

dosažení remise u 88 % pacientů s perzistující aktivitou, a to při současném významném snížení dávky podávaného prednisolonu. Toboto efektu bylo velmi pravděpodobně dosaženo při neměnicích se nebo snižujících se dávkách dalších léků právě infliximabem. Hodnocení přínosu infliximabu u pacientů s první manifestací či relapsem onemocnění, kde byl přidán ke standardní indukční léčbě je problematické, i když průměrná doba potřebná k navození remise (6 týdnů) byla mírně kratší, než je tomu při standardní léčbě kortikosteroidy a cyklofosfamidem, a léčba infliximabem umožnila rychlejší redukci prednisolonu, takže kumulativní dávka prednisolonu byla asi o 40 % nižší než u pacientů léčených standardní indukční léčbou (Jayne et al., 2003). Dvacet procent nemocných s perzistující aktivitou, u nichž bylo léčbou infliximabem dosaženo remise, relabovalo přes pokračující léčbu infliximabem (šlo zejména o c-ANCA-pozitivní pacienty s postižením ORL oblasti). Komentovaná studie neumožňuje posoudit, zda tomu tak bylo v důsledku aktivace jiných prozánětlivých cytokinů nebo nedostatečné inhibice TNF α v důsledku např. příliš dlouhých intervalů mezi podávanými dávkami infliximabu nebo nedostatečné dávky infliximabu.

Závažné infekční komplikace vyžadující hospitalizaci se vyskytly při léčbě infliximabem u 21 % pacientů s ANCA-pozitivní vaskulitidou, což je podobné jako při léčbě pacientů s vaskulitidou jen kortikosteroidy a cyklofosfamidem, ale více než při léčbě revmatoidní artritidy infliximabem a nízkou dávkou metotrexátu. Pacienti s vaskulitidou léčení infliximabem v komentované studii měli jistě vysoké riziko infekce jak v důsledku předchozí imunosupresivní léčby, tak v důsledku současné léčby dalšími imunosupresivy.

Bylo by jistě velmi zajímavé srovnat u aktivní vaskulitidy účinnost i bezpečnost terapie infliximabem s malou dávkou metotrexátu (režimu používaného u revmatoidní artritidy) se standardní léčbou kortikosteroidy a cyklofosfamidem. Pokud by byla účinnost infliximabu bez cyklofosfamidu (nebo alespoň s nižší kumulativní dávkou cyklofosfamidu) podobná jako účinnost standardní léčby cyklofosfamidem, mohl by se infliximab stát pro indukční terapii ANCA-pozitivní vaskulitidy lékem volby. Infliximab může být jistě také užitečnou alternativou u pacientů refrakterních na léčbu cyklofosfamidem. Pro udržovací léčbu bude nezbytné definovat optimální režim podávání infliximabu. Infliximab není plně humanizovaná protilátka a vyžaduje současnou léčbu alespoň nízkou dávkou standardního imunosupresiva, které blokuje tvorbu protilátek proti infliximabu. Do léčby revmatoidní artritidy byla nedávno zavedena plně humanizovaná anti-TNF protilátka (adalimumab). Tato protilátka zatím u vaskulitidy použita nebyla. Výsledky probíhající americké studie s léčbou Wegenerovy granulomatózy solubilním receptorem TNF α etanerceptem by mohly naznačit, zda je u vaskulitidy účinnost infliximabu a etanerceptu srovnatelná. U Crohnovy

choroby je zřejmě etanercept méně účinný než infliximab. Dosavadní limitované informace naznačují vysoké riziko relapsů u pacientů s Wegenerovou granulomatózou léčených etanerceptem (Stone et al., 2001).

Literatura

Bartolucci P, Ramanoelina J, Cohen P, et al. Efficacy of the anti-TNF α antibody infliximab against refractory systemic vasculitides: an open pilot study on 10 patients. *Rheumatology* 2002;41:1126–1132.

Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 2003;349:36–44.

Stone JH, Uhlfelder ML, Hellmann DB, et al. Etanercept combined with conventional treatment in Wegeners granulomatosis: a six-month open-label trial to evaluate safety. *Arthritis Rheum* 2001;44:1149–1154.

Tesař V, Mašek Z, Rychlík I, et al. Cytokines and adhesion molecules in renal vasculitis and lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:1662–1667.

Má hypolipidemická léčba u pacientů s chronickým onemocněním ledvin stejný vliv na kardiovaskulární morbiditu jako u pacientů s ischemickou chorobou srdeční?

Fabti R, Isbel N, Short L, et al. The effect of long-term aggressive lipid lowering on ischemic and atherosclerotic burden in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2004;350:971–980.

Pacienti s chronickým onemocněním ledvin mají zvýšenou kardiovaskulární mortalitu již při poklesu kalkulované glomerulární filtrace pod 1 ml/s. Kardiovaskulární riziko zřejmě dále roste s progresí chronické renální insuficience, dialyzovaní nemocní mají kardiovaskulární mortalitu ve srovnání s osobami srovnatelného věku zhruba desetkrát vyšší.

Australští autoři léčili skupinu pacientů s chronickým onemocněním ledvin a věkově srovnatelnou skupinu pacientů s chronickou ischemickou chorobou srdeční a normální renální funkcí atorvastatinem dva roky a sledovali v obou skupinách změny lipidového profilu, tloušťky intimy a medie karotid a dobutaminové echokardiografie se snahou určit rizikové faktory progresu tloušťky intimy a medie. Do skupiny nemocných s chronickým onemocněním ledvin (38 pacientů středního věku 63 ± 13 let) byli zařazeni pacienti s alespoň šestiměsíčním trváním výrazně snížené renální funkce (kalkulovaná glomerulární filtrace nižší než 0,5 ml/s/1,73 m² nebo dialyzační léčba – 12 pacientů hemodialyzovaných, 9 pacientů na peritoneální dialýze, 17 pacientů v predialýze) ve věkovém rozmezí 18–80 let. Kontrolní skupinu (32 pacientů srovnatelného věku) tvořili nemocní s chronickou ischemickou chorobou srdeční s kalkulovanou glomerulární filtrací vyšší než 1,5 ml/s/1,73 m². Pacienti s ischemickou chorobou srdeční měli alespoň 50% stenózu koronární tepny na

koronarografii (27 pacientů) nebo klasické příznaky anginy pectoris s pozitivní dobutaminovou echokardiografií (5 pacientů) a nebyli z různých důvodů indikováni k revaskularizaci. Všichni pacienti byli léčeni atorvastatinem ve vstupní dávce 20 mg denně, která se postupně zvyšovala až na 80 mg denně se snahou dosáhnout cílové koncentrace LDL cholesterolu nižší než 2,0 mmol/l.

Vstupní koncentrace celkového cholesterolu byly u pacientů s ischemickou chorobou srdeční statisticky významně vyšší než u pacientů s chronickým onemocněním ledvin, sérové koncentrace triglyceridů byly naopak statisticky významně vyšší u pacientů s chronickým onemocněním ledvin, sérový LDL cholesterol se mezi oběma skupinami statisticky významně nelišil. Po dvou letech dosáhlo cílového sérového LDL cholesterolu nižšího než 2,0 mmol/l 51 % pacientů s chronickým onemocněním ledvin a 68 % pacientů s chronickou ischemickou chorobou srdeční. Přestože se dosažený LDL cholesterol mezi oběma skupinami pacientů významně nelišil, ke snížení tloušťky intimy a medie došlo pouze u pacientů s ischemickou chorobou srdeční, ale nikoli u nemocných s chronickým onemocněním ledvin. Hlavními prediktory maximální tloušťky intimy a medie byly onemocnění ledvin, kouření, vstupní LDL cholesterol a VLDL cholesterol a užívání kalciových antagonistů. V mnohorozměrové analýze zůstaly nezávislémi prognostickými faktory jen onemocnění ledvin a vstupní LDL a VLDL cholesterol. K poklesu počtu ischemických segmentů při dobutaminové echokardiografii došlo také jen u pacientů s ischemickou chorobou srdeční, ale nikoli u nemocných s chronickým onemocněním ledvin. Celková změna v počtu ischemických segmentů při dobutaminové echokardiografii korelovala se sonograficky změřenou změnou v tloušťce intimy a medie.

U pacientů s chronickým onemocněním ledvin, kteří jsou léčeni agresivní hypolipidemickou léčbou, tedy nedochází při srovnatelné redukci sérové koncentrace cholesterolu ke srovnatelné regresi aterosklerózy jako u pacientů s chronickou ischemickou chorobou srdeční.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Je známo, že dialyzovaní pacienti, u nichž byla provedena perkutánní koronární angioplastika (bez stentu nebo se stentem) či aortokoronární bypass, mají horší prognózu než pacienti s normální renální funkcí (Herzog et al., 2002). Důvodem může být např. odlišná charakteristika cévních změn, kde u dialyzovaných pacientů jsou ve srovnání s nemocnými s normální renální funkcí podstatně častěji zastoupeny pokročilejší aterosklerotické změny, podstatně vyšší je zejména zastoupení kalcifikovaných aterosklerotických lézí (kromě kalcifikací cévní medie).

Statiny jsou zatím u pacientů s chronickým onemocněním ledvin používány méně často než v běžné populaci, i když jejich používání stoupá. Retrospektivní studie ukázala, že dialyzovaní pacienti léčení statiny mají nižší kardiovaskulární mortalitu než pacienti statiny neléčení (Seliger et al., 2002). V současné době probíhá několik velkých prospektivních studií, které by měly ukázat, zda léčba statiny u dialyzovaných pacientů s chronickým selháním ledvin a/nebo u pacientů s chronickou renální insuficiencí opravdu snižuje kardiovaskulární mortalitu (Wanner et al., 1999). Na základě vysokého kardiovaskulárního rizika navrhuji nedávno publikovaná doporučení K/DOQI (2003) léčbu statiny u pacientů s chronickým selháním ledvin a koncentrací LDL cholesterolu vyšší než 2,6 mmol/l, a rovněž u pacientů s LDL cholesterolem nižším než 2,6 mmol/l, pokud mají sérové koncentrace triglyceridů vyšší než 2,2 mmol/l a non-HDL cholesterol vyšší než 3,36 mmol/l.

Komentovaná studie ukazuje, že výsledky takového agresivní hypolipidemické léčby nemusejí být u pacientů s chronickým selháním ledvin stejně dobré jako u nemocných s normální renální funkcí. Řada studií prokázala u pacientů s ischemickou chorobou srdeční nebo u pacientů s hypercholesterolemií bez klinických známek ischemické choroby srdeční regresi nebo zpomalení progresu sonograficky měřené tloušťky intimy a medie karotid (např. Mercuri et al., 1996). Chronické selhání ledvin je rizikovým faktorem ztlusnění intimy a medie karotid (Shoji et al., 2002), dialyzovaní pacienti s největší tloušťkou intimy a medie mají nejvyšší kardiovaskulární mortalitu (Nishizawa et al., 2003).

Efekt statinů na tloušťku intimy a medie karotid by jistě měl být testován na větším souboru nemocných, event. by měl být srovnán s efektem léčby zaměřené i na další rizikové parametry (např. poruchy kalcium-fosfátového metabolismu). Komentovaná studie potvrzuje, že rozdíly v patogenezi, prognóze a odpovědi na léčbu mezi kardiovaskulárním onemocněním u lidí s normální renální funkcí a pacientů s chronickým selháním ledvin jsou tak podstatné, že poznatky získané u normální populace nelze automaticky na pacienty se selháním ledvin převádět. Prospektivní studie dostatečného rozsahu studující vliv různých terapeutických intervencí na kardiovaskulární prognózu pacientů u pacientů s chronickým selháním ledvin jsou proto pro definování doporučených postupů naléhavě potřebné.

Literatura

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.

K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Managing Dyslipidemias in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2003;41(Suppl 3):S1–S91.

Mercuri M, Bond MG, Sirtori CR, et al. Pravastatin reduces carotid intima-media thickness progression in an asymptomatic hypercholesterolemic

Mediterranean population: The Carotid Atherosclerosis Italian Ultrasound Study. *Am J Med* 1996;101:627–634.

Nishizawa Y, Shoji T, Maekawa K, et al. Intima-media thickness of carotid artery predicts cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003;41(Suppl 1):S76–S79.

Seliger SL, Weiss NS, Gillen DL, et al. HMG-CoA reductase inhibitors are associated with reduced mortality in ESRD patients. *Kidney Int* 2002;61:297–304.

Shoji T, Emoto M, Tabata T, et al. Advanced atherosclerosis in predialysis patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 2002;61:2187–2192.

Wanner C, Krane V, Ruf G, et al. Rationale and design of a trial improving outcome of type 2 diabetics on hemodialysis. *Kidney Int* 1999;56(Suppl 71):S-222–S-226.

Hyperparathyreóza jako jedna z příčin rezistence na erythropoetin: patogenetické mechanismy a jejich klinický význam

Brancaccio D, Cozzolino M, Gallieni M. Hyperparathyroidism and anemia in uremic subjects. A combined therapeutic approach. J Am Soc Nephrol 2004;15:S21–S24

Odpověď na rHuEPO, tj. stupeň úpravy červeného krevního obrazu, je u jednotlivých pacientů značně variabilní. S účinkem erythropoetinu totiž interferuje aditivně či protikladně celá řada dalších mechanismů. K těm, které se uplatňují při rezistenci na erythropoetin, je řazena i sekundární hyperparathyreóza. Vztah mezi erythropoetinem a parathormonem, resp. hyperparathyreózou u dialyzovaných pacientů, je předmětem přehledné analýzy předkládané autorem. Cíleně se pak zaměřuje na souvislost mezi léčbou hyperparathyreózy a anémie.

Autor připomíná definici „neadekvátní odpovědi“ na léčbu erythropoetinem, publikovanou v roce 1997 v DOQI: není-li dosažen cílové koncentrace Hb během 4–6 týdnů při dávkách 300 U/kg týdně s.c. (při současných dostatečných zásobách železa v organismu) (NKF-DOQI, 1997). Uvádí též tabulku s přehledem faktorů dosud rozpoznaných v rezistenci na erythropoetin (deficit železa, zánět, infekce, malignita, aluminiová akumulace, sekundární hyperparathyreóza, malnutrice, urémie, krevní ztráty, dysfunkce kostní dřeně, deficit vitamínu B₁₂, deficit kyseliny listové, chemoterapeutika a imunosupresiva).

Vztah mezi hyperparathyreózou a anémií, resp. erythropoezou, je komplikovaný a v řadě aspektů zůstává stále kontroverzní. Mechanismus či mechanismy, jimiž by parathormon mohl snižovat krvetvorbu, resp. působit rezistenci na rekombinantní erythropoetin, nejsou přesně objasněny a autor předkládá publikovaná potvrzení, či naopak vyvrácení jednotlivých možností.

Teoreticky může negativní efekt PTH na erythropoezu být přímý a nepřímý. K mechanismům přímé toxicity přiřazuje autor následující tři možnosti: inhibice syntézy endogenního erythropoetinu, inhibiční vliv na progenitory erythropoezy v kostní dřeni a zkrácení pře-

žívání erytrocytů. Nepřímá toxicita PTH je zprostředkována úbytkem funkční kostní dřene při fibrotizaci při hyperparathyreóze.

První z možných tří přímých mechanismů ilustruje např. Washio (1992). U 10 chronicky hemodialyzovaných pacientů byl po parathyreoidektomii pozorován výrazný nárůst hodnoty endogenního erythropoetinu v časném pooperačním období (zvýšení z průměrné hodnoty 48 mU/ml na 103 mU/ml za 6 hodin a na 163 mU/ml za 12 hodin po operaci). Souběžně však významně klesla hodnota ionizovaného kalcia. Protože hodnota EPO nestoupla v případech neúplné parathyreoidektomie, je zvažován i též možný vliv hypokalcémie.

Druhý ze zmiňovaných přímých mechanismů, tj. inhibice progenitorových buněk, je dle literatury poměrně rozporná. Autor uvádí jak práce podporující tuto hypotézu, tak i nálezy, které v experimentu takovouto přímý inhibiční vliv erythropoetinu neprokázaly.

Třetí možný přímý mechanismus není blíže diskutován, jen je zmíněno, že PTH zvyšuje osmotickou fragilitu erytrocytů.

Poměrně jednoznačně však vyznívá mechanismus nepřímé interference PTH a erythropoezy: Rozsah fibrotizace kostní dřene zvyšuje spotřebu erythropoetinu (Rao 1993) a dle mínění autora je fibrotizace kostní dřene hlavním mechanismem, jímž parathormon, resp. sekundární hyperparathyreóza působí rezistenci na erythropoetin.

V dalším textu jsou zmiňovány klinické studie zabývající se vztahem PTH, anémie a odpovědi na léčbu lidským rekombinantním erythropoetinem. I v klinických studiích je skutečná role hyperparathyreózy v dopadu na erythropoezu poměrně rozporuplná, nicméně opakovaně doložená. Jsou uvedeny ilustrativní kasuistiky, např. zvýšení hematokritu na 30–40 % během několika týdnů po parathyreoidektomii, při současném poklesu dávek erythropoetinu o polovinu (před parathyreoidektomií byla hodnota hematokritu 25 %, a to přes týdenní dávky erythropoetinu 240 U/kg).

Následující text je věnován rozvaze o možném vlivu aktivního vitamínu D. Teoreticky by měla konzervativní terapie hyperparathyreózy mít na anémii podobný pozitivní vliv jako chirurgická parathyreoidektomie, v tomto aspektu jsou rozebrány čtyři dosud publikované studie, které přínos aktivního vitamínu D potvrdily (například práce španělských autorů – Goicoechea 1998, viz komentář). Možným vysvětlením je zmírnění fibrotizace kostní dřene, ale nelze ani vyloučit přímý vliv kalcitriolu na erythropoezu a v tomto ohledu jsou zapotřebí další studie.

V závěru autor připomíná, že jakýkoli progredující vzestup znamená vzestup spotřeby erythropoetinu a riziko rezistence na EPO. Proto včasná a účinná prevence a terapie poruchy fosfokalciového metabolismu je součástí optimalizace terapie rekombinantním lidským erythropoetinem.