny tubuly by také mohl usnadnit odpavení v tubulech se tvořících válců, a tak zmírnit vznikající obstrukci tubulů. Vliv furosemidu na vývoj experimentálního akutního selhání ledvin byl ale v různých studiích závislý na druhu experimentálního zvířete, použitém modelu akutního selhání ledvin a na současném podávání dalších látek (např. dopaminu či manitolu), a nebyl zdaleka jednoznačný.

Dosavadní malé klinické studie nedospěly obledně možné renoprotektivity furosemidu u akutního selhání ledvin k jednoznačným výsledkům. Zatímco jedna studie (Shilliday et al., 1997) naznačila možnost, že non-oligurictí pacienti léčení furosemidem mohou mít nižší mortalitu, v retrospektivní analýze pacientů s akutním selháním ledvin byla léčba diuretiky spojena se snížením přežitím (Mehta et al., 2002), pravděpodobně alespoň částečně proto, že z hodnocení nebyli vyloučeni pacienti s prerenální azotémií.

V komentované studii byla podávána s velmi dobrou tolerancí jednou denně intravenózní infuzí velmi vysoká dávka furosemidu (25 mg/kg), přesto nebyla ani mortalita, ani pravděpodobnost obnovy renální funkce významně ovlivněna. U pacientů, kteří obnovili renální funkci, bylo sice dosaženo větší diurézy, ale za cenu mírné prerenální azotémie. Tento efekt nemá pravděpodobně pro pacienty žádný praktický význam. Autoři komentované studie připouštějí, že event. mírný příznivý efekt furosemidu mohl být přehlédnut vzhledem k tomu, že ve skupině randomizované k furosemidu bylo více diabetiků, pacienti měli v době randomizace vyšší koncentraci kreatininu v séru. Testovací dávka furosemidu mohla mít určitý příznivý efekt i u pacientů randomizovaných k placebo a prerenální azotémie byla v diuretické (podialyzační) fázi pravděpodobně navozena příliš pomalým vysazováním furosemidu.

Komentovaná studie tedy poměrně jednoznačně vyloučila příznivý efekt podávání vysokých dávek furosemidu u rozvinutého akutního selhání ledvin. Je tedy zřejmé, že dialyzovaným pacientům s akutním selháním ledvin nemá smysl furosemid podávat. U pacientů, u nichž se obnovuje renální funkce a rozvíjí se polyurie, může být podávání furosemidu dokonce nevhodné. Zvyšuje riziko prerenální azotémie, ztráty tekutin navozené furosemidem mohou být v této fázi akutního selhání ledvin velmi obtížné hraditelné.

Pomalejší vzestup sérového kreatininu v době od randomizace do zahájení dialyzační léčby u pacientů léčených furosemidem naznačuje, že by léčba furosemidem mohla mít větší význam v časně fázi akutního selhání ledvin vyžadujícího dialyzační léčbu. Pro tuto spekulaci však nemáme dostatečné důkazy, a pokud nebude příznivý efekt podávání furosemidu u pacientů s rozvíjející se akutní renální insuficiencí

doložen kontrolovanou studií dostatečného rozsahu, nelze jej ani v této indikaci doporučit.

Literatura

- Lameire N, Vanholder R, Van Biesen W. Loop diuretics for patients with acute renal failure. Helpful or harmful? JAMA 2002;288:2599–2601.
- Lassnigg A, Donner E, Grubhofer G, et al. Lack of renoprotective effects of dopamine and furosemide during cardiac surgery. J Am Soc Nephrol 2000;11:97–104.
- Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, et al. Diuretics, mortality, and nonrecovery of renal function in acute renal failure. JAMA 2002;288:2547–2553.
- Shilliday IR, Quinn KJ, Allison ME. Loop diuretics in the management of acute renal failure: a prospective, double-blind, placebo-controlled, randomized study. Nephrol Dial Transplant 1997;12:2592–2596.
- Weinstein JM, Heyman SN, Brezis M. Potential deleterious effect of furosemide in radiocontrast nephropathy. Nephron 1992;62:413–415.

Stenóza cévního přístupu pro hemodialýzu

Dember LM, Holmberg EF, Kaufman JS. Randomized controlled trial of prophylactic repair of hemodialysis arteriovenous graft stenosis. Kidney Int 2004;66:390–398.

Cévní přístup je stále velmi aktuálním tématem v oblasti hemodialyzační literatury i klinické praxe, neboť bez dostatečného průtoku krve mimotělním okruhem nelze účinně hemodialyzovat. National Kidney Foundation (NKF) zařadila zpracování doporučených postupů pro cévní přístup pro hemodialýzu na jedno z prvních míst své aktivity v rámci DOQI. První verze byla publikována v roce 1997, v roce 2000 byla aktualizována. Cílem těchto doporučených postupů je zkvalitnit výběr metody pro cévní přístup, standardizovat sledování funkce a prodloužit životnost.

Doporučení NKF jsou však ze třetiny založena na názoru („opinion“), nikoli na důkazu („evidence“). Proto je publikování zkušeností i cílených studií z oblasti monitorování funkce cévních přístupů mimořádně důležité.

Práce Dembera a spolupracovníků z bostonské lékařské univerzity přináší výsledky prospektivní studie vlivu včasné detekce a korekce stenózy umělohmotných dialyzačních zkratů na dobu jejich životnosti.

Pro zjištění asymptomatické stenózy cévního přístupu byla použita metoda korigovaného statického venózního tlaku. Tato metoda nepotřebuje žádné specifické technické vybavení, jejím principem je zjištění tlaku ve venózním snímači po napojení mimotělního okruhu. Podstatou korekce je zohlednění systolického krevního tlaku a vertikální vzdálenosti mezi místem odečtu hodnoty tlaku (= venózní snímač) a místem, kde je tlak zjišťován (= končetina s cévní protézou). Tuto metodu autoři použili i ve svých předchozích studiích a ověřili, že je pro detekci stenózy zkratu dobře citlivá (Dember 2002).

Do studie bylo zařazeno 64 osob s již zvýšenou hodnotou statického žilního tlaku. Statický žilní tlak