

Jednou z důležitých oblastí, v nichž může funkční genomika a proteomika přinést zásadní informace, je studium vlivu proteinů (zejména, ale nikoli výhradně albuminu) na buňky proximálního tubulu. Nové informace mohou zcela zásadně změnit náš současný přístup k ovlivnění progresu chronické renální insuficience. Jestliže v současné době usilujeme primárně o redukci proteinurie, v budoucnu bychom mohli usilovat primárně o ovlivnění mechanismů, jimiž proteinurie aktivuje tubulární buňky a stimuluje intersticiální fibrózu.

I když mezi proteiny podílejícími se na patologické proteinurii byla z hlediska jejich působení na buňky proximálního tubulu největší pozornost věnována albuminu, je možné, že albumin není hlavním mediátorem zprostředkujícím aktivaci tubulárních buněk indukovanou proteinurií. Albumin může být kromě přímého působení na tubulární buňky také jen nosičem zánětlivých mediátorů (např. některých mastných kyselin). Prozáánětlivý účinek mohou mít také jiné močové proteiny, například transferin, štěpy komplementu či některé růstové faktory (Eddy, 2004). Je také nutno zdůraznit, že se zánětlivé mediátory u glomerulárních onemocnění mohou dostávat do tubulointersticia i bez závislosti na proteinurii, např. průnikem monocytů poškozeným Bowmanovým pouzdrům u rychle progresující glomerulonefritidy.

Jedním z výše zmíněných mediátorů, s jejichž pomocí buňky proximálního tubulu stimulují zánět v intersticiu, je chemokin MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1). Potlačení exprese genu pro MCP-1 skutečně v experimentu snížilo rozsah poškození intersticia indukovaného proteinurií (Shimizu et al., 2003). Zánět a fibrózu intersticia indukované proteinurií lze také u potkanů zmírnit léčbou inhibitorem NF-κB (IkB – Takase et al., 2003).

U poškození tubulointersticia indukovaného proteinurií fibrózu intersticia předchází zánět intersticia. Ovlivnění intersticiálního zánětu představuje další možnou terapeutickou intervenci, která by mohla zpomalit progresi chronické renální insuficience. V modelu 5/6 nefrektomie u potkanů dochází ve zbylém renálním parenchymu k zánětu intersticia následovanému fibrózou. Není proto tak zcela nepochopitelné, že i u tohoto neimunologického poškození ledvin byl prokázán příznivý vliv mykofenolátu mofetilu na progresi renální insuficience (Fujihara et al., 1998).

Nové možnosti studia mechanismů progresu chronické renální insuficience u proteinurických nefropatií tak mohou v poměrně krátké době přinést praktické výsledky a přispět ke zlepšení kvality jejich života.

#### Literatura

Eddy AA. Proteinuria and interstitial injury. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:277–281.

Fujihara CK, Malheiros DM, Zatz R, et al. Mycophenolate mofetil attenuates renal injury in the rat remnant kidney. *Kidney Int* 1998;54:1510–1519.

Klisc J, Zhang J, Nief V, et al. Albumin regulates the Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger 3 in OKP cells. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:3008–3016.

Peterson JC, Adler S, Burkart JM, et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med* 1995;123:754–762.

Ruggenenti P, Perna A, Mosconi L, et al. Urinary protein excretion rate is the best independent predictor of ESRF in non-diabetic proteinuric chronic nephropathies. „Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia“ (GISEN). *Kidney Int* 1998;53:1209–1218.

Shimizu H, Maruyama S, Yuzawa Y, et al. Anti-monocyte chemoattractant protein-1 gene therapy attenuates renal injury induced by protein-overload proteinuria. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1496–1505.

Takase O, Hirahashi J, Takayanagi A, et al. Gene transfer of truncated IkBα prevents tubulointerstitial injury. *Kidney Int* 2003;63:501–513.

## Metaanalýza studií léčby difuzní proliferativní lupusové nefritidy

Flanc RS, Roberts MA, Strippoli GFM. Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2004;43:197–208.

O d roku 1982 se používá klasifikace lupusové nefritidy, která definovala 5, resp. 6 základních typů postižení ledvin u systémového lupus erythematoses (Churg, Sobin, 1982). Zatímco typ I, II a zřejmě i Va a Vb mají dobrou prognózu, prognóza proliferativní lupusové nefritidy (typ III, IV a Vc a Vd) je závažnější. Nejhorší prognózu má neléčená difuzní proliferativní lupusová nefritida (typ IV). Imunosupresivní léčba snížila u proliferativní lupusové nefritidy celkovou mortalitu i riziko vývoje terminálního selhání ledvin.

Metaanalýza Flanca et al. si dala za cíl zhodnotit efekt imunosupresivní léčby u pacientů, u nichž je v první renální biopsii prokázána difuzní proliferativní lupusová nefritida. Autoři zhodnotili všechny dostupné randomizované kontrolované studie nebo studie podobného designu (např. s alternující randomizací či randomizací dle rodného čísla) u pacientů s biopsicky prokázanou difuzní proliferativní lupusovou nefritidou. Do primární analýzy bylo z databází vybráno celkem 920 publikací, z nichž bylo nakonec vybráno 25 studií (33 publikací) celkem s 909 pacienty. Další 12 publikací obsahovalo substudie nebo dodatečná data, sedm autorů originálních publikací doplnilo autorům metaanalýzy na požádání některé další údaje. Dvanáct studií srovnávalo cyklofosfamid nebo azathioprin podávané společně se steroidy s léčbou samotnými steroidy, sedm studií hodnotilo vliv plazmaferézy, dvě studie vliv cyklosporinu, po jedné studii bylo věnováno mykofenolátu, misoprostolu, intravenózním imunoglobulinům a intravenóznímu metylprednisolonu.

Dle komentované metaanalýzy byla celková mortalita ve srovnání s monoterapií steroidy nižší u pacientů léčených steroidy a azathioprinem, ale nikoli u pacientů léčených steroidy a cyklofosfamidem. Kombinovaná léčba steroidy a cyklofosfamidem ani kombinovaná léčba steroidy a azathioprinem nesnížila ve srovnání

s léčbou samotnými steroidy statisticky významně riziko vývoje terminálního selhání ledvin, ale přidání cyklofosfamidu (nikoli však azathioprinu) k steroidní léčbě významně snížilo riziko zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu. Cyklofosfamid ani azathioprin nezvýšily ve srovnání se samotnými kortikosteroidy riziko závažných infekcí ani infekce virem herpes zoster, cyklofosfamid ale ve srovnání se samotnými steroidy významně zvýšil riziko ovariálního selhání. Neexistuje žádná studie, která by přímo srovnávala cyklofosfamid a azathioprin; ve studii Austina et al. (1986), kde byla ve čtyřech větvích (všichni pacienti byli léčeni kortikosteroidy) srovnávána léčba pulsním cyklofosfamidem, perorálním cyklofosfamidem, azathioprinem a kombinací nízké dávky cyklofosfamidu a azathioprinu, nebyl mezi malými skupinami nemocných (cca 20 pacientů v každé skupině) prokázán významný rozdíl v celkové ani renální prognóze. Přidání plazmaferézy k léčbě kortikosteroidy a cytostatiky nemělo žádný vliv na prognózu nemocných. Jediná studie srovnávající léčbu mykofenolátem s léčbou cyklofosfamidem neprokázala rozdíl v navození remise onemocnění rok po zahájení léčby, pacienti léčení mykofenolátem však měli téměř trojnásobně vyšší riziko relapsů během tří let sledování.

Dle autorů metaanalýzy lze v současné době pokládat cyklofosfamid (v kombinaci se steroidy) u difuzní proliferativní lupusové nefritidy za nejlepší lék z hlediska prevence vývoje chronické renální insuficience. Cílem by mělo být podání co nejnížší dávky po co nejkratší dobu se snahou snížit toxicitu pro gonády, aniž by došlo ke snížení účinnosti léčby.

## KOMENTÁŘ

**Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.**

*Současná metaanalýza léčby difuzní proliferativní lupusové nefritidy se liší od předchozích dvou metaanalýz tím, že je zaměřena výhradně na randomizované kontrolované studie hodnocené dvěma nezávislými pozorovateli. Omezením všech metaanalýz je nestejná kvalita zařazených studií, malá velikost většiny studií, etnické rozdíly (např. zastoupení Afroameričanů), různá závažnost renálního onemocnění a různá doba sledování nemocných a rozdíly v terapeutických režimech (Balow a Austin, 2004).*

*Poměrně překvapivým nálezem metaanalýzy bylo snížení celkové mortality difuzní proliferativní lupusové nefritidy léčbou azathioprinem. Autoři sami varují před přeceňováním tohoto nálezu, jelikož celkový počet pacientů léčených azathioprinem byl relativně nízký (78), a studie používající azathioprin jako indukční léčbu lupusové nefritidy pocházejí ze 70. let, kdy byla mortalita difuzní proliferativní lupusové nefritidy vyšší. Tento nálezn tak nemůže zpochybnit současná doporučení používat jako indukční léčbu proliferativní lupusové nefritidy cyklofosfamid (Cameron, 1999).*

*Příznivý vliv cyklofosfamidu na snížení rizika progresu (do) chronické renální insuficience byl prokázán u většiny studií v 80. a 90. letech (např. Austin et al., 1986). Poměrně překvapivý nález současné metaanalýzy, že cyklofosfamid sice snižuje riziko zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu, ale nesnižuje riziko vývoje terminálního selhání ledvin, je zřejmě dán zejména krátkou dobou sledování pacientů v některých studiích, která znemožňuje vůbec posoudit vliv léčby na pomalu se vyvíjející prognostický parametr, jakým je selhání ledvin (Donadio et al., 1978), nebo jen krátkou indukční léčbou cyklofosfamidem s dlouholetou udržovací léčbou samotnými kortikosteroidy (Donadio et al., 1993). Příznivý vliv cyklofosfamidu na vývoj terminálního selhání ledvin bylo naproti tomu možno prokázat ve studii s dostatečnou dobou sledování a prodlouženou léčbou cyklofosfamidem (Austin et al., 1986). V tomto směru je tedy zřejmě interpretace autorů, že cyklofosfamid nesnižuje riziko vývoje terminálního selhání ledvin, nesprávná.*

*Naproti tomu o nedostatečném vlivu plazmaferézy na průběh difuzní proliferativní lupusové nefritidy zřejmě není pochyb (Lewis et al., 1992), a proliferativní lupusová nefritida, ani progredující renální insuficience při lupusové nefritidě tedy nejsou indikací k léčbě plazmaferézou.*

*Problémem klinických studií u poměrně vzácného onemocnění s omezenou podporou farmaceutických firem a v poslední době (v důsledku efektivní terapie) i relativně dobrou prognózou je snaha nahrazovat dlouhodobá „tvrdá“ kritéria (celková mortalita, vývoj terminálního selhání ledvin) krátkodobými nebo střednědobými „měkkými“ kritérii (remise, relaps, vzestup sérové koncentrace kreatininu o 20 % aj.). V současné době nemáme jasné doklady pro jednoznačný vztah mezi prognostickými faktory krátkodobými (remise, relaps) a dlouhodobými (úmrtí, selhání ledvin).*

*Z tohoto hlediska je nutno velmi opatrně hodnotit i studie, které prokázaly u lupusové nefritidy příznivý krátkodobý efekt mykofenolátu s obdobnou pravděpodobností navození remise onemocnění jako při léčbě cyklofosfamidem (Chan et al., 2000; Ginzler et al., 2003). Delší sledování čínských pacientů léčených v indukční fázi mykofenolátem ukázalo vyšší riziko relapsů než při léčbě cyklofosfamidem (Chan et al., 2001). Nové léky mohou tedy nabídnout velmi dobrý krátkodobý účinek a event. i nižší toxicitu; zda mají i srovnatelně dobrý dlouhodobý účinek jako léčba cyklofosfamidem, bude nutno teprve ukázat.*

*Je zřejmě, že optimální léčba proliferativní lupusové nefritidy je zatím nedostatečně prokázána. V současné době probíhají u pacientů s difuzní proliferativní lupusovou nefritidou tři velké randomizované studie, které srovnávají indukční a udržovací léčbu azathioprinem a intravenózním cyklofosfamidem (Ligtenberg et al., 2002), udržovací léčbu azathioprinem, mykofenolátem nebo intravenózním cyklofosfamidem po úvodní indukční léčbě intravenózním cyklofosfami-*

dem ve všech třech skupinách (Contreras et al., 2002) a konečně udržovací léčbu azathioprinem nebo mykofenolátem po úvodní léčbě nízkými dávkami pulsního cyklofosfamidu.

## Literatura

- Austin HA, Klippel JH, Balow JE, et al. Therapy of lupus nephritis – controlled trial of prednisolone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med* 1986;314:614–619.
- Balow JE, Austin HA. Treatment of proliferative lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 2004;43:383–385.
- Cameron JS. Lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:413–424.
- Contreras G, Pardo V, Leclercq B, et al. Maintenance therapy for proliferative forms of lupus nephritis: a randomized clinical trial comparing quarterly intravenous cyclophosphamide versus oral mycophenolate mofetil or azathioprine. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:15A (abstract).
- Donadio JV, Holley KE, Ferguson RH, et al. Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis with prednisone and combined prednisone and cyclophosphamide. *N Engl J Med* 1978;299:1151–1155.
- Donadio JV, Glassock RJ. Immunosuppressive drug therapy in lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 1993;21:239–250.
- Ginzler EM, Aranow C, Buyon J, et al. A multicenter study of mycophenolate mofetil (MMF) vs. intravenous cyclophosphamide (IVC) as induction therapy for severe lupus nephritis (LN): Preliminary results. *Arthritis Rheum* 2003;48(Suppl 9):647 (abstr).
- Chan TM, Li FK, Tang CS, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil for patients with diffuse proliferative lupus nephritis. Hong Kong-Guangzhou Nephrology Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:1156–1162.
- Chan TM, Wong WS, Lau CS, et al. Prolonged follow-up of patients with diffuse proliferative lupus nephritis (DPLN) treated with prednisone and mycophenolate mofetil (MMF). *J Am Soc Nephrol* 2001;12:A1010.
- Churg J, Sobin LH. Lupus nephritis. In: Churg J, Sobin LH (eds). *Renal Disease, Classification and Atlas of Glomerula Diseases*. New York, NY, Igaku-Shoin, 1982:127–149.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Lan SP, et al. A controlled trial of plasmapheresis therapy in severe lupus nephritis. *N Engl J Med* 1992;326:1373–1379.
- Ligtenberg G, Grootscholten CM, Derksen RHW, et al. Cyclophosphamide pulse therapy versus azathioprine and methylprednisolone pulses in proliferative lupus nephritis: first results of a randomized prospective multicentre study. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:14A (abstract).

## Mikroalbuminurie, na rozdíl od zvýšeného CRP, není rizikovým faktorem aterosklerotického poškození ledvin

Stuveling EM, Hillege HL, Bakker SJL, et al. C-reactive protein and microalbuminuria differ in their associations with various domains of vascular disease. *Atherosclerosis* 2004;172:107–114.

**O**d roku 1997/1998 sledují autoři v rámci studie PREVENT (Prevention of Renal and Vascular End-stage Disease) jako populační vzorek skupinu 8 592 mužů a žen (nediabetiků) holandského města Groningu ve věku 18–75 let (Pinto-Sietsma et al., 2000). Hlavním cílem studie PREVENT je studovat v běžné nediabetické populaci vývoj mikroalbuminurie a vztah mikroalbuminurie k renální a kardiovaskulární prognóze. Základní údaje o této významné studii jsem již

prezentoval v *Postgraduální nefrologii* 2/2003 (De Jong et al., 2003). Všichni obyvatelé města byli požádáni o vyplnění krátkého dotazníku a zaslání ranního vzorku moči na mikroalbuminurii. U všech pacientů s albuminurií vyšší než 10 mg/l a vybraných pacientů s koncentrací albuminu menší než 10 mg/l (po vyloučení těhotných a pacientů léčených inzulinem) bylo provedeno antropometrické vyšetření, ekg, základní biochemie a dva sběry moči.

V komentované práci (Stuveling et al., 2004) se autoři soustředili na vztah mezi mikroalbuminurií a koncentrací CRP v séru a postižením jednotlivých významných cévních řečišť (srdce, ledviny, dolní končetiny) aterosklerózou. Postižení ledvin v souvislosti s aterosklerózou bylo definováno jako měřená clearance kreatininu nižší než 1 ml/s u nemocných, kteří nemají jiné známé onemocnění ledvin, erytrocyturií, diabetes ani makroalbuminurii (proteinurii). Ischemická choroba srdeční byla v této studii definována jako infarkt myokardu s hospitalizací v anamnéze nebo změny svědčící pro proběhlý infarkt myokardu na ekg. Postižení cév dolních končetin aterosklerózou bylo definováno jako index mezi distálním systolickým krevním tlakem a systolickým tlakem na paži (ankle-brachial pressure) nižší než 0,9 a/nebo předchozí rekonstrukční výkony na tepnách dolních končetin. Po vyloučení pacientů s primárním renálním onemocněním a osob, u nichž chyběla některá potřebná data, byla analýza provedena u 6 669 osob.

Ve sledovaném populačním vzorku byla ischemická choroba srdeční zachycena u 4,9 %, renální insuficience u 2,6 % a ischemická choroba dolních končetin u 4,5 %. Vyšší CRP (> 3 mg/l) byl prokázán u 19,1 % osob a mikroalbuminurie (30–300 mg/24 h) u 11,2 %. Vyšší CRP byl asociován s věkem, ženským pohlavím, hypertenzí, hypercholesterolémií, obezitou, hyperglykemií, kouřením a rodinnou anamnézou kardiovaskulárního onemocnění. Pacienti s mikroalbuminurií byli častěji muži a neměli pozitivní rodinnou anamnézu kardiovaskulárního onemocnění a nebyli častěji kuřáky než pacienti s normoalbuminurií, ostatní asociace byly u mikroalbuminurie podobné jako u CRP. Prevalence zvýšeného CRP (27,7 vs. 17,9 %) a mikroalbuminurie (17,5 vs. 10,4 %) byla u osob s cévním onemocněním vyšší než u osob bez klinických známek cévního onemocnění.

CRP a mikroalbuminurie se ale chovaly odlišně ve vztahu k postižení jednotlivých cévních teritorií. Zatímco prevalence zvýšeného CRP se mezi osobami s ischemickou chorobou srdeční, ischemickou chorobou dolních končetin a renální insuficiencí nelišila (28,4 vs. 26,0 vs. 29,5 %), mikroalbuminurie byla u pacientů s ischemickou chorobou srdeční významně častější než u pacientů s ischemickou chorobou dolních končetin a renální insuficiencí (22,5 vs. 14,9 vs. 12,8 %). Prevalence vyššího věku, hypertenze, hypercholesterolémie a pozitivní rodinné anamnézy kardiovaskulárního onemocnění byla u osob s cévním