

## Tradiční čínská medicína v léčbě membranózní nefropatie: šarlatánství či vědecky podložené výsledky?

Chen Y, Deng Y, Ni Z, et al. Efficacy and safety of traditional Chinese medicine (Shenqi particle) for patients with idiopathic membranous nephropathy: a multicenter randomized controlled clinical trial. *Am J Kidney Dis* 2013;62:1068–1076.

**I**diopatická membranózní nefropatie (IMN) je jednou z nejčastějších příčin nefrotického syndromu (NS) u dospělých pacientů. Představuje asi 20 % všech nefropatií, které se bioptují pro patologický močový nálezn. I když je spontánní remise onemocnění popisována až ve 30 % případů (většinou během jednoho až dvou let od vzniku onemocnění), 40 % nemocných progreduje v průběhu 10 let do renálního selhání. K tomu dochází zejména tehdy, nepodaří-li se léčbou navodit remisi onemocnění. V USA je IMN druhou nejčastější příčinou selhání ledvin u glomerulonefritid, v Evropě jí pak patří třetí místo (Maisonneuve, 2000). Odpověď na monoterapii kortikoidy je velmi malá. Kombinovaná imunosuprese obsahující některé z alkylačních cytostatik (cyklofosfamid – CFA, chlorambucil) či kalcineurinové inhibitory spolu s kortikoidy je výrazně lepší, nicméně i zde je odpověď na léčbu velmi variabilní a nedá se u jednotlivých nemocných dopředu predikovat. Vzhledem k velké toxicitě těchto látek je obtížné léčbu podávat dlouhodoběji či ji v případě relapsu onemocnění opakovat. Navíc existuje nemalá skupina nemocných, kteří ani na kombinovanou imunosupresi nereagují, a musí se proto hledat jiná, alternativní léčba. Mezi možné novější postupy lze zařadit některé biologické látky, jako třeba rituximab, i když i jejich účinek může být dosti variabilní (Fervenza, 2010; Ruggenti, 2012).

V tradiční čínské medicíně se již po tisíciletí používají byliny i k léčbě ledvinných onemocnění. Mezi nejčastěji podávané patří *Astragalus membranaceus* (kozinec blanitý) a *Angelica sinensis* (angelika čínská). *Astragalus* je nazýván adaptogenem, pomáhá proti stresu, a to jak fyzickému, tak psychickému a mentálnímu. Připisuje se mu také pozitivní vliv chránit organismus před nemocemi, jako je nádorové onemocnění či diabetes mellitus. Obsahuje antioxidanty a chrání tělo před poškozením volnými radikály. Podporuje imunitní systém, působí preventivně proti nachlazení a respiračním infekcím. Má antibakteriální, antivirové a protizánětlivé vlastnosti. Někdy se užívá i ve formě masti k hojení kožních poranění. Snižuje krevní tlak, chrání játra a je také mírným diuretikem. Pokud by opravdu splňoval všechny tyto pozitivní

účinky popisované v literatuře, byl by z něj nepochybně univerzální lék na řadu chorob. *Angelica* je pro změnu označována jako ženský žen-šen. Je považována za obecně regenerační přípravek pro udržení tělesných funkcí. Posiluje imunitu, pomáhá zlepšovat stav kardiovaskulárního systému, stimuluje kapacitu pro duševní práci, zvyšuje odolnost organismu v extrémních a stresových situacích. K léčení se u obou bylin používá usušený kořen, který se aplikuje buď ve formě alkoholové tinktury, nebo tablet či kapslí.

Positivní dopad na snížení proteinurie při použití těchto rostlin byl popsán ve studiích na zvířatech, ale dosud ne ve studiích humánních (Wojcikowski, 2009). Rostlinný extrakt nazvaný TJ-96 byl testován v otevřené kontrolované studii u nemocných s IgA nefropatií. V komentované studii použili autoři k léčbě IMN tzv. Shenqi částice (SP – Shenqi particle), což je směs výtažků z 13 bylin, které byly vybrány na základě dlouholetých zkušeností starších lékařů praktikujících tradiční čínskou medicínu. Tyto extrakty by měly (podle tradiční čínské medicíny) vybalancovat jin-jang pacienta, redukovat „vlhkost“ organismu a snižovat „teplo“ v těle. Základními bylinami tohoto extraktu je právě *A. membranaceus* a *A. sinensis*. Studie byla prospektivní, multicentrická (7 nemocničních center), randomizovaná a kontrolovaná a probíhala v letech 2008–2011. Na začátku studie bylo vyšetřeno celkem 231 nemocných s IMN (randomizováno bylo nakonec 190 pacientů, 95 v každé větvi), kteří měli proteinurii  $\geq 3,5$  g/den a glomerulární filtraci (GF)  $> 30$  ml/min. Nemocní se sekundárními formami membranózní GN nebyli do studie zařazeni. Používání inhibitorů ACE či sartanů bylo zakázáno; pokud jimi byl nemocný léčen před zařazením do studie, musela se tato léčba vysadit alespoň dva týdny před randomizací. Nemocní ve větvi léčené SP dostávali účinnou látku v dávce 9,6 g třikrát denně. Pacienti v kontrolní skupině byli léčení kombinací prednisonu v sestupné dávce a intravenózními pulsy CFA (0,8–1,0 g/m<sup>2</sup> jednou měsíčně celkem šestkrát, poté jednou za 3 měsíce celkem dvakrát). Kumulativní dávka CFA se pohybovala v rozmezí 9–12 g/m<sup>2</sup>, což lze považovat za středně velkou dávku. Celková doba léčby byla 48 týdnů. Primárním cílovým ukazatelem studie byl pokles proteinurie a procento navozených remisí, a to jak kompletních, tak parciálních (kompletní byla definována jako pokles proteinurie  $\leq 0,3$  g/den; parciální jako proteinurie 0,3–3,5 g/den a současně pokles proteinurie o více než 50 % proti nejvyšší hodnotě během sledování). Sekundárními sledovanými ukazateli byly sérové koncentrace albuminu, eGF (kalkulovaná jako MDRD se šesti proměnnými), zdvojnásobení hodnoty sérového kreatininu, progresse do terminálního selhání ledvin a úmrtí.

Studii nedokončilo ve skupině se SP 32 pacientů (12 porušilo protokol užíváním další medikace a 20 vypadlo ze sledování), v kontrolní skupině jich bylo 26 (4 nemocní přestali brát medikaci, 3 zemřeli na plicní embolii či infekce, 4 brali i jinou nedovolenou medikaci a 15 vypadlo ze sledování). Celkový drop-out byl tedy poměrně značný (34 % ve skupině se SP a 24 % ve skupině s CFA), proto bylo ve statistickém zhodnocení použito srovnání skupin pomocí per-protocol analýzy. V základních charakteristikách se obě skupiny statisticky nelišily, i když skupina se SP byla o něco mladší a měla trochu nižší vstupní sérové koncentrace urey a tuků. Na konci 48. týdne léčby klesla proteinurie za 24 hodin ve skupině se SP v průměru o 3,01 g/den (95% interval spolehlivosti [IS] 2,34–3,68 g), ve skupině s CFA to bylo o 3,28 g/den (95% IS 2,58–3,98 g), rozdíl mezi skupinami byl statisticky nesignifikantní (o 0,27 g/den;  $p = 0,6$ ). Podíváme-li se na procento navozených remisí, ukazují se, že léčba CFA je schopna navodit více kompletních remisí než léčba SP (o 40 % celkově, o 39 % ve skupině s proteinurií 3,5–8 g/den a dokonce až o 56 % v podskupině s pro-

teinurií  $\geq 8$  g/den). V celkovém součtu kompletních a parciálních remisí ale již rozdíl tak významný není (o 7 % více všech remisí při léčbě CFA;  $p = \text{NS}$ ). Pokud jde o sekundární sledované ukazatele studie, u obou skupin došlo k významnému vzestupu sérové koncentrace albuminu (o více než 8 g/l, rozdíl mezi skupinami nebyl signifikantní), v parametru eGF se ale výsledky významně lišily. Ve skupině léčené SP došlo během sledování k vzestupu eGF o 12,3 ml/min (z původních 84,6 na 100,7 ml/min;  $p = 0,001$ ), zatímco ve skupině léčené CFA se eGF mírně snížila (z 83,8 na 81,7 ml/min;  $p = 0,5$ ). Rozdíl mezi skupinami pak byl statisticky signifikantní (o 15,1 ml/min;  $p = 0,005$ ). Zdvojení sérové koncentrace kreatininu bylo pozorováno u jednoho nemocného ve skupině léčené CFA a u nikoho ve skupině SP, konečné stadium onemocnění ledvin se nevyskytlo u žádného pacienta. Ve skupině s CFA zemřeli tři nemocní a ve skupině léčené SP nikdo. Ve skupině léčené CFA bylo zaznamenáno 10 z celkem 11 závažných nežádoucích účinků léčby (zejména infekce a jaterní poškození). U jednoho nemocného v každé skupině se vyskytla plicní embolie.

Autoři tedy uzavírají studii s tím, že SP by mohly být slibnou alternativou standardní imunosuprese v léčbě IMN dospělých pacientů s nefrotickou proteinurií.

## ■ KOMENTÁŘ

**Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.**

*Idiopatická membranózní nefropatie je většinou doprovázena střední až velkou proteinurií, a proto je často obtížné čekat na spontánní remisí onemocnění. Různé studie se snažily potvrdit účinnost různých terapeutických intervencí, nicméně se zdá, že „zlatým standardem“ léčby zůstává kombinace alkylačního cytostatika s kortikoidy, a to nejen v počtu navozených remisí, ale v délce trvání remise. Problémem léčby je její relativně vysoká toxicita, zejména u nemocných s diabetem. Proto se stále více nemocných, ale v poslední době i lékařů, uchyluje k hledání alternativních způsobů léčby. Není proto divu, že právě z čínského prostředí pochází komentovaná studie, která využívá výsledků tradiční čínské medicíny. Autoři práce ukázali, že použití SP (extraktu z 13 bylin) snižuje proteinurii stejně dobře jako použití kombinace CFA a kortikoidů. I když snížení průměrné proteinurie bylo v obou skupinách podobné, konvenční léčba s CFA vedla k navození výrazně většího procenta kompletních remisí onemocnění (o 40 % více). Tohoto výsledku bylo dosaženo i přesto, že CFA byl podáván v intravenózních pulzech jedenkrát měsíčně, což je dávkování v léčbě IMN velmi neobvyklé. Naprostá většina režimů podává CFA kontinuálně perorálně, čímž se dosazuje jeho větší účinnosti. Lze tedy předpokládat, že pokud by se CFA podával perorálně kontinuálně, účinnost léčby by byla větší a rozdíl mezi skupinami výraznější. Další důležitou otázkou je, jak dlouho trvala navozená remise onemocnění. Léčba byla podávána po dobu 48 týdnů a pak se vyhodnotily výsledky, ale nenásledovalo žádné dlouhodobější sledování po skončení léčby. Je dosti pravděpodobné, že ve skupině s CFA by počet nemocných s dlouhodobě navozenou remisí byl větší. Tyto skutečnosti (forma aplikace CFA a následné sledování) lze považovat za významná negativa studie, stejně jako fakt, že nemocní nebyli před vstupem do studie po nějakou dobu jen sledováni (3–6 měsíců), aby se vyloučila možnost spontánní remise onemocnění během prvního roku trvání choroby. Negativně je třeba hodnotit i to, že skoro třetina nemocných studií nedokončila, a studie tak ztrácí na své statistické síle. Jisté navíc není ani to, zda zvolená směs bylinných extraktů by stejně působila i u jiných etnik. Všechny informace, které o SP máme, pocházejí ze studií s Asiaty, a lze tedy jen*

obtížně odhadnout, zda by účinek byl stejný třeba u bělochů či Afroameričanů (viz vyšší účinnost mykofenolát mofetilu v léčbě lupusové nefritidy u Asiatů v porovnání s bělošskou populací).

Z popisu studie také vůbec není jasné, jaké byly průměrné hodnoty krevního tlaku u obou skupin nemocných a jak byl léčen. Víme jen, že podávání inhibitorů ACE a sartanů bylo zakázáno. Vzhledem k tomu, že skupina léčená CFA měla věkový průměr zhruba o čtyři roky vyšší než skupina léčená SP, lze předpokládat, že hodnoty krevního tlaku u ní byly vyšší, a tudíž mohly negativně ovlivnit velikost proteinurie.

Pozitivní na SP je naopak skutečnost, že určitý vliv na snížení proteinurie zde byl zdokumentován, nicméně přesný mechanismus, kterým je toho dosaženo, není znám. Předpokládá se účinek zejména Astragalu na snížení oxidačního stresu (zvýšeným odbouráváním volných kyslíkových radikálů) a inhibici peroxidace membránových lipidů, což by zejména v případě IMG mohlo hrát důležitou roli (snížení tvorby protilátek proti fosfolipázovému receptoru PLA2R?). Škoda jen, že tyto protilátky v komentované studii sledovány nebyly (nejspíše proto, že studie probíhala v letech 2008–2011, kdy se anti-PLA2R protilátky ještě rutinně nevyšetřovaly). Pokles jejich titru během léčby by mohl do určité míry přispět k objasnění mechanismu účinku SP. Zdá se, že některé součásti SP mají i další pozitivní účinky (protizánětlivé, imunomodulační, antiproliferační či antiaterogenní). Ne zcela jasná je skutečnost, jakým mechanismem SP vedly k významnému zvýšení eGF v komentované studii. Tento bod je třeba ale brát s určitou rezervou, jelikož GF byla odhadována na základě rovnice MDRD, která (jak známo) byla sestavena cíleně pro nemocné s pokročilejšími formami chronického onemocnění ledvin. V této studii ale měla většina nemocných GF v normě. Navíc je třeba uvážit změny hmotnosti závislé na obsahu vody v organismu, a tím i změny koncentrace kreatininu a urey, stejně jako změny albuminu.

Další pozitivní efekt léčby pomocí SP lze vidět ve výrazně nižším počtu nežádoucích účinků léčby (zejména infekcí), což se dalo předpokládat. Tato skutečnost může být důležitá v situaci, kdy se rozhodujeme o léčbě u vysoce rizikových skupin pacientů, jako jsou starší lidé, diabetici či pacienti s dalšími komorbiditami (např. s anamnézou nádorového onemocnění či opakovanými těžkými infekcemi), anebo naopak u mladých lidí ve fertlím věku. Aby se zamezilo kolísání aktivity použité SP (k čemuž u tradiční čínské medicíny běžně dochází), byl extrakt vyráběn podle přesně definovaného poměru v jedné farmaceutické firmě.

O tom, že tato studie vzbudila živé diskuse i v amerických odborných kruzích, svědčí fakt, že ve stejném čísle časopisu byl publikován komentář Medhav Menona z USA, který klady i nedostatky studie široce rozebírá (Menon, 2013). Spolu s ním tedy můžeme komentář uzavřít konstatováním, že SP představují určitou možnost léčby nemocných s IMG, která se zdá být vcelku účinná a hlavně bezpečná. Zda ale bude fungovat i u jiných etnických skupin než Asiatů, není jasné, a tudíž, abychom ji doporučili pro užívání i v naší běžné klinické praxi, musíme vyčkat výsledků větších, randomizovaných studií.

#### Literatura

Fervenza FC, Abraham RS, Erikson SB, et al. Rituximab therapy in idiopathic membranous nephropathy: A 2-year study. Clin J Am Soc Nephrol 2010; 5: 2188–2198.

Maisonneuve P, Agodoa L, Gellert R, et al. Distribution of primary renal diseases leading to end-stage renal failure in the United States, Europe, and Australia/New Zealand: results from an international comparative study. Am J Kidney Dis 2000;35:157–165.

Menon MC, Chuang PY, He JC. Shenqi particle: a novel therapy for idiopathic membranous nephropathy. Am J Kidney Dis 2013;62(6):1027–1029.

Ruggenti P, Cravedi P, Chianca A et al. Rituximab in idiopathic membranous nephropathy. J Am Soc Nephrol 2012;23:1416–1425.

Wojcikowski K, Wohlmuth H, Johnson DW et al. An in vitro investigation of herbs traditionally used for kidney and urinary system disorders: potential therapeutic and toxic effects. Nephrology 2009;14:70–79.