

nefritid byly nejčastěji zastoupeny membranózní nefropatie (41 pacientů), IgA nefropatie (36 pacientů), postinfekční glomerulonefritida (37 pacientů), minimální změny a/nebo fokálně segmentální glomeruloskleróza, srpkovitá nefritida (17 pacientů) a kryoglobulinemická glomerulonefritida (12 pacientů).

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Je velmi obtížné rozhodnout, jaká je u diabetu 2. typu reálná frekvence jiných nefropatií (zejména vaskulárních lézí a glomerulonefritid) než diabetické nefropatie. Odhady se na základě různých, většinou malých studií pohybují mezi 12–81 %. Vedle geografických a etnických faktorů (velmi vysoká frekvence glomerulonefritidy u diabetiků byla popsána v Indii), evropské studie z Dánska a Finska zaznamenaly u bioptovaných diabetiků 2. typu glomerulonefritidu v 9, resp. 18 %. Velké rozdíly ale existují i mezi etnicky homogenními populacemi z jedné oblasti, které jsou dle pozorování komentované práce pravděpodobně způsobeny zejména rozdíly v bioptické politice (indikacích k renální biopsii). Pravděpodobnost nediabetického renálního onemocnění v renální biopsii u diabetika závisí na močovém nálezu a renální funkci. Zatímco u diabetiků s malou až střední proteinurií a normální renální funkcí je pravděpodobnost nediabetické nefropatie cca 10%, u pacientů s nefrotickým syndromem a renálním selháním může být nediabetické renální onemocnění přítomno až u poloviny nemocných. Je zřejmé, že restriktivní bioptická politika nadhodnocuje výskyt nediabetických renálních lézí u diabetiků a výrazně ovlivňuje epidemiologické hodnocení výskytu různých typů glomerulopatií u diabetiků. Reálnou představu o frekvenci nediabetického renálního onemocnění u diabetiků by nám mohla poskytnout pouze prospektivní studie, ve které by byla renální biopsie prováděna u všech diabetiků s definovaným močovým nálezem. Taková studie ale pravděpodobně nebude nikdy provedena. Autoři komentované práce se domnívají, že vzhledem k omezeným možnostem predikovat nález v renální biopsii na základě močového nálezu by měly být renální biopsie prováděny co nejméně restriktivně. Souvisí to i se zlepšujícími se možnostmi ovlivnit vývoj různých typů glomerulonefritid (např. srpkovité nefritidy nebo membranózní nefropatie). Zatímco pacienti s diabetickou glomerulosklerózou a chronickými glomerulopatiemi mohou výrazně profitovat z léčby inhibitory ACE nebo antagonisty angiotenzinu II, může být tato léčba u pacientů s převažujícími cévními změnami spojena s renální hypoperfuzí a zhoršením renální funkce.

Je nutné znovu varovat před paušální diagnózou diabetické nefropatie u každého patologického močového nálezu nebo každého onemocnění ledvin u diabetika. V praxi musíme počítat zejména s častějším výskytem ischemické nefropatie na podkladě aterosklerotické stenózy renálních tepen u diabetiků 2. typu než u nediabeti-

ků. Pacienti s aterosklerotickou stenózou renální tepny nemusejí být hypertenzní, příznačný je ale jen malý močový nález (proteinurie obvykle do 2 g/24 h) a mírná až střední chronická renální insuficience (sérový kreatinin nejčastěji 150–200 mmol/l). U těchto nemocných jsou indikovány neinvasivní funkční (dynamická scintigrafie, dopplerovská sonografie) a morfologické (magnetická rezonanční angiografie a spirální CT) vyšetřovací metody, event. invazivní vyšetření s případnou angioplastikou. Na glomerulonefritidu je nutno myslet zejména u nemocných s náhle vzniklým nefrotickým syndromem (membranózní nefropatie) nebo rychle progredující renální insuficiencí (srpkovitá glomerulonefritida). Při event. indikaci renální biopsie by nemělo být zapomínáno na autory komentované studie pozorovanou možnost superpozice glomerulonefritidy u nemocných s histologicky potvrzenou diabetickou glomerulosklerózou.

Literatura

Wirta O, Helin H, Mustonen J, et al. Renal findings and glomerular pathology in diabetic subjects. *Nephron* 2000;84:236–242.

Prospektivní kontrolovaná studie léčby progresivní IgA nefropatie prednisonem a cytostatiky

Ballardie FW, Roberts IS. Controlled prospective trial of prednisolone and cytotoxics in progressive IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:142–148.

Autoři randomizovali v jednom centru 38 pacientů s biopticky prokázanou IgA nefropatií k dlouhodobé léčbě kortikosteroidy a cyklofosfamidem a azathioprinem nebo k pouhému sledování. Do studie byli zařazeni jen pacienti se sníženou a klesající renální funkcí (sérový kreatinin vyšší než 130 mmol/l, vzestup sérového kreatininu v posledním roce před vstupem do studie alespoň 15%) a s předpokládaným rizikem vývoje terminálního selhání ledvin do pěti let při nezměněné rychlosti progresu chronické renální insuficience. Naopak ze studie byli vyřazeni pacienti s velmi nepříznivou prognózou (sérovým kreatininem vyšším než 250 mmol/l a globální sklerózou více než 50 % glomerulů). Do studie bylo v průběhu pěti let zařazeno celkem 38 pacientů (34 mužů a 4 ženy) ve věku 18–54 let s biopticky prokázanou IgA nefropatií a s krevním tlakem nižším než 160/90 mm Hg posledních 12 měsíců před vstupem do studie. Léčba inhibitory ACE byla povolena, ale nebylo dovoleno v průběhu studie měnit dávku inhibitoru ACE. Pacienti byli randomizováni do kontrolní skupiny (neléčené imunosupresí) a do skupiny léčené, která dostávala vstupně 40 mg prednisolonu s postupnou redukcí na 10 mg v průběhu dvou let a cyklofosfamid v dávce 1,5 mg/kg/den první tři měsíce s následným přechodem na léčbu azathioprinem v dávce 1,5 mg/kg/den do konce druhého roku léčby (event. se souhlasem pacienta až do kon-

ce sledování, všichni léčení pacienti souhlasili s pokračováním léčby po skončení 2. roku léčby). Doba sledování byla 2–6 let. Mezi pacienty randomizovanými k imunosupresivní léčbě a kontrolami nebyly rozdíly v úrovni krevního tlaku ani ve vstupním histologickém nálezu v renální biopsii.

Renální prognóza byla u pacientů léčených kombinovanou imunosupresí významně lepší než u kontrol. Dvouleté, tříleté, čtyřleté a pětileté přežití bez nutnosti zahájit dialyzační léčení bylo u pacientů léčených kombinovanou imunosupresí 82, 82, 72 a 72 %, naproti tomu u kontrol jen 68, 47, 26 a 6 %. Vliv imunosupresivní terapie na renální prognózu léčených pacientů byl zřejmý a statisticky významný již po dvou letech a stále se zvětšoval. Rychlost progresse chronické renální insuficience se v léčené skupině ve srovnání s rychlostí progresse před léčbou výrazně zpomalila (z $5,19 \pm 0,66$ na $1,07 \pm 0,47$ ml/min/rok), zatímco v kontrolní skupině se rychlost progresse nezměnila ($4,85 \pm 0,67$ vs. $5,12 \pm 0,81$ ml/min/rok). Všichni pacienti v kontrolní skupině s výjimkou jediného vyvinuli během pěti let (dle původního předpokladu) terminální selhání ledvin. U léčených pacientů byla odpověď velmi rozdílná. U třech pacientů, kteří vyvinuli terminální selhání ledvin, léčba neovlivnila podstatně rychlost progresse chronické renální insuficience, zatímco u ostatních pacientů se renální funkce prakticky stabilizovala. Léčba rovněž významně snížila proteinurii (z $3,3 \pm 0,7$ na $1,82 \pm 0,56$, resp. $0,8 \pm 0,3$ g/24 hodin po roce, resp. po čtyřech letech), zatímco v kontrolní skupině se proteinurie podstatně nezměnila ($4,2 \pm 1,8$, resp. $4,43 \pm 0,51$, resp. $4,17 \pm 2,8$ po roce, resp. po třech letech). Pacienti s nejvýraznější mesangiální proliferací a rozšířením mesangia měli nejrychlejší progresi renální insuficience. Žádný morfologický parametr ani reziduální renální funkce nepredikovaly odpověď na imunosupresivní léčbu. Přínos léčby výrazně převážil nad výskytem nežádoucích účinků. Imunosupresivní léčbu předčasně ukončili tři pacienti, z roho u dvou bylo ukončení v souvislosti s léčbou, u jednoho byl důvodem útlum kostní dřeně při léčbě azathioprinem, u druhého sekundární diabetes mellitus při léčbě kortikosteroidy. Jeden z léčených pacientů s pracovním rizikem vyvinul plicní tuberkulózu, která byla úspěšně vyléčena.

V selektované skupině pacientů s progresivní IgA nefropatií tedy imunosupresivní léčba významně ovlivnila riziko progresse do terminálního selhání ledvin a byla relativně dobře tolerována.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

IgA nefropatie je ve vyspělých zemích nejčastější glomerulopatií. Krátkodobá renální prognóza neselektovaných pacientů s IgA nefropatií je relativně dobrá, ale do 20 let vyvine terminální selhání ledvin v průměru 30 % pacientů a zhruba u poloviny pacientů klesne glomerulární filtrace o více než 50 %. Pomalá progresse onemocnění a výrazná heterogenita studované populace nemocných

(bez stratifikace pacientů dle rizika progresivního vývoje onemocnění) je důvodem absence kvalitních prospektivních terapeutických studií. Příznivý efekt léčby rybím olejem (Donadio et al, 1994) nebyl potvrzen jinými studiemi. Výrazně nehomogenní byl i soubor 86 nemocných s proteinurií 1 až 3,5 g/den v randomizované kontrolované studii sledující vliv krátkodobého podávání kortikosteroidů na prognózu IgA nefropatie (Pozzi et al, 1999). Značná část nemocných jak ve větvi léčené kortikosteroidy, tak v kontrolní skupině měla dlouhodobě stabilní funkci a k významnému poklesu renální funkce došlo na konci pětiletého sledování jen u 9 nemocných ve větvi léčené kortikosteroidy a u 14 nemocných v kontrolní skupině. Je přitom zřejmé, že jak kortikosteroidy, tak zejména ještě agresivnější imunosupresivní léčbou by měli být léčeni jen pacienti s nepříznivou prognózou. Indikaci k imunosupresivní léčbě a interpretaci jejích výsledků dále komplikuje významný vliv hypertenze na vývoj onemocnění.

Komentovaná prospektivní studie má velmi dobrý design, jejím hlavním nedostatkem je nízký počet sledovaných pacientů. Důležité je základní východisko, které neplatí jen pro IgA nefropatii, ale i pro jiné glomerulopatie, např. membranózní nefropatii. Vzhledem k velké prognostické heterogenitě pacientů se stejnou diagnózou, je třeba k imunosupresivní léčbě indikovat zejména pacienty s nepříznivými prognostickými faktory a progresivním vývojem onemocnění. Léčba má jen malý efekt a výrazné nežádoucí účinky u pacientů s pokročilou chronickou renální insuficiencí. Rozdíly mezi pacienty léčenými kombinovanou imunosupresí a kontrolami byly v komentované studii výrazné, některé otázky ale zůstávají otevřené. Nelze např. posoudit přínos léčby cyklofosfamidem a azathioprinem ve srovnání s léčbou samotnými kortikosteroidy. Mnohaletá imunosupresivní léčba může mít závažné riziko dlouhodobých nežádoucích účinků (osteoporóza, útlum kostní dřeně, sekundární malignity) a její nezbytnost by měla být ověřena prospektivní klinickou studií srovnávající trvalou léčbu s léčbou intermitentní (opětne zavedení imunosuprese při definovaném vzestupu sérového kreatininu, či vzestupu proteinurie). Vzhledem k nutnosti definovat relativně malou podskupinu nemocných s IgA nefropatií, kteří mohou z imunosupresivní léčby profitovat, musela by být každá randomizovaná kontrolovaná prospektivní studie dostatečného rozsahu multicentrická a pravděpodobně mezinárodní (i když v rámci jedné etnické skupiny).

Doklady pro přínos imunosupresivní léčby byly donedávna u pacientů s IgA nefropatií velmi nedostatečné. Komentovaná studie i nedávná italská studie (Pozzi et al, 1999) s léčbou proteinurických pacientů (1–3,5 g/24 h) s IgA nefropatií s normální nebo jen lebcí sníženou renální funkcí (sérový kreatinin nižší než 133 umol/l) ukazují, že pacienti s nepříznivými prognostickými faktory a progresivním průběhem IgA nefropatie mohou ze správně vedené imunosupresivní terapie profitovat.

Literatura

Pozzi C, Bolasco P, Fogazzi G, et al. Corticosteroids in IgA nephropathy: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353:883–887.