

POSTGRADUÁLNÍ NEFROLOGIE

VÝBĚR ZE SVĚTOVÉ LITERATURY S KLINICKÝMI KOMENTÁŘI

Ročník IV Číslo 2

Červen 2006

Řídí redakční rada:

MUDr. Štefan Vítko, CSc.,
Transplantcentrum IKEM, Praha
Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.
Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN,
Praha

Autoři příspěvků v tomto čísle:

Prof. MUDr. Miroslav Merta, CSc.
Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN
Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.
Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN
Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.
Klinika nefrologie TC IKEM, Praha
Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.
Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN,
Praha
Doc. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.,
Klinika nefrologie TC IKEM, Praha

Informační bulletin
Postgraduální nefrologie

Vydává jako čtvrtletník

MEDICAL TRIBUNE CZ

Redakce:
Mgr. D. Lipovská

Vydání umožňuje vzdělávací grant
společnosti Roche, s. r. o.

Zástupce:
MUDr. E. Houbová

Názory publikované v tomto periodiku
se nemusí nutně shodovat s názory
nakladatele nebo sponsora.

Copyright © 2006
MEDICAL TRIBUNE CZ, s. r. o.

Žádná část tohoto časopisu nesmí
být kopírována ani rozmnožována
za účelem dalšího rozšiřování v jakékoli
formě či jakýmkoli způsobem bez
písemného souhlasu vlastníka
autorských práv.

Registrováno pod č. MK ČR E 14238

ISSN: 1214-178X

OBSAH

- *Nové možnosti léčby hyperlipidemií u nemocných po transplantaci ledviny* 18
- *Průjem u nemocných po transplantaci ledviny* 19
- *Inhibitory ACE a antagonisté angiotensinu jsou starším pacientům s diabetem podávány stále nedostatečně* 20
- *Jaká je prognóza pacientů s těžkou chronickou renální insuficiencí?* 22
- *Průběh hepatorenálního syndromu typu 1 po transplantaci jater* 23
- *Zvýšený význam močového albuminu v predikci (rozvoje) diabetické nefropatie* 24
- *Bezpečnost gadolinia u nemocných s chronickou renální insuficiencí stupně 3 a 4* 26
- *Dexamethason a porušený transport nefrinu v důsledku stresu v endoplazmatickém retikulu* 27
- *Pokles mortality spojený s pomalejší ultrafiltrací při delší době hemodialyzační léčby* 29
- *Postup při zpracování renálních biopsií* 30



www.nefrol.cz

Vydávají:

Česká nefrologická společnost a Česká transplantační společnost
Vychází díky vzdělávacímu grantu společnosti ROCHE s. r. o.



www.transplant.cz

Nové možnosti léčby hyperlipidemií u nemocných po transplantaci ledviny

Buchanan C, Smith L, Cobett J, Nelson E, Shihab F. A retrospective analysis of ezetimibe treatment in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2006;6:770–774.

Více než polovina všech úmrtí nemocných s funkční transplantovanou ledvinou je způsobena kardiovaskulárními onemocněními. Vedle tradičních rizikových faktorů vzniku těchto onemocnění hrají velkou roli i faktory méně tradiční, spojené především s alterovanou funkcí štěpu a s léčbou imunosupresivními preparáty. Zhruba u 70 % nemocných po transplantaci se vyvíjí hyperlipidémie, za léky první volby jsou považovány statiny. Jejich nevýhodou je ale možná interakce především s cyklosporinem, a zjevně proto nejsou u nich používány nejvyšší možné dávky. Tím se také vysvětluje fakt, že se u nemocných po transplantaci ledviny zřídka dosáhne cílových koncentrací LDL cholesterolu doporučených NCEP III (National Cholesterol Education Program III). Je tak zjevné, že u těchto rizikových nemocných existuje reálná potřeba dalších kombinačních preparátů.

Ezetimib je nový preparát snižující koncentrace cholesterolu. Je to selektivní inhibitor absorpce cholesterolu ze střevního kartáčového lemu. Jeho výhoda spočívá v tom, že neovlivňuje absorpci ostatních podávaných léků. Na druhou stranu ale současná léčba cyklosporinem zvyšuje plochu pod křivkou a maximální koncentrace ezetimibu. Cílem této retrospektivní studie bylo zhodnotit bezpečnost a účinnost ezetimibu u nemocných po transplantaci ledviny.

V této studii byly prohlédnuty lékařské záznamy u všech nemocných léčených ezetimibem od listopadu 2002 do července 2004 na univerzitě v Utahu. Bylo identifikováno 34 těchto nemocných. Jako léčbu první volby hyperlipidémie obdrželi všichni nemocní statin. Ezetimib byl k léčbě přidán, pokud nemocní nedosáhli cílové hodnoty cholesterolu podle doporučení NKF-K/DOQI nebo NCEP III (celkový cholesterol < 5,18 mmol/l, LDL < 2,50 mmol/l, HDL > 1,55 mmol/l a triglyceridy < 1,69 mmol/l) a byli ve vysokém riziku od 6. týdne po transplantaci ledviny. V monoterapii byl ezetimib používán pouze tehdy, jestliže tito nemocní netolerovali léčbu statiny.

Léčbu statiny pro myalgie a nauseu nebo pro zvýšení hodnot kreatininy netolerovalo osm nemocných, a proto byli léčeni monoterapií; dalších 26 nemocných bylo léčeno kombinací statinu (nejčastěji atorvastatinu) a ezetimibu. Všichni nemocní měli při léčbě ezetimibem nižší koncentrace LDL cholesterolu, největší rozdíly byly ale při kombinací léčbě. Při té došlo i k signifikantnímu poklesu koncentrací celkového a HDL cholesterolu. Léčba ezetimibem nevedla ke změně sérových koncentrací kreatininu, alteraci transamináz, a ani ke změnám hodnot kalcineurinových inhibitorů – cyklosporinu A nebo tacrolimu. Pouze u jednoho nemocného byla léčba ezetimibem přerušena pro myalgie, tremor a průjem; tento nemocný ale netoleroval ani předchozí léčbu statiny.

Tato studie tak prokázala, že ezetimib je bezpečný preparát, který lze úspěšně použít pro léčbu dyslipidemií i u nemocných po transplantaci ledviny při současné léčbě cyklosporinem nebo tacrolimem.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Cílem této komentované studie bylo retrospektivně analyzovat zkušenosti s léčbou ezetimibem u nemocných po transplantaci ledviny v jednom centru. Jde o vysoce aktuální tematiku, která se dostala do světového písemnictví vlastně až v tomto roce. Dosud neexistují žádné kontrolované studie a recentně jsou publikovány pouze individuální zkušenosti s touto léčbou (Kohnle et al., 2006; Langone et al., 2006). Zdá se, že většina autorů používá ezetimib v dávce 10 mg v kombinaci s vysokými dávkami statinů, ostatně tak, jak je v současnosti povoleno používat tento preparát i u nás. Léčba ezetimibem není spojena s vyšším rizikem komplikací, vzácně se objevují myalgie, průjem či třesy, takže lze uzavřít, že je bezpečná i u polymorbidních nemocných léčených imunosupresivou.

Zatím není příliš běžné léčit nemocné po transplantaci ledviny podle cílových koncentrací LDL cholesterolu. Kromě dosažení cílové koncentrace LDL < 2,5 mmol/l je u rizikových nemocných doporučována cílová koncentrace celkového cholesterolu < 5,2 mmol/l, HDL > 1,5 mmol/l a triglyceridů < 1,7 mmol/l. Tyto hodnoty vycházejí z nových doporučení NCEP III (Fletcher et al., 2002). Existuje ale již dostatek údajů o tom, že cílové koncentrace LDL cholesterolu nižší než 2,6 mmol/l jsou spojeny také s nižším výskytem závažných kardiovaskulárních komplikací i u nemocných po transplantaci ledviny (Schonder et al., 2005). Recentně byla publikována extenze studie ALERT, kde byla velká kohorta nemocných léčena fluvastatinem v dávce 80 mg. Neprokázal se žádný vliv na funkci transplantované ledviny, ale nemocní měli signifikantně nižší výskyt nefatálních infarktů myokardu. Celková mortalita byla ale v obou větvích podobná (Holdaas et al., 2005). Předmětem dohadů zůstává nadále otázka, kterého nemocného po transplantaci lze vlastně považovat za rizikového pro vznik kardiovaskulárních komplikací, a tudíž nemocného, u něhož je indikována hypolipidemická terapie. Vezmeme-li v úvahu i ostatní nefrologická doporučení, je pravděpodobné, že prospěch z léčby statiny by mohla mít většina nemocných. To proto, že většinou mají proteinurii, renální dysfunkci, pozitivní anamnézu kardiovaskulárních komplikací, hypertenzi, diabetes, jsou obézní nebo dokonce kouří. V posledním případě je, vzhledem k velkým nákladům na léčbu, vlastně sporné, zda mají být tito nemocní vůbec zařazováni na čekací listinu. Vzhledem k velmi nízké cílové koncentraci celkového a LDL cholesterolu a přítomným rizikovým faktorům by splňovala indikaci léčby statiny opravdu většina nemocných. K ověření prospěšnosti tohoto přístupu by ale bylo nutné uskutečnit takovou studii, kde by byli nemocní léčeni statiny (případně v kombinaci s ezetimibem) podle cílových koncentrací cholesterolu.

Protože léčba některými imunosupresivy (cyklosporin A a steroidy) vede u většiny nemocných k hyperlipidémií a po léčbě

sirolimem (rapamycinem) často dokonce k extrémní hyperlipidémii, je dobře, že máme i my v ruce účinný a bezpečný nástroj, který můžeme u těchto nemocných použít.

Velká studie SHARP, probíhající i v České republice, sleduje účinnost kombinace simvastatinu a ezetimibu v populaci dialyzovaných a u nemocných s renální dysfunkcí. Je ale jasné, že pouze nová, velká, multicentrická, randomizovaná a prospektivní studie může zodpovědět otázku, zda kombinací léčba statinem a ezetimibem snižuje riziko kardiovaskulární morbidity a mortality i v populaci nemocných po transplantaci ledviny.

Literatura

Fedder DO, Koro CE, L'Italien GJ. New National Cholesterol Education Program III guidelines for primary prevention lipid-lowering drug therapy: projected impact on the size, sex, and age distribution of the treatment-eligible population. *Circulation* 2002;105:152–156.

Holdaas H, Fellstrom B, Cole E, et al., and Assessment of LEscol in Renal Transplantation (ALERT) Study Investigators. Long-term cardiac outcomes in renal transplant recipients receiving fluvastatin: the ALERT extension study. *Am J Transplant* 2005;5:2929–2936.

Kohnle M, Pietruck F, Kribben A, et al. Ezetimibe for the treatment of uncontrolled hypercholesterolemia in patients with high-dose statin therapy after renal transplantation. *Am J Transplant* 2006;6:205–208.

Langone AJ, Chuang P. Ezetimibe in renal transplant patients with hyperlipidemia resistant to HMG-CoA reductase inhibitors. *Transplantation* 2006;81:804–807.

Schonder KS, McKaveney TP, Lynch KJ. Retrospective analysis of hyperlipidemia management in a transplant population. *Pharmacotherapy* 2005;25:918–923.

Průjem u nemocných po transplantaci ledviny

Maes B, Hadaya K, de Moor B, et al. Severe diarrhoea in renal transplant patients: results of the DIDACT study. *Am J Transplant* 2006;6:1466–1472.

Nová imunosupresiva umožňují výborné dlouhodobé výsledky transplantací ledvin. Jedním z faktorů, které se uplatňují při jejich výběru, je výskyt jejich nežádoucích účinků. Gastrointestinální nežádoucí účinky imunosupresiv jsou u nemocných po transplantaci ledviny velmi časté a právě průjem patří mezi nejčastější. Závažné průjmy mohou vést k dehydrataci spojené s alterací funkcí štěpu a rovněž ke změnám koncentrací imunosupresivních léků. Výskyt průjmů je často obtížné zjistit, možná proto, že chybí definice, co to závažný průjem vlastně je, a jeho reálný výskyt může být podhodnocen, protože často jde jen o subjektivní pocity nemocných. Kromě vlastních imunosupresivních léků se na výskytu průjmů mohou podílet i další přídatné léky, infekce, diabetes či urémie. Změny v imunosupresivní terapii jako reakce na průjmy mohou vyústit ve vyšší riziko ohrožení nemocného následnou akutní rejekcí. Proto je velmi důležité porozumět etiologii průjmů. Cílem této komentované studie bylo prospektivně sledovat výskyt průjmů v 16 belgických centrech a rovněž unifikovat přístup k závažným průjmům po transplantaci tak, aby zbytečně nedocházelo k neoprávněným zásahům do imunosupresivní terapie. Studie se nazývala DIDACT (*Diarrhea Diagnosis Aid and Clinical Treatment*), byla multicentrická, prospektivní, otevřená a nerandomizovaná a probíhala v letech 2002 až 2004.

Do studie byli zařazeni nemocní splňující kritéria závažného průjmu: více než tři průjemovité stolice za den po dobu delší než týden bez ohledu na dobu po transplantaci a podávanou imunosupresi. Přístup k nemocným s těmito průjmy byl definován a všechna centra ho také dodržovala:

Krok 1: Přerušení přídatné léčby potenciálně spojené s průjmy.

Krok 2: Mikrobiologické vyšetření stolice.

Krok 3: Vyloučení CMV infekce.

Krok 4: Vyloučení bakteriální superinfekce.

Krok 5: Úprava imunosupresivní léčby.

Krok 6: Kolonoskopie.

Krok 7: Empirická terapie.

Do studie bylo zařazeno 108 nemocných, medián vzniku průjmů byly dva roky po transplantaci a medián počtu stolic za den byl pět s tím, že průjem trval zhruba 20 dnů. Zjevně tedy šlo o závažná onemocnění. Medikaci, kterou bylo možno považovat za rizikovou pro vznik průjmu, užívalo na počátku 67 % nemocných. Pozitivní bakteriologický nálezy ve stolici mělo 22 nemocných (nejčastěji byly přítomny *Campylobacter* a *Salmonella*). Léčba těchto infekcí byla úspěšná u 17 z 22 nemocných. Jen osm nemocných mělo diagnostikovanou CMV infekci. Podezření na bakteriální superinfekci bylo u 39 nemocných, kteří pak byli léčeni většinou chinolony, a u 13 nemocných pak opravdu došlo k vymizení průjmu. Celkem u 42 nemocných ze 108 bylo úspěšné vysazení přídatné léčby (39 %).

Dalším krokem byla redukce imunosupresivní léčby dle rozhodnutí investigátorů. Tohoto přístupu bylo použito u 65 ze 108 nemocných. Většina nemocných byla léčena mykofenolát mofetilem (MMF), steroidy a tacrolimem nebo cyklosporinem. Autoři studie nejčastěji snižovali dávky MMF nebo lék dokonce zcela eliminovali z terapie. Remise průjmů bylo dosaženo v 65 % po redukci MMF, ve 42 % po redukci tacrolimu a v 60 % po redukci prednisonu. Léčba MMF byla zcela přerušena u 11 %, tacrolimem u 6 % a steroidy u 4 % nemocných. Koncentrace tacrolimu byly podobné jak u nemocných, u nichž jeho redukce vedla k vymizení průjmů, tak i u těch nemocných, kde změny v léčbě nevedly k žádnému účinku. Koncentrace kyseliny mykofenolové nebyly stanovovány.

Kolonoskopie byla provedena u 41 nemocných, u nichž předchozí manévry nevedly ke zlepšení stavu: 22 nemocných mělo normální nálezy, u 19 nemocných byly popsány patologické změny na sliznici tlustého střeva (eroze, ulcerace, atrofie) a u těchto nemocných byla dále měněna imunosupresivní léčba.

U zbývajících 28 nemocných, kteří neměli žádné léze na sliznici tlustého střeva nebo nereagovali na snížení imunosuprese, pak byla použita symptomatická terapie (Imodium, Hyllak, změny v dietě apod.).

Tato studie tak byla první prospektivní studií zabývající se průjmy u transplantovaných nemocných. Potvrdila, že průjmy v této kohortě nemocných mají různorodou etiologii. Rovněž ukázala, že k redukci imunosuprese by mělo dojít až na konec, po jiných, výše uvedených, opatřeních.

Průjemy po transplantaci ledviny patří mezi poměrně četné komplikace, kterým se většinou nevěnuje mnoho pozornosti, protože neohrožují život a nemocní si často na frekventní stolice mohou i zvyknout. Závažnější průjemy ale mohou vést k dehydrataci a zhoršení funkce transplantované ledviny. Tyto případy se většinou řeší na lůžku agresivní rehydratací spolu se snížením dávek mykofenolát mofetilu nebo tacrolimu, a vzácněji podáváním chinolonů při podezření na bakteriální superinfekci. Velmi často dochází ke vzniku průjmů v prvních dnech po transplantaci. Pokud je u těchto nemocných snižována imunosuprese, jsou ve zjevném riziku vzniku časně akutní rejekce. Průjem tak může poměrně významně ovlivnit osud transplantované ledviny i osud příjemce. Přitom se ale této problematice věnuje v písemnictví okrajová pozornost a v české literatuře na problematiku potransplantačních průjmů téměř nenarazíme.

Akronym pro tuto studii DIDACT je velmi vhodný. Práce má totiž opravdu didaktický význam. I když se nejedná o tzv. „pravou“ vědu, práce popisuje algoritmus přístupu k průjmům u nemocného v delším časovém období po transplantaci ledviny. I když můžeme diskutovat o pořadí jednotlivých kroků autorů, to, že se všechna centra podřídila jednotnému přístupu, ukazuje na jejich značnou vyspělost. V našich krajích bývá snižování dávek imunosupresivních léků často upřednostňováno před ostatními kroky, které ovšem často, jak ukázali autoři studie DIDACT, také vedou ke zlepšení klinického stavu nemocných. Především se nemyslí na vliv ostatní konkomitantní léčby a ani kultivace stolice či možná replikace CMV není vyšetřována u všech nemocných. Spíše se dává přednost kolonoskopickému vyšetření.

Je zajímavé, že výskyt pseudomembranózní kolitidy nebyl ve studii vůbec zachycen a rovněž kultivační průkaz clostridiové infekce byl pouze u dvou nemocných. Přitom tato onemocnění bývají v literatuře často zmiňována (Ponticelli, 2005). Může to být způsobeno tím, že v protokolu studie byla kolonoskopie až na předposledním místě, takže předchází terapie včetně antibiotické mohly tento stav vyřešit dříve. Jakkoli je výskyt průjmů v delším období po transplantaci ledviny častou komplikací i u nás, nejsou k dispozici žádná věrohodná data. Výskytem průjmu v prvních dnech po transplantaci jsme se zabývali i v našem centru. Zjistili jsme, že časný průjem je daleko více spojen se zvoleným profylaktickým antibiotickým režimem než s podáváním imunosupresiv či jejich koncentracemi. Je tak hrubou chybou snižovat dávky imunosupresiv v adaptačním období po transplantaci (Lyerová, 2006). Nakonec i v delším období po transplantaci je snižování dávek imunosupresiv až na jednom z posledních míst, ostatně jak ukazují výsledky studie DIDACT.

Literatura

- Lyerová L, Lanska V, Vitko S, Teplan V, Viklický O. Ciprofloxacin but not cefuroxim as inductive prophylactic agents increases the risk for early diarrhoea in kidney transplant recipients. World Transplant Congress. Transplantation 2006, abstrakt No. 2695.
- Ponticelli C, Passerini P. Gastrointestinal complications in renal transplant recipients. Transpl Int 2005;18:643-650.

Inhibitory ACE a antagonisté angiotensinu jsou starším pacientům s diabetem podávány stále nedostatečně

Winklemayer C, Fischer MA, Schneeweiss S, et al. Underuse of ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers in elderly patients with diabetes. Am J Kidney Dis 2005;46:1080-1087.

Diabetická nefropatie je dnes v rozvinutých zemích příčinou chronického selhání ledvin u 30–50 % dialyzovaných pacientů. Její zastoupení mezi příčinami terminálního selhání ledvin v posledních dvaceti letech trvale rostlo. Velké prospektivní randomizované kontrolované studie prokázaly, že inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu a/nebo blokátory receptorů AT₁ pro angiotensin II (antagonisté angiotensinu) snižují riziko vzniku mikroalbuminurie u hypertenzních normoalbuminurických pacientů s diabetem 2. typu (Ruggenti et al., 2004), riziko vývoje proteinurie u mikroalbuminurických pacientů s diabetem 2. typu (Parving et al., 2001) a riziko progresu chronické renální insuficience u pacientů s manifestní diabetickou nefropatií na podkladě diabetu typu 1 (Lewis et al., 1993) i 2 (Brenner et al., 2001; Lewis et al., 2001). Inhibitory ACE a/nebo antagonisté angiotensinu by proto měly být dle různých doporučení (ADA, 2004) podávány všem diabetikům nejpozději ve fázi mikroalbuminurie, podle novějších dat (Ruggenti et al., 2004) již všem hypertenzním diabetikům. Důležitou otázkou je, jak jsou tato doporučení realizována v klinické praxi.

Autoři komentované americké studie sledovali pomocí programu PACE (Pharmaceutical Assistance Contract for the Elderly) kohortu diabetiků starších než 65 let. Systém PACE sleduje preskribované léky a jejich úhradu u pacientů s ročním příjmem nižším než 17 000 USD, do studie byli zařazeni pacienti s diagnózou diabetes mellitus léčení perorálními antidiabetiky nebo inzulinem. Do sledování nebyli zařazeni diabetici s terminálním selháním ledvin a diabetici po transplantaci ledvin. Mezi diabetiky bylo dále možno identifikovat pacienty s hypertenzí a pacienty s mikroalbuminurií, proteinurií či nefrotickým syndromem. U všech pacientů byla sledována preskripce inhibitoru ACE nebo antagonisty angiotensinu v prvních třech měsících roku 2003.

V rámci programu PACE bylo identifikováno 35 644 diabetiků léčených v letech 2001 a 2002 perorálními antidiabetiky nebo inzulinem. Po vyřazení pacientů s terminálním selháním ledvin, pacientů po transplantaci ledviny, pacientů zemřelých před 31. 3. 2003 a pacientů s chybějícími daty zbylo 30 750 diabetiků starších než 65 let. Střední věk těchto pacientů byl 78,4 ± 6,4 let, 81 % z nich byly ženy, více než 90 % z nich bylo bělošského, jen 8 % černošského původu. Více než polovina z nich (59 %) byla v roce 2002 vedena pod diagnózou ischemická choroba srdeční, 22 % mělo chronické srdeční selhání, 16 % cévní onemocnění mozku, 17 % ischemickou chorobu dolních končetin a 17 % chronickou obstrukční plicní chorobu.

Hypertenze byla diagnostikována u 68 % pacientů, proteinurie nebo chronické onemocnění ledvin s proteinurií byly zaznamenány jen u 4 % (1 243) nemocných. Pacienti s hypertenzí a proteinurií byli starší než ostatní diabetici a měli více komorbidit.

Inhibitor ACE nebo antagonist angiotensinu byly v prvním trimestru roku 2003 předepsány jen 50,7 % diabetiků s hypertenzí nebo proteinurií. Z celkového počtu pacientů s hypertenzí bez proteinurie to bylo u 50,5 %, z pacientů s hypertenzí a proteinurií u 54,7 %. Bližší analýza ukázala, že inhibitory ACE a antagonisté angiotensinu byly předepisovány významně méně často starším pacientům (pravděpodobnost preskripce těchto léků byla u pacientů ve věku 75–84 let o 8 % nižší a u pacientů starších než 85 let o 30 % nižší než u nemocných ve věku 65–74 let), inhibitory ACE a antagonisté angiotensinu byly také předepisovány o něco méně často (o 7 %) mužům. Původ ani roční příjem neměl na preskripci vliv. Obě skupiny léků byly předepisovány častěji pacientům s ischemickou chorobou srdeční (o 16 %) a s chronickým srdečním selháním (o 31 %), naopak významně méně často byly předepisovány pacientům s chronickou obstrukční plicní nemocí (o 16 %), demencí (o 18 %), depresí (o 16 %) nebo jiným duševním onemocněním (o 23 %). Zatímco u hypertoniků neměla proteinurie žádný vliv na četnost preskripce inhibitorů ACE a/nebo antagonistů angiotensinu, u normotenzních pacientů s proteinurií byly tyto látky předepsány významně méně často (o 38 %).

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Komentovaná studie je největší populační studií zaměřenou na používání inhibitorů ACE a blokátorů receptorů AT₁ pro angiotensin II (antagonistů angiotensinu) u starších diabetiků v reálné klinické praxi. Hlavním poznatkem je skutečnost, že ani jeden z léků této skupiny nebyl předepsán téměř polovině nemocných, kteří ho měli dle klinických doporučení (např. Americké diabetické asociace) dostávat. U hypertenzních diabetiků s proteinurií byly oba léky předepisovány jen nevýznamně častěji a u proteinurických pacientů, kteří nebyli evidováni jako hypertonici, dokonce významně méně často.

Starší studie před publikací velkých klinických studií s antagonisty angiotensinu u diabetiků s nefropatií (Brenner et al., 2001; Lewis et al., 2001; Parving et al., 2001) uváděly ještě o něco nižší zastoupení diabetiků s hypertenzí a/nebo proteinurií léčených inhibitory ACE nebo antagonisty angiotensinu (obvykle 40–45 %, viz Scarsi et al., 2000). Naopak vyšší zastoupení pacientů léčených inhibitory ACE a antagonisty angiotensinu (64 % diabetiků s hypertenzí, 74 % diabetiků s hypertenzí a proteinurií) bylo zjištěno u mladších pacientů intenzivněji sledovaných (Rosen et al., 2004).

Je 50 % opravdu nízké číslo a můžeme zlepšením edukace lékařů pečujících o diabetiky dosáhnout lepších výsledků? Léčba inhibitory ACE představuje jen část péče o diabetiky. Dle amerických dat se odhaduje, že zhruba polovina diabetiků má i jinak

suboptimální péči. Navíc i ve zmíněných velkých klinických studiích přerušilo během asi tříletého sledování léčbu blokátorem receptorů AT₁ pro angiotensin II 46,5 % pacientů – u 17,2 % z nich to bylo v důsledku nežádoucích účinků (Brenner et al., 2001), u zbývajících byla hlavním problémem pravděpodobně nedostatečná compliance pacientů.

Důvody nižší preskripce léků z obou lékových skupin starším diabetikům mohou být obavy z vyššího rizika nežádoucích účinků (hyperkalémie či zhoršení renální funkce), ale také (vedle podcenění významu renoprotekce vůbec) představa, že u starších pacientů nemá renoprotekce vzhledem k jejich omezenému dožití význam, což zřejmě není vzhledem ke stále se zvyšujícímu zastoupení této populace mezi dialyzovanými pacienty příliš racionální úvaha. Data z komentované studie naznačují, že pacienti, kteří nedostávali inhibitory ACE ani antagonisty angiotensinu, byli obecně hůře léčeni, dostávali např. významně méně často statiny.

Velmi důležitou otázkou je rozdíl v kvalitě péče u pacientů léčených praktickými lékaři (většina pacientů v komentované studii) nebo specialisty. Kontrola endokrinologem zvyšovala v komentované studii pravděpodobnost léčby inhibitorem ACE či antagonistou angiotensinu o 24 %, není však jasné, zda k endokrinologovi nebyli posláni právě pacienti se závažnějším nálezem, u nichž byla indikace sledovaných léků naléhavější.

Nedávno publikovaná mexická studie (Martínez-Ramírez et al., 2006) srovnávala léčbu diabetiků 2. typu s časnou nefropatií praktickými lékaři a nefrology a prokázala jasně lepší výsledky léčby (lepší kontrola systolického krevního tlaku, menší vzestup albuminurie, menší pokles renální funkce) u pacientů léčených nefrology, mj. pravděpodobně i proto, že tito pacienti dostávali výrazně častěji inhibitory ACE (42 % vs. 17 %) nebo antagonisty angiotensinu (39 % vs. 4 %). Kontrola specialisty je tedy pro pacienty výhodná, diskutovat lze snad pouze její efektivitu z hlediska nákladů a kapacity specialistů.

V každém případě komentovaná studie ukazuje, že inhibitory ACE ani antagonisté angiotensinu nejsou u starších diabetiků v běžné klinické praxi dostatečně využívány. Bylo by velmi zajímavé získat podobná data i pro Českou republiku s následným cílem zlepšit edukaci praktických lékařů a jejich spolupráci s dalšími odborníky (diabetology a nefrology).

Literatura

- American Diabetes Association: Clinical practice recommendations 2004. *Diabetes Care* 2004;27:S1–S143.
- Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861–869.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, et al. The effect of angiotensin converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993;329:1456–1462.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851–860.
- Martínez-Ramírez HR, Jalomo-Martínez B, Cortés-Sanabria L, et al. Renal function preservation in type 2 diabetes mellitus patients with early nephropathy: a comparative prospective cohort study between primary health care doctors and a nephrologist. *Am J Kidney Dis* 2006;47:78–87.
- Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:870–878.

Rosen AB, Karter JJ, Liu JY, et al. Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in high-risk clinical and ethnic groups with diabetes. *J Gen Intern Med* 2004;19:669–675.

Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004;351:1941–1951.

Scarsi KK, Bjornson DC. The use of ACE inhibitors as renoprotective agents in Medicaid patients with diabetes. *Ann Pharmacother* 2000;34:1002–1006.

Jaká je prognóza pacientů s těžkou chronickou renální insuficiencí?

Evans M, Fryzek JP, Elinder C-G, et al. The natural history of chronic renal failure: results from an unselected, population-based, inception cohort in Sweden. *Am J Kidney Dis* 2005;46:863–870.

Prevalence pacientů s chronickým selháním ledvin léčných náhradou funkce ledvin stále roste. Dialyzační léčba je velmi nákladná, obvykle je na léčbu 0,1–0,2 % populace vynakládáno 4–7 % celkových nákladů na zdravotní péči. Kvalita života dialyzovaných pacientů je jistě proti nedialyzovaným pacientům s chronickou renální insuficiencí výrazně snížena a mortalita pacientů s terminálním selháním ledvin léčených hemodialýzou přitom zůstává stále velmi vysoká (roční mortalita 20–25 %) (USRDS, 2004). Pacienti léčení transplantací ledviny mají sice výrazně (cca 10krát) nižší roční mortalitu než dialyzovaní pacienti, jejich mortalita je však stále významně vyšší než u věkově srovnatelné běžné populace.

V současné době máme velmi omezené informace o mortalitě a riziku vývoje terminálního selhání ledvin vyžadujícího náhradu funkce ledvin u homogenní neselektované populace pacientů s pokročilou chronickou renální insuficiencí. Dostupné informace se týkají pacientů z randomizovaných klinických studií, kteří představují selektovanou populaci nemocných s pravděpodobně menším zastoupením komorbidit než obvykle, a tedy i lepší prognózou (Keane et al., 2003). Pacienti s pokročilou chronickou renální insuficiencí (CKD 4 – kalkulovaná glomerulární filtrace 0,25–0,50 ml/s/1,73 m²) jsou navíc ve většině prospektivních randomizovaných kontrolovaných studií nedostatečně zastoupeni.

V komentované švédské studii byla vytvořena během dvouletého období (1996–1998) kohorta pacientů ve věku 18–74 let se sérovou koncentrací kreatininu opakovaně vyšší než 300 μmol/l u mužů a 250 μmol/l u žen. Laboratorní měření kreatininu byla prováděna v 68 laboratořích a klinická data byla ověřována v 60 nemocnicích v celém Švédsku. Ze sledování byli vyloučeni pacienti s akutním selháním ledvin, terminální fází maligního onemocnění a po transplantaci ledviny. U pacientů, u nichž byla chronická renální insuficience nejistá, bylo o zařazení do sledování rozhodnuto na základě dalšího stanovení sérové koncentrace kreatininu po třech měsících (vzhledem k variabilitě měření byla při tomto druhém sledování tolerována u mužů koncentrace vyšší než 250 μmol/l a u žen vyšší než 200 μmol/l). U všech zařazených pacientů byl k dispozici věk, pohlaví, BMI, typ

renálního onemocnění a glomerulární filtrace byla kalkulována na základě rovnice ze studie MDRD. Primárními sledovanými parametry bylo zahájení náhrady funkce ledvin (dialýza nebo transplantace) a smrt. Doba sledování byla ukončena k 31. 12. 2002.

Do sledování bylo zařazeno celkem 1 189 pacientů, z nichž 69 zemřelo krátce po zařazení bez informovaného souhlasu a bylo z další analýzy vyřazeno. Z 1 120 pacientů 920 souhlasilo s dlouhodobým sledováním. Podle věku bylo 41 % pacientů starších než 65 let, 40,9 % bylo ve věku 45–64 let a jen 18,2 % pacientů bylo mladších než 45 let. Ženy představovaly 35,3 % studované populace. BMI nižší než 20 mělo 8,4 % pacientů, 41 % mělo BMI v rozmezí 20–25, 34,1 % v rozmezí 25–30 a 13,7 % více než 30. Mezi příčinami chronického onemocnění ledvin byly nejčastěji zastoupeny diabetická nefropatie (30,9 %), glomerulonefritidy (23,9 %), nefroskleróza (15 %), hereditární nefropatie (10,7 %) a systémová onemocnění postihující ledviny (8,8 %). Střední sérová koncentrace kreatininu v době zahájení sledování byla u mužů 336 μmol/l a u žen 281 μmol/l. Kalkulovaná glomerulární filtrace se pohybovala v rozmezí 0,03–0,4 ml/s, všichni pacienti tedy měli chronické onemocnění ledvin dle klasifikace NKF (NKF, 2002) ve stadiu 4 nebo 5. Kalkulovaná glomerulární filtrace byla nižší než 0,25 ml/s (stadium 5) u 33,8 %.

Náhrada funkce ledvin byla během doby sledování zahájena u 739 (80,3 %) pacientů, jen 4 % byla primárně transplantována, zbylí pacienti byli primárně léčeni dialýzou. Během doby sledování bylo ale 248 pacientů (34 %) transplantováno. Po jednom roce, resp. po třech letech, sledování bylo 64 %, resp. 29 % pacientů naživu bez náhrady funkce ledvin. Čas do zahájení léčby náhradou funkce ledvin závisel na vstupní glomerulární filtraci, věku (vyšší pravděpodobnost dřívějšího zahájení náhrady funkce ledvin u mladších pacientů) a pohlaví (dřívější potřeba zahájení náhrady funkce ledvin u mužů), ale nikoli na BMI. Progrese byla rychlejší u diabetické nefropatie a pomalejší u nefrosklerózy.

Během doby sledování zemřelo 389 pacientů (42 %). Roční přežití bylo 97 %, tříleté 75 % a pětileté přežití 61 %. Jako příčina smrti bylo u 37,5 % uvedeno kardiovaskulární onemocnění, následované diabetem (14,7 %), urémií (8,7 %), přerušením dialyzační léčby (4,9 %) a infekcemi (4,6 %). Jen 9,7 % všech zemřelých zemřelo před zahájením léčby náhradou funkce ledvin. Příčinou smrti těchto pacientů bylo kardiovaskulární onemocnění (35 %), následované malignitami (13 %) a diabetem (12 %). Mortalita byla výrazně vyšší u nemocných starších 65 let, u pacientů s BMI nižším než 20 a byla také vyšší u pacientů s chronickým onemocněním ledvin na podkladě diabetické nefropatie ve srovnání s pacienty s glomerulonefritidou. Obezita měla hraničně významný ochranný účinek. Vstupní kalkulovaná glomerulární filtrace neměla vztah k mortalitě. Ve srovnání s běžnou švédskou populací měli pacienti 8,3krát vyšší mortalitu, rozdíl byl výraznější u žen (12,3krát) a u osob mladších než 45 let (20,6krát).

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Komentovaná studie přináší výjimečně cenné údaje o asi nejméně analyzované podskupině nemocných s chronickým onemocněním ledvin, o dosud nedialyzovaných pacientech s velmi pokročilou chronickou renální insuficiencí (stadium 4 a 5 chronického onemocnění ledvin). Vzhledem k tomu, že jde o prospektivní sledování definované kohorty nemocných, jsou získaná data ohledně mortality a rizika (rychlosti) vývoje terminálního selhání ledvin mnohem spolehlivější než data z průřezových studií, která hodnotí prevalenci jednotlivých stadií chronického onemocnění ledvin a mají pravděpodobně vyšší zastoupení pomaleji progredujících pacientů. Slabinou komentované studie je, že k zařazení je nutné stanovení sérové koncentrace kreatininu. Je jistě možné, že u pacientů s chronickou renální insuficiencí, kteří mají méně komorbidit, není sérová koncentrace kreatininu vůbec vyšetřována nebo je vyšetřována málo často, a studie tak mohla selektovat podskupinu více nemocných osob se sníženou renální funkcí. Také stanovení hranice podle sérové koncentrace kreatininu, měřené v mnoha laboratořích nestandardizovaně, mohlo snížit homogenitu souboru pacientů.

Zatímco např. u pacientů s diabetickou nefropatií a méně pokročilou renální insuficiencí (stadium 3 chronického onemocnění ledvin) je zřejmě riziko úmrtí výrazně (až 10krát) vyšší než riziko vývoje terminálního selhání ledvin, v této neselektované populaci pacientů s velmi pokročilou renální insuficiencí zemřelo před dosažením terminálního selhání jen 10 % nemocných. Ještě zajímavější ale je, že cca 10 % této populace mělo tak pomalou progresi chronické renální insuficience (nebo spíše takovou stabilizaci reziduální glomerulární filtrace), že u nich nebylo nutno zahájit léčbu náhradou renální funkce ani během pětiletého sledování.

V britské studii Dreye et al. (2003) byla hodnocena mortalita a vývoj do terminálního selhání ledvin vyžadujícího náhradu funkce ledvin u 1 076 osob se sérovou koncentrací kreatininu vyšší než 150 $\mu\text{mol/l}$. Z této sestavy během 5,5 let sledování 69 % pacientů zemřelo a jen 4 % progredovala do terminálního selhání ledvin. Riziko progresu ale i v této studii výrazně stoupalo v podskupinách s vyšší vstupní sérovou koncentrací kreatininu (21 % u pacientů s koncentrací kreatininu $> 316 \mu\text{mol/l}$ a 46 % u pacientů s koncentrací kreatininu $> 504 \mu\text{mol/l}$). Rozdíly proti komentované studii mohou být způsobeny rozdíly ve vstupní sérové koncentraci kreatininu, vyšším věkem pacientů v britské studii (střední věk 77 let) i různým přístupem k zahájení náhrady funkce ledvin (počet pacientů nově zařazených do dialyzačního léčení byl v roce 2002 ve Velké Británii podstatně nižší než ve Švédsku – 46 vs. 125 nových pacientů na milion obyvatel).

Interpretace některých zjištěných dat zůstává poněkud nejistá vzhledem k ne zcela jednotným kritériím zahájení chronické dialyzační léčby. Rychlejší progresu chronické renální insuficience u mužů (způsobená snad hormonálními vlivy) byla popsána i v nedávno publikované metaanalýze (Neugarten et al., 2000), jiná práce ale ukazuje, že ženy mohou být zařazovány do dialyzačního programu až při nižší úrovni glomerulární filtrace (Kausz et al., 2000). Podobně kontroverzní je i pozorování rychlejší progresu chronické renální insuficience u mladších nemocných, popsané

již v minulosti např. u diabetiků 1. typu (Klein et al., 1999). Faktor časnějšího zahájení léčby u mladších pacientů při vyšší glomerulární filtraci nelze na základě dostupných dat jednoznačně vyloučit.

Vyšší mortalita pacientů s pokročilou chronickou renální insuficiencí a BMI nižším než 20 je ve shodě s již dříve popsanou vyšší mortalitou dialyzovaných pacientů s nízkým BMI (Leavey et al., 2001). Důvodem může být malnutrice či akumulace komorbidit.

Pro praxi bych z této studie rád zdůraznil dva důležité aspekty. Více než polovina pacientů s velmi pokročilou chronickou renální insuficiencí mohla být léčena konzervativně (bez nutnosti léčby náhradou funkce ledvin) více než rok. I když byla mortalita pacientů s pokročilou chronickou renální insuficiencí vysoká, byla přece jen nižší než mortalita dialyzovaných pacientů. Ukazuje se tedy, že i u takto pokročilé chronické renální insuficience může mít smysl se snažit zahájení dialyzační léčby oddálit. Nedávno publikovaná čínská studie ukázala, že i u pacientů s pokročilou chronickou renální insuficiencí zpomaluje léčba inhibitory ACE významně (o 23 %) rychlost progresu chronické renální insuficience (Hou et al., 2006). Využití všech současných možností léčby nepochybně souvisí také s včasným předáním pacientů s chronickým onemocněním ledvin do péče nefrologů.

Literatura

- Drey NA, Roderick PA, Mullee MA, et al. A population-based study of the incidence and outcomes of diagnosed chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;42:677–684.
- Hou FF, Zhang X, Zhan GH, et al. Efficacy and safety of benazepril for advanced chronic renal insufficiency. *N Engl J Med* 2006;354:131–140.
- Kausz AT, Obrador GT, Arora P, et al. Late initiation of dialysis among women and ethnic minorities in the United States. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:2351–2357.
- Keane WF, Brenner BM, de Zeeuw D, et al. The risk of developing end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy: the RENAAL study. *Kidney Int* 2003;63:1499–1507.
- Klein R, Klein B, Moss S, et al. The 10-year incidence of renal insufficiency in people with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:743–751.
- Leavey SF, McCullough K, Hecking E, et al. Body mass index and mortality in healthier as compared with sicker haemodialysis patients: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:2386–2394.
- National Kidney Foundation: K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39:S46–S75.
- Neugarten J, Acharya A, Silbiger SR. Effect of gender on the progression of nondiabetic renal disease: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:319–329.
- US Renal Data System: USRDS 2004 Annual Data Report. The National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2003:117–138; 203–216.

Průběh hepatorenálního syndromu typu 1 po transplantaci jater

Marik PE, Wood K, Starzl T. The course of type 1 hepato-renal syndrome post liver transplantation. *Nephrol Dial Transpl* 2006;21:478–482.

Je známo, že selhání funkce jater je často spojeno se snížením či dokonce selháním funkce ledvin. Snížení renální funkce před transplantací jater tak významně ovlivňuje průběh a výsledek v potransplantačním období.

Renální selhání může být spojeno se známými a definovanými faktory, jako je deplece objemu extracelulární tekutiny,

nefrotoxicke léky, sepsy nebo šokový stav. Ne vždy je však příčina jasná a u řady nemocných s jaterní cirhózou se selhání rozvine, aniž lze určit jasnou klinickou korelaci, a to při normálním nálezu v renální histologii.

Stav současného postižení jater a ledvin se obecně nazývá hepatorenální syndrom (HRS). U nemocných s jaterní cirhózou může být v 8–10 % příčinou následného ledvinového selhání.

Gines a spol. sledovali 234 nemocných s cirhózou a ascitem bez předchozího renálního poškození po dobu pěti let. V této studii byl zaznamenán výskyt HRS dokonce ve 39 % případů. Patofyziologický mechanismus HRS je spojen s vazokonstrikcí v renální cirkulaci, jejíž příčina není plně objasněna. Pravděpodobně je multifaktoriální a zahrnuje poruchy cirkulace spojené s celkovou i lokální aktivací vazokonstrikčních mechanismů. Ve snaze lépe a přesněji definovat HRS byla v roce 1996 Mezinárodním společenstvím pro ascites (International Ascites Club – IAC) definována hlavní a vedlejší kritéria umožňující rozlišení HRS do základních typů: typu 1 a typu 2. Jedním z hlavních kritérií byla rychlost poklesu renální funkce, přičemž u typu 1 byla arbitrárně definována jako vzestup sérové koncentrace kreatininu o 100 % přesahující hodnotu 150 $\mu\text{mol/l}$ do dvou týdnů. Nemocní s pomalejším vzestupem byli zařazeni do typu 2.

Pacienti s takto definovaným HRS typu 1 měli velmi špatnou prognózu ve srovnání s typem 2. Medián přežívání pro typ 1 byl v některých případech v rozmezí 2–4 týdnů. Léčebná opatření zahrnují podávání látek ovlivňujících vazokonstrikci současně s volumovou expanzí koloidy (obvykle albumin). Výsledky léčby (koloidy + analoga vasopresinu – ornipresin či terlipresin, noradrenalin a somatostatin) však nebyly jednoznačně úspěšné.

Transplantace jater představuje léčebnou metodu pro nemocné s cirhózou jater a HRS typu 1, neboť úspěšně odstraní příčinu i následek vedoucí k hepatorenálnímu syndromu. Autoři studie sledovali z tohoto aspektu otázku, jak rozvoj funkce jater po transplantaci ovlivňuje funkci ledvin u nemocných s HRS typu 1. Retrospektivní studie byla uskutečněna u 28 nemocných, jimž byla transplantována játra v Montefiore Hospital, University of Pittsburgh, v období 6/2001 až 6/2004. Byli vybráni nemocní dle kritérií IAC pro HRS typ 1, u nichž byla vyloučena jiná příčina renálního selhání (šok, bakteriální infekce, ztráty tekutin, nefrotoxicke léky včetně diuretik, proteinurie a sonografická evidence pro obstrukční uropatii či parenchymatózní poškození).

K hodnocení byl použit matematický model pro výpočet pretransplantačního rizika u těchto nemocných:

MELD = model for end-stage liver disease) : $[0,957 \times \log_e (\text{creatinine mg/dl}) + 0,387 \times \log_e (\text{bilirubin mg/dl}) + (\text{INR}) + 0,643] \times 10$.

Minimální hodnota zadaného sérového kreatininu činila 4 mg/dl.

Z výsledku sledování nemocných s HRS typu 1, kteří podstoupili úspěšnou ortotopickou transplantaci jater, vyplynulo, že průměrné hodnoty MELD skóre byly 30 ± 6 . HRS byl úspěšně zvládnut u 16 (58 %) nemocných.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Komentovaná práce je ojedinělá svým sledováním rozvoje a průběhu HRS typu 1 u nemocných po ortotopické transplantaci jater. Jejím hlavním přínosem je zjištění, že pouze 58 % nemocných s HRS nemělo tento nálezu v potransplantačním období. Jedním z možných vysvětlení je nefrotoxicke vliv tacrolimu, jak uvádějí Gines a spol. (2003) či Cassinello a spol. (2003). Tuto možnost však autoři práce nepotvrdili vzhledem k přesné monitoraci koncentrací. Ani možnost dialyzačního léčení před transplantací jater či doba zařazení do čekací listiny přímo neovlivní následné zlepšení renálních funkcí.

V protikladu k doposud přijímanému názoru (Gines et al., 1993), že úprava renální funkce nastává bezprostředně po úspěšné transplantaci jater, bylo v poslední době řadou autorů (viz. komentované studie) ukázáno, že rozvoj renální funkce může být pozvolný trvající 14–21 dní (Moreau et al., 2002), v některých studiích dokonce 3–7 měsíců (Capling et al., 2004).

Výpočet pomocí MELD skóre však nelze úspěšně použít u nemocných s cirhózou na podkladě ethylismu. Ačkoli jasné vysvětlení v současné době chybí, Watt a spol. (2002) se domnívají, že významnou roli sehrává zvýšená hodnota TNF α pravidelně zjišťovaná u alkoholické cirhózy, stejně jako toxicke vliv alkoholu na syntézu prostagladinu v ledvinách a poškození buněk proximálního tubulu.

Přes všechna tato úskalí úspěšného ovlivnění HRS typu 1, není hepatorenální syndrom indikací ke kombinované transplantaci ledviny a jater.

Literatura

- Gines P, Guevara M, Arroyo V, Rodes J. Hepatorenal syndrome. *Lancet* 2003;362:1819–1827.
- Cassinello C, Moreno E, Gozalo A, et al. Effects of ortotopic liver transplantation on vasoactive systems and renal function in patients with advanced liver cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2003;48:179–186.
- Gines A, Ascorsell A, Gines P, et al. Incidence, predictive factors and prognosis of hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 1993;105:229–236.
- Moreau R, Durand F, Poynard T, et al. Terlipressin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome: a retrospective multicenter study. *Gastroenterology* 2002;122:923–930.
- Capling RK, Bastani B. The clinical course of patients with type 1 hepatorenal syndrome maintained on hemodialysis. *Renal Failure* 2004;26:563–568.
- Watt K, Uhanova J, Minuk GY. Hepatorenal syndrome: diagnostic accuracy, clinical features and outcome in a tertiary care centre. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2046–2050.

Zvýšený význam močového albuminu v predikci (rozvoje) diabetické nefropatie

Caramori ML, Fioretto P, Mauer M. Enhancing the predictive value of urinary albumin for diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:339–352.

Recentní studie US Renal Data System ukazuje dramatické zvýšení incidence konečného stadia selhání ledvin (ESRD) způsobené diabetem. V letech 1999–2003 byl diabetes příčinou 45 % nových případů ESRD. Toto zvýšení však nemůže být zcela vysvětleno pouze zvýšením prevalence

diabetu a zlepšením dostupnosti a kvality dialyzační léčby. Nepochybně zde hrají roli další zevní faktory spoluzodpovědné za rozvoj diabetické nefropatie. Zatímco populace diabetiků vzrostla v období 1984–1996 o 40 %, počet nemocných, kteří zahájili dialyzační léčbu z důvodů progresu diabetické nefropatie, vzrostl o 400 %. A tento nárůst byl zaznamenán navzdory přijatým opatřením ke kontrole glykémie, krevního tlaku a ovlivnění systému RAS.

Je nepochybné, že na průběh onemocnění má rozhodující vliv včasný záchyt onemocnění a detekce exkrece močového albuminu, přesněji stanovení mikroalbuminurie (MA). Iničiální retrospektivní studie u diabetu 1. typu ukazovaly, že 10–15 % nemocných progreduje ze stadia bez albuminurie do stadia mikroalbuminurie či manifestní proteinurie během 6–14 let. Recentní data ze Steno Diabetes Center pak prokázala vyšší rychlost progresu u starších nemocných. Zajímavé však bylo na druhé straně zjištění, že po úpravě léčebného protokolu více než 30 % nemocných s mikroalbuminurií ji buď přechodně, nebo trvale ztratilo. Předpokládá se, že kolem 30 % nemocných s MA se během zhruba deseti let dostane do stadia manifestní proteinurie.

Tato zjištění platí pro diabetes 1. typu. V současné době je však nejméně 85 % případů diabetické nefropatie ve fázi ESRD způsobeno diabetem 2. typu. Z literárních dat vyplývá, že během šesti- až devítiletého sledování incidence činila progresu ze stadia normoalbuminurie do mikroalbuminurie a proteinurie 20–30 % či dokonce 30–40 %.

V britské studii (The United Kingdom Prospective Diabetes Study – UKPDS), sledující data více než 5 000 nemocných od doby stanovení diagnózy diabetu 2. typu, byla zjištěna progresu normoalbuminurie do mikroalbuminurie ve 2 % za rok, z mikroalbuminurie do proteinurie ve 2,8 % za rok a z proteinurie ke zvýšené sérové hodnotě kreatininu (nad 175 $\mu\text{mol/l}$) či do stadia ESRD ve 2,3 % za rok. Kardiovaskulární úmrť se zvýšilo z původního ročního 0,7 % při normoalbuminurii na 2 % při mikroalbuminurii, 3,5 % při proteinurii a 12,1 % při zvýšené hodnotě kreatininu či ESRD.

Velmi významným faktorem ovlivňujícím progresi je glykovaný hemoglobin (HbA_{1c}) a časné podávání antihypertenziv, především ovlivňujících systém RAS.

Významnou roli může hrát i dědičnost – v recentní studii dvojčat dokládá Rich (2006) velmi významnou rodinnou genetickou predispozici k rozvoji diabetické nefropatie. Rovněž etnické závislosti ukazují, že hispánské a indiánské populace mají významně vyšší výskyt hypertenze. Kardiovaskulární morbidita a mortalita je až dvojnásobně vyšší. Dlouhodobě stabilizovaná glykémie s normálními hodnotami HbA_{1c} může též dlouhodobě ovlivnit osud nemocného, a to již v časné fázi onemocnění (předpokládaný „memory effect“). Systolický krevní tlak je třeba udržovat na hodnotách 125 mm Hg a monitorovat ho zprvu 24 hodin denně.

Existuje velmi těsný vztah mezi diabetickou retinopatií a nefropatií. Dřívější teorie předpokládající rozvoj diabetické retinopatie téměř u všech nemocných s dlouholetou anamnézou diabetu, zatímco rozvoj nefropatie jen asi u 25 % pacientů, není již v současné době přijímána. U diabetu

1. typu je téměř souměřitelný výskyt diabetické retinopatie a diabetické nefropatie při podrobnějším hodnocení cévního pozadí a bioptických nálezů diabetických ledvin. Podobné závěry byly učiněny i u nemocných s diabetem 2. typu, a to především při rozvoji mikroalbuminurie, proteinurie a progresu kreatininu. Všichni nemocní s prokázanou diabetickou glomerulopatií měli známky diabetické retinopatie a analogicky všichni nemocní s proliferativní diabetickou retinopatií měli též diabetickou glomerulopatii. Při mikroalbuminurii činila 56 % a při proteinurii dokonce 75 %.

Poslední zmínka byla věnována kouření cigaret, které nepochybně představuje u diabetiků nezávislý rizikový faktor pro rozvoj mikroalbuminurie, proteinurie a progresu do ESRD.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Autoři v recentním přehledu shrnuli současné názory na výskyt a progresi diabetické nefropatie. Je nepochybné, že rozhodující roli ve snaze o ovlivnění průběhu onemocnění hraje časný záchyt jak samotného diabetu, tak mikro- či následně makroalbuminurie.

Mikroalbuminurii definujeme hodnotami močového albuminu 20–200 $\mu\text{g/min}$, což odpovídá ekvivalentu poměrem albumin : kreatinin 30–300 mg/g. Zde se však můžeme dopustit nepřesností s ohledem na tělesnou hmotnost (hmotnost svalové tkáně) a také pohlaví a věk. Hodnoty u žen a starších jedinců budou významně nižší (Andersen et al., 2000).

Další důležitý moment je spojen s metodikou stanovení albuminu v moči. Převážně se stanovuje tzv. intaktní albumin, tj. frakce profiltrovaného sérového albuminu, který nebyl resorbován v buňkách proximálního tubulu. Stanovení se provádí imunochemicky (imunonefelometricky, imunoturbidimetricky či RLA). V moči se však dále nacházejí albumin-derivované peptidy, které nejsou detekovány, a část intaktního albuminu nedetekovatelná imunometodami. Správně bychom měli provádět stanovení HPLC (Comper et al., 2005), neboť při jiných metodách je záchytnost opožděna až o 2–4 roky.

Neméně významnou oblastí je metodika přesného stanovení glomerulární filtrace. Výpočet je často nepřesný s ohledem na přírůstek tukové tkáně a úbytek svalové hmoty. Navíc, v počátečních stadiích je přítomna často hyperfiltrace. Hodnoty GFR $> 140 \text{ ml/min/1,73m}^2$ pozitivně korelovaly s rozvojem mikroalbuminurie v 63 %, a naopak hodnoty $< 140 \text{ ml/min/1,73m}^2$ negativně korelovaly s rozvojem mikroalbuminurie dokonce v 94 % u diabetiků 1. typu v průběhu 9–15 let (Chiarelli et al., 1995). Analogické nálezy byly zjištěny v dánské studii u diabetiků 2. typu hodnotící hyperfiltraci a mikroalbuminurii (Vedel et al., 1996). Také snížené hodnoty GFR mohou být prediktory rizika rozvoje diabetické nefropatie. Ve studii 105 nemocných bez mikroalbuminurie, kteří měli GFR nižší než $90 \text{ ml/min/1,73m}^2$, byl častější výskyt hypertenze a rychlejší rozvoj progresivní diabetické nefropatie, a to přes podávání léků ovlivňujících RAS (Caramori et al., 2003).

Pro dobrou korelaci k přesnému stanovení GFR se nyní více doporučuje stanovení GFR pomocí sérového cystatinu C či

metody izotopové ($^{51}\text{Cr-EDTA}$ či *iobexol*) (Mussap et al., 2002). Zlatým standardem ovšem zůstává i zde clearance inulinu (polyfruktosan).

Literatura

- Andersen S, Blouch K, Bialek J, et al. Glomerular permselectivity in early stages of overt diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2000;58:2129–2137.
- Comper WD, Osicka TM. Detection of urinary albumin. *Adv Chronic Kidney Dis* 2005;12:170–176.
- Chiarelli F, Verrotti A, Morgese G. Glomerular hyperfiltration increases the risk of developing microalbuminuria in diabetic children. *Pediatr Nephrol* 1995;9:154–158.
- Vedel P, Obel J, Nielsen FS, et al. Glomerular hyperfiltration in microalbuminuric NIDDM patients. *Diabetologia* 1996;39:1584–1589.
- Caramori ML, Fioretto P, Mauer M. Low glomerular filtration rate in normoalbuminuric type 1 diabetes patients: an indicator of more advanced glomerular lesions. *Diabetes* 2003;52:1036–1040.
- Mussap M, Dalla Vestra M, Fioretto P, et al. Cystatin C is a more sensitive marker than creatinine for the estimation of GFR in type 2 diabetes patients. *Kidney Int* 2002;61:1453–1461.

Bezpečnost gadolinia u nemocných s chronickou renální insuficiencí stupně 3 a 4

Ergün I, Keven K, Uruc I, et al. The safety of gadolinium in patients with stage 3 and 4 renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:697–700.

Článek se zabývá otázkou bezpečnosti podávání gadolinia při MRI angiografii (MRA) u nemocných se střední a těžkou formou chronické renální insuficience (stupeň 3 a 4 dle K-DOQI, tj. s GF 0,5–0,99, resp. 0,25–0,49 ml/s). Doposud se považovalo podávání gadolinia při snížené renální funkci za bezpečnější a méně nefrotoxické než aplikace jódových radiokontrastních látek. Nefropatie indukovaná kontrastní látkou patří vedle dehydratace mezi nejčastější příčiny akutního renálního selhání (ARS) u hospitalizovaných nemocných a významně zvyšuje jak morbiditu, tak mortalitu pacientů. Zatímco u zdravé populace je incidence nefropatie indukované kontrastní látkou zanedbatelná, u nemocných s renální insuficiencí a diabetem riziko akutního selhání ledvin stoupá a v některých studiích byly zaznamenány známky této nefropatie až u 50 % pacientů podstupujících vyšetření s podáním kontrastní látky.

Do studie bylo původně zahrnuto 473 nemocných se stupněm 3 a 4 chronické renální insuficience, u nichž byla provedena MRA s použitím gadolinia. Z analýzy byly vyřazeny 4/5 nemocných z důvodu přítomnosti faktorů, které by mohly zkreslovat výsledky renální funkce (abúzus NSA a nefrotoxických léků, zhoršení renální funkce během posledního měsíce, NYHA III a IV, těhotenství, nekontrolovatelná hypertenze, jaterní selhání). Pacienti museli mít stanoveny sérové koncentrace kreatininu před vyšetřením a dále 1., 3., a 7. den a jeden měsíc po proběhlém vyšetření. Hodnoceno bylo nakonec 91 nemocných (průměrný věk 59 let, 57 % byli muži). Diabetem trpělo 19,8 % nemocných, hypertenzi mělo 80 % pacientů. Průměrná hodnota albuminu byla 34 g/l, hemoglobinu 110 g/l a GF 33 ml/min (0,55 ml/s; kalkulováno dle MDRD). Akutní renální selhání po podání gadolinia bylo definováno standardním způsobem, tj. vze-

stupem sérové koncentrace kreatininu o více než 0,5 mg/dl (44 $\mu\text{mol/l}$) v průběhu 24–72 hodin od vyšetření. Celkem byly použity tři preparáty obsahující gadolinium (Gd-DTPA, Magnevist; Gd-DTPA-BMA, Omniscan; Gd-DOTA, Dotarem). Dávka gadolinia byla vždy stejná, a sice 0,2 mmol/kg hmotnosti.

Akutní renální selhání po proběhlém vyšetření se vyvinulo u 11 (12,1 %) nemocných. Z tohoto počtu dva nemocní trpěli chronickou renální insuficiencí ve stadiu 3 a GF u nich poklesla v průměru o 33 %. Zbýlých devět nemocných mělo chronickou renální insuficienci stadia 4 a u nich se snížila GF o 22,2 %. Průměrná vstupní hodnota GF ve skupině, u níž se vyvinulo akutní renální selhání, byla 16 ml/min/1,73m² (0,27 ml/s), zatímco ve skupině nemocných, u nichž k akutnímu renálnímu selhání nedošlo, byla GF 33 ml/min/1,73m² (0,55 ml/s) ($p = 0,001$). Nikdo z nemocných nezemřel ani nemusel podstoupit akutní dialyzační léčbu.

Jako rizikové faktory pro rozvoj nefropatie indukované gadoliniem byly detekovány starší věk nemocných (72 let vs. 56 let ve skupinách s akutním selháním ledvin a bez něj, $p = 0,014$), nižší vstupní hodnota GF (viz výše), přítomnost diabetické nefropatie ($p = 0,007$), nižší hodnoty hemoglobinu (95 g/l vs. 110 g/l ve skupinách s/bez ARS, $p = 0,011$) a albuminu (30 g/l vs. 34 g/l ve skupinách s/bez ARS, $p = 0,014$). Diabetická nefropatie a nižší GF byly detekovány jako nezávislé proměnné ovlivňující vznik akutního renálního selhání při hodnocení regresní analýzou. Někdy se jako rizikový faktor nefropatie indukované gadoliniem uvádí i typ podávané antihypertenzní léčby (především diuretika a inhibitory ACE), což v tomto sledování nevyšlo jako statisticky významné. Inhibitory ACE bylo léčeno 80 % nemocných, diuretika 42 %.

Incidence akutního renálního selhání je v této studii relativně vysoká v porovnání s literárními údaji, kde se u MRA s použitím gadolinia pohybuje kolem 3,5–9,5 %. Je to dáváno do souvislosti s tím, že průměrná GF u skupiny nemocných v této práci byla v porovnání s literárními údaji nižší, a tudíž tito nemocní měli vyšší riziko vzniku ARS.

Na závěr článku sami autoři kriticky uznávají některé nedostatky studie, především její retrospektivní charakter. Práce by byla nepochybně zajímavější, pokud by bylo možné srovnat incidenci akutního selhání ledvin po podání gadolinia a po aplikaci jódových kontrastních látek u stejně rizikových nemocných, a současně byla k dispozici kontrolní skupina pacientů.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Tento článek vnáší nové světlo do problematiky bezpečnosti zobrazovacích metod u nemocných s chronickou renální insuficiencí.

Výše zmíněné rizikové faktory přispívající k rozvoji akutního renálního selhání po provedení MRA s gadoliniem jsou více-méně shodné s rizikovými faktory pro rozvoj nefropatie indukované kontrastní látkou, u níž se zřejmě navíc uplatňuje faktor

dehydratace, abúzu diuretik, nefrotoxických léků (především ATB) a typu použité kontrastní látky. V této práci nelze vliv některých z těchto faktorů objektivně posoudit, jelikož nemocní užívající tyto léky nebyli do studie vůbec zařazeni. Výskyt ARS také nebyl posuzován s ohledem na typ podaného preparátu. Vzhledem k malému počtu pacientů s ARS ale lze předpokládat, že by tyto výsledky nebyly signifikantní. Zajímavá data vyplynula i z hodnocení vlivu anémie a hypalbuminémie na rozvoj ARS u nefropatie indukované jak gadoliníem, tak jinou kontrastní látkou. Pokud jde o anémii, předpokládá se, že prohlubuje ischemizaci zevní dřeňové vrstvy, a tím usnadňuje vznik nefropatie indukované kontrastní látkou. Vliv hypalbuminémie není tak jednoznačný, ale lze spekulovat o poruše perfuze ledvin při sníženém onkotickém tlaku plazmy. Přítomnost obou těchto faktorů se vyskytuje v přímé závislosti na úrovni renální funkce (Nikolsky et al., 2005).

Někteří autoři ve svých pracích ukazují bezpečnost vyšetření MRA s gadoliníem i u nemocných s chronickou renální insuficiencí vyšších stadií, pokud se podá gadolinium v dávce 0,1 mmol/kg hmotnosti. V případě použití dávky 0,2 mmol/kg a více jsou ale výsledky velmi kontroverzní (Haustein et al., 1992; Rieger et al., 2002). Nedostatkem řady prací, které se zabývaly nefrotoxicitou gadolinia, bylo to, že nestratifikovaly nemocné podle jejich renální funkce. Celkové průměry renální funkce v těchto studiích byly na úrovni mírné (max. střední) renální insuficience, tedy stupeň 2 a 3, a tudíž celkové riziko vývoje akutního selhání ledvin pro nemocné bylo malé.

Práce Erleye (2004) porovnávala vyšetření digitální subtrakční angiografií za použití gadolinia a jódového kontrastního media (iohexol, neionické hypo-osmolární radiokontrastní medium). Ukázalo se, že kontrastní látka na bázi gadolinia nemá žádné výhody oproti iohexolu a že její použití není zárukou ochrany renální funkce.

Sam (2003) porovnával aplikaci gadoliniového kontrastu intravenózně a intraarteriálně u nemocných s pokročilou chronickou renální insuficiencí a zjistil, že obě cesty podání byly stejně nefrotoxicke (při dávkách 0,3–0,4 mmol/kg hmotnosti). Lze předpokládat, že se zdokonalováním zobrazovací techniky i na poli MRI bude možné snížit celkovou dávku podávaného gadolinia na méně než 0,2 mmol/kg, což se jeví z hlediska rozvoje ARS jako relativně bezpečné i u nemocných s pokročilejšími fázemi chronické renální insuficience.

V současné době přibývá publikací, které ukazují na relativní bezpečnost podávání jódových kontrastních látek i u nemocných s těžkou formou chronické renální insuficience či dialyzovaných, pokud jsou splněny některé podmínky. Mezi ně patří především podávání hypo- či izoosmolárních jódových kontrastních látek (iopromid, iodixanol) a adekvátní hydratace. Obecně se doporučuje i podávání N-acetylcysteinu, theofylinu či bikarbonátu před vyšetřením, i když v případě těchto doporučení nejsou data tak silná, jako u prvních dvou opatření.

Závěrem je třeba konstatovat, že MRA s použitím gadolinia u rizikových skupin nemocných s chronickou renální insuficiencí stadia 3 a 4 se v současné době nejvíce jeví jako bezpečnější v porovnání s použitím jódovaných kontrastních látek. K definitivním závěrům je třeba si počkat na kontrolované studie.

Literatura

- Nikolsky E, Mehran R, Lazic Z, et al. Low hematocrit predicts contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions. *Kidney Int* 2005;67:706–713.
- Haustein J, Niendorf HP, Krestin G, et al. Renal tolerance of gadolinium DTPA/dimeglumine in patients with chronic renal failure. *Incest Radiol* 1992;27:153–156.
- Rieger J, Sitter T, Toepfer M, et al. Gadolinium as an alternative contrast agent for diagnostic and interventional angiographic procedures in patients with impaired renal function. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:824–828.
- Erley CM, Bader BD, Berger ED. Gadolinium-based contrast media compared with iodinated media for digital subtraction angiography in azotaemic patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:2526–2531.
- Sam AD, Morasch MD, Collins J, et al. Safety of gadolinium contrast angiography in patients with chronic renal insufficiency. *J Vasc Surg* 2003;38:313–318.

Dexamethason a porušený transport nefrinu v důsledku stresu v endoplazmatickém retikulu

Fujii Y, Khoshnoodi J, Takenaka H, et al. The effect of dexamethasone on defective nephrin transport caused by ER stress: a potential mechanism for the therapeutic action of glucocorticoids in the acquired glomerular diseases. *Kidney Int* 2006;69:1350–1359.

Japonští autoři se snaží svým článkem alespoň částečně objasnit možnost působení glukokortikoidů na nefrotický syndrom. Řadu let se ví, že cílovou buňkou jejich působení je pravděpodobně podocyt, který exprimuje jednak glukokortikoidní receptor (GR), ale i inaktivační enzymy (11 β -hydroxysteroid dehydrogenáza typ II). Řada prací na molekulární úrovni prokázala, že různá hereditární onemocnění (včetně renálních) jsou způsobena poruchou transportu syntetizovaných bílkovin z endoplazmatického retikula (ER) na cílové místo určení (do organel, plazmatické membrány, extracelulárního prostoru). Transport z ER je negativně ovlivňován stresem ER. Ten může být vyvolán energetickou deplecí, hypoxií, virovou infekcí či jen špatným prostorovým uspořádáním syntetizovaných proteinů.

Ve shodě s těmito nálezy se ukázalo, že nefrin, hlavní komponenta „slit“ membrány podocytů, zůstává při získaném nefrotickém syndromu (NS) na podkladě minimálních změn glomerulů retinován intracelulárně v podocyty a nedochází k jeho expresi vně buňky a zabudování do membrány. Tím je tato membrána porušena a důsledkem je vznik nefrotického syndromu. Experimentálně byla tato situace navozena přidáním tunicamycinu.

Autoři využili předchozích zkušeností a zformovali hypotézu, že stres endoplazmatického retikula (navozený odebráním glukózy jako energetického substrátu pro tvorbu ATP), zodpovědný za patologickou N-glykosylaci nefrinu, může být pozitivně ovlivněn podáváním dexamethasonu.

Pro vlastní pokus byla vybrána subpopulace buněk HEK-293 (human embryonic kidney), která stabilně exprimovala na povrchu plnohodnotný nefrin (293-NPH). Jako indikátor stresu ER byl vytipován GRP 78 (glucose-regulated protein). Buňky 293-NPH byly vystaveny rozdílné koncentraci glukózy (5,5 a 25 mmol/l) a v různých časových inter-

valech (24, 48 a 72 hodin) byly vyhodnocovány koncentrace GRP78.

V kultuře 293-NPH buněk vystavených působení media s koncentrací glukózy 25 mmol/l byla po 72 hodinách detekována dostatečná koncentrace nefrinu, a to jeho obou izoform (175-kDa – forma zůstávající v ER i 185-kDa – forma nefrinu zabudovaná v plazmatické membráně). Pokud se ale kultura vystavila koncentraci media 5,5 mmol/l glukózy, již po 24 hodinách nebylo možné detekovat aktivitu ani jedné izoformy nefrinu. Současně s tím byl zaznamenán signifikantní vzestup koncentrace GRP78. Po přidání tunicamycinu k oběma kulturám nebylo možné detekovat žádnou aktivitu normálně formovaného (glykosylovaného) nefrinu. Na základě těchto výsledků bylo uzavřeno, že snížená syntéza plně funkčního nefrinu je dána alterací jeho glykosylace v důsledku stresu ER.

K detekci lokalizace patologicky glykosylovaného nefrinu v buňkách bylo použito imunofluorescenční vyšetření za pomoci protilátek proti nefrinu a anti-KDEL (marker značící ER). Buněčné kultury kultivované v koncentraci glukózy 25 mmol/l vykazovaly jasnou lokalizaci nefrinu v plazmatické membráně, zatímco kultury kultivované v koncentraci glukózy 5 mmol/l měly většinu aktivity detekované intracelulárně, shodně s aktivitou ER. Hlavní komponentou, na kterou se patologicky glykosylovaný (ale i plně glykosylovaný) nefrin v ER váže, je zřejmě kalretikulin. Tato molekula je z velkou pravděpodobností i místem vazby nefrinu ve „slit“ membráně.

Pro objasnění předchozích nálezů byl zkoumán vliv podání dexamethasonu (DEX) v různých koncentracích na stres endoplazmatického retikula a glykosylaci nefrinu. Ke kultuře 293-NPH buněk vystavených působení media s koncentrací glukózy 5,5 mmol/l byl přidáván dexamethason v koncentracích 0,01, 0,1 a 1,0 μ mol/l. Koncentrace 1,0 a 0,1 μ mol/l (nikoli však 0,01 μ mol/l) byly schopné významně zvýšit syntézu 185-kDa izoformy nefrinu, tedy plně glykosylované formy zabudované v plazmatické membráně, v porovnání s kontrolami bez dexamethasonu. Současně došlo u léčené skupiny k významnému snížení koncentrace GRP78. Účinek dexamethasonu se v kulturách dostavil v intervalu 48–72 hodin. Autoři také zkoumali přesné místo vazby/zásahu dexamethasonu v těchto buňkách za použití antagonisty GR RU486. Ukázalo se, že kultura „předléčená“ RU486 před aplikací dexamethasonu nebyla podáním kortikoidu vůbec ovlivněna, a koncentrace 185-kDa izoformy nefrinu se tedy nezvýšila. Toto zjištění vedlo autory k závěru, že dexamethason působí na podocyty (resp. 293-NPH buňky) prostřednictvím glukokortikoidních receptorů.

Pozitivní ovlivnění stresu endoplazmatického retikula prostřednictvím dexamethasonu je kromě snížení koncentrace GRP78 zřejmě dáno i úpravou energetických poměrů v buňkách, a sice zvýšením intracelulární koncentrace ATP, jež je zřejmě podmíněná up-regulací některých mitochondriálních genů. Pro plnou glykosylaci nefrinu je totiž potřebná dostatečná koncentrace nejen glukózy, ale i ATP jako energetického substrátu.

Na závěr si autoři ještě položili otázku, zda lze účinek dexamethasonu očekávat i u stresu endoplazmatického retikula vyvolaného jinou noxou než nízkou koncentrací glukózy. Jako odlišný podnět pro stres ER aplikovali A23187 (látku snižující intracelulární koncentraci Ca^{2+}). Poté došlo k výraznému zvýšení koncentrace GRP78 (dokonce i za situace koncentrace glukózy v médiu 25 mmol/l), tedy byl prokazatelně zvýšen stres ER. Podání dexamethasonu ale nevedlo ke zvýšení 185-kDa izoformy, pouze ke zvýšení syntézy 175-kDa izoformy nefrinu. Nefrin tedy zůstával lokalizován v ER a netransportoval se do plazmatické membrány. Zdá se tedy, že dexamethason ovlivňuje pouze ten stres ER, který závisí na intracelulární koncentraci glukózy a ATP.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Úloha nefrinu v patogenezi nefrotického syndromu je v současné době vcelku nezpochybnitelná. Porucha jeho syntézy či lokalizace do „slit“ membrány vede k poškození funkčnosti této struktury, která funguje jako filtrační bariéra pro přestup proteinů do močového prostoru nefronu. Existuje celá řada mechanismů a faktorů, které k tomu mohou přispívat. Doublier ve své práci (2001) studoval distribuci nefrinu v renálních biopsiích 17 nemocných s NS či mikroalbuminurií na podkladě diabetické nefropatie (DM 1. i 2. typu) a srovnával ji s nálezem u 10 zdravých dobrovolníků. Expres nefrinu u diabetických nemocných byla významně snížena (hodnoceno semikvantitativně prostřednictvím imunofluorescenčního barvení) v porovnání se zdravými kontrolami (67 % u DM 1. a 65 % u DM 2. typu oproti 100 % u zdravých jedinců, $p=0,001$). Takto významná redukce byla patrná nejen u nemocných s NS, ale i u těch s mikroalbuminurií. Navíc se změnil charakter IF barvení z lineárního (u normální distribuce) na granulární (u diabetických nemocných), což nepřímě ukazuje na poruchu kontinuity lokalizace nefrinu na povrchu podocytů. Příčinou této redukce je zřejmě zvýšení koncentrace glykosylovaného albuminu a angiotensinu II u těchto nemocných. Autoři spekulují o možnosti obsazení receptoru RAGE (který se při glykosylaci nefrinu uplatňuje) pokročilými produkty glykace proteinů či redistribucí cytoskeletu podocytů angiotensinem II s potlačením exprese nefrinu. Tato pozorování byla potvrzena i v jiné práci téhož autora (Doublier II), kde stejný negativní vliv jako hyperglykémie na expresi nefrinu na povrchu podocyty měly i jiné působky, např. imunokomplexy s obsahem IgG , komplex komplementu $\text{C}_5\text{--C}_9$, $\text{TNF}\alpha$ či puromycin.

Nefrin obsahuje deset míst, která mají N-terminus, a kde mohou inhibitory glykosylace potenciálně působit. Pokud se ke kultuře nefrin-exprimujících buněk přidá tunicamycin, což je přirozeně se vyskytující látka s účinkem antibiotik, dochází k poruše glykosylace nefrinu v oblasti N-terminálních konců, jejímž výsledkem je špatné prostorové složení nefrinu. Získaná změna omezí jeho migrační schopnosti a tato izoforma o molekulové hmotnosti jen 155 kDa zůstává retinována v endoplazmatickém retikulu a není transportována do membrány podocyty. Tato studie ukázala na zásadní význam správné N-glykosylace

nephrinu pro jeho uložení, a tedy i fungování (Yan et al., 1999). A jakou roli v ovlivnění tohoto patogenetického mechanismu hrají kortikoidy?

Pro to, aby kortikosteroidy (DEX) mohly ovlivňovat porušenou syntézu či redistribuci nephrinu, je nutné, aby byl dostupný substrát (receptor), jehož prostřednictvím se kortikosteroidy v buňkách váží. Předpokládalo se, že se tato vazba uskutečňuje prostřednictvím glukokortikoidního receptoru. Místo jeho lokalizace v ledvinách ale dlouho nebylo přesně známo. Yan (Yan et al., 1999) se ve své další práci tímto problémem zabýval. Prostřednictvím protilátky proti humánnímu GR byla detekována místa s expresí glukokortikoidního receptoru jednak v homogenizátech normálních glomerulů, a jednak v kulturách mesangálních buněk. Byl identifikován protein 94 kDa (shodný s molekulovou hmotností GR), který vykazoval silnou aktivitu v jádru buněk, slabší aktivitu pak v cytoplazmě všech glomerulárních buněk, v parietálních i viscerálních epitelálních buňkách, endotelálních buňkách i buňkách mesangia. Navíc, pokud se k izolovaným glomerulárním či mesangialním buňkám přidal dexamethason, byla imunofluorescenční intenzita GR v místě jádra podstatně větší než nativně. Lze tedy konstatovat, že všechny buňky renálního kortexu exprimují glukokortikoidní receptor, jehož největší koncentrace je v jádru.

Literatura

Doublier S, Ruotsalainen V, Salvidio G, et al. Nephron redistribution on podocytes is a potential mechanism for proteinuria in patients with primary acquired nephrotic syndrome. *Am J Pathol* 2001; 158: 1723–1731.

Doublier S, Salvidio G, Lupia E, et al. Nephron expression is reduced in human diabetic nephropathy: evidence for a distinct role for glycated albumin and angiotensin II. *Diabetes* 2003;52:1023–1030.

Yan K, Khoshnoodi J, Ruotsalainen V, Tryggvason K. N-linked glycosylation is critical for plasma membrane localization of nephrin. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1385–1389.

Yan K, Kudo A, Hirano H, et al. Subcellular localization of glucocorticoid receptor protein in the human kidney glomerulus. *Kidney Int* 1999; 56: 65–73.

Pokles mortality spojený s pomalejší ultrafiltrací při delší době hemodialyzační léčby

Saran R, Bragg-Gresham JL, Levin NW, Twardowski ZJ, Wizemann V, Saito A, Kimata N, Gillespie BW, Combe C, Bommer J, Akiba T, Mapes DL, Young EW, Port FK. Longer treatment time and slower ultrafiltration in hemodialysis: associations with reduced mortality in the DOPPS. *Kidney Int* 2006;69:1222–1228.

Pravidelná hemodialyzační léčba (HD) je zatížena vysokou mortalitou (USRDS, 2003). Ačkoli v řadě studií bylo možno pozorovat souvislost mezi délkou trvání HD léčby a přežíváním nemocných, nebyl tento vztah potvrzen v recentní studii, kterou publikovali Lowrie a spol. (2004). Přitom již počátkem 80. let minulého století naznačovaly výsledky americké studie zvýšené přežívání ve vazbě na delší dobu HD léčby (Parker, 1983). Jiné severoamerické studie (zvl. studie HEMO) publikované v nedávné minulosti se však zaměřovaly spíše na dávku dialyzační léčby hodnocenou dle kinetiky urey (Kt/V) a na průtok membránou (high-flux vs. low-flux dialyzátory) než na délku HD sezení.

Je známo, že nadměrné mezidialyzační přírůstky hmotnosti jsou nezávislým faktorem pro predikci mortality. Představují totiž zvýšenou volumovou zátěž, vedoucí k abnormální přestavbě levé komory a následně k srdečnímu selhání. Navíc bývá u nemocných s nadměrnými mezidialyzačními přírůstky dosahováno vyšší ultrafiltrace (UF), tedy mechanismu, který s sebou nese vzestup epizod intradialyzační hypotenze (IH). Tyto epizody zvyšují ischemizaci různých orgánů, zvláště myokardu. Lze předpokládat, že nižší UF povede ke snížení závažnosti a frekvence intradialyzační hypotenze, a tím i k omezení výskytu devastujících hypotenzních příhod.

Cílem studie bylo stanovit vztah mezi dobou léčby (TT – treatment time) a ultrafiltrací a klinickými a laboratorními ukazateli hodnocenými v rámci mezinárodní, prospektivní studie DOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study), zaměřené na skupiny hemodialyzovaných pacientů a zařízení poskytující hemodialyzační léčbu.

Soubor – Údaje byly čerpány z kombinované databáze DOPPS (fáze I 1997–2002, fáze II 2002–2004), do které bylo zahrnuto 22 000 nemocných léčených hemodialýzou ze sedmi zemí (Francie, SRN, Itálie, Španělsko, Velká Británie, Japonsko a USA). Na studii se celkově podílelo 551 středisek, přičemž průměrný počet nemocných z jednoho střediska byl kolem 30.

Metody – **Definice:** TT = předepsaná doba léčby v rámci jednoho HD sezení; rychlost UF = rychlost odstranění objemu tekutin během HD léčby vztahované na TT; dávka dialýzy (Kt/V) = jednokompartmentový model Kt/V za použití Daugirdasova vzorce 2. generace; intradialytická hypotenze = pokles systolického tlaku ≥ 30 mm Hg v kombinaci s hodnotou systolického tlaku ≤ 100 mm Hg.

Statistická analýza – Logistická regresní analýza byla použita pro studium predikce TT > 240 min a UF > 10 ml/h/kg hmotnosti a Coxův proporční model náhodné regrese byl užít pro studium přežívání, stratifikovaného dle tří geografických oblastí (Evropa, Japonsko a USA) a dvou fází DOPPS. Statistické úpravy byly učiněny s ohledem na demografické údaje, komorbiditu, dialyzační dávku (Kt/V) a tělesné rozměry. Byla rovněž testována možná interakce mezi parametry Kt/V TT.

Výsledky – Celková průměrná TT (ze všech zemí) byla 220 min. Průměrná TT v Evropě a Japonsku byla významně delší ($p < 0,0001$) než TT v USA (232 a 244 min vs. 211 ve studii DOPPS fáze I; 235 a 240 min vs. 221 ve studii DOPPS fáze II). Při porovnání dvou fází studie DOPPS došlo pouze v USA k vzestupu TT (z 211 na 221 min), zatímco v dalších oblastech se TT významně neměnila. Celková průměrná UF byla 8,9 ml/h/kg hmotnosti. Průměrná UF v Evropě byla významně nižší ($p < 0,05$) než UF v USA (8,3 vs. 9,2 v DOPPS I; 8,4 vs. 9,8 v DOPPS II). Průměrná ultrafiltrace v Japonsku se z hodnoty 8,2 ve studii DOPPS fáze I zvýšila významně na hodnotu 9,9 ve fázi DOPPS II. Doba léčby > 240 min byla nezávislým faktorem spojeným s nižším relativním rizikem mortality (RR = 0,81; $p < 0,0005$). Prodloužení hemodialýzy o 30 min bylo spojeno se 7% snížením

RR mortality ($RR = 0,93$; $p < 0,0001$). Nejvíce se tento účinek projevil v Japonsku, méně, byť znatelně, v Evropě a USA.

Velikost dialyzační dávky vyjádřené parametrem Kt/V se na poklesu mortality uplatňovala příznivě, a to jak samostatně (každý vzestup Kt/V o 0,1 byl spojen se snížením RR mortality o 2 %), tak synergisticky s TT ($p = 0,007$). Při rychlosti UF > 10 ml/h/kg hmotnosti bylo možno pozorovat vyšší výskyt intradialyzační hypotenze ($OR = 1,3$, $p = 0,045$) a vyšší RR mortality ($RR = 1,09$, $p = 0,02$).

Delší TT a vyšší Kt/V jsou jak nezávislé, tak synergisticky spojeny s nižší mortalitou, naopak rychlejší UF je vázána na vyšší riziko mortality.

Diskuse – Autoři poukazují na řadu prací ze vzdálenější či nedávné minulosti, které se zabývaly problematikou vztahu mezi TT a mortalitou hemodialyzovaných pacientů. Byly diskutovány možné příčiny skutečnosti, že některé recentní studie z USA neprokázaly jednoznačný vztah mezi mortalitou a TT coby nezávislým rizikovým faktorem (Lowrie, 2004). Byl zdůrazněn fakt, že delší trvání HD se může příznivě projevit v několika směrech: je dosaženo lepší snášenlivosti vůči léčbě, vyššího odstraňování uremických toxinů (zvl. o velikosti středních molekul), lepší kontroly krevního tlaku a výhodnějších volumových poměrů. Tyto změny se pak mohou uplatnit ve snížené kardiovaskulární morbiditě a mortalitě.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Miroslav Merta, CSc.

Komentovaná studie DOPPS představuje určitý mezník ve výzkumných pracích zabývajících se kvalitativními a kvantitativními ukazateli hemodialyzační léčby ve vztahu k mortalitě dlouhodobě dialyzovaných pacientů. Na velmi početném souboru pacientů ze tří odlišných geografických oblastí se dosáhlo shodného závěru svědčícího pro to, že:

- TT je nezávislým faktorem spojeným s nižší mortalitou,
- Kt/V a TT vykazují ve vztahu k mortalitě synergistický účinek, z čehož lze do určité míry vyvozovat výhodnost poskytnutí stejné Kt/V v delším čase než v čase kratším,
- vyšší rychlost UF ($UF > 10$ ml/h/kg hmotnosti) je nezávislá veličina spojená s vyšším výskytem IH a mortality.

Odmyslíme-li fakt, že práce má charakter observační studie (retrospektivní analýzy), poskytují její výsledky významnou argumentační podporu zastáncům delších dialýz. Již tradičně je příklon k delším HD sezením v Evropě, a naopak ke kratším dialýzám v USA (avšak často za použití větší plochy dialyzátorů). Těto odlišnosti ve způsobu provádění hemodialyzační léčby se obecně přičítá relativně vyšší mortalita hemodialyzovaných v USA proti Evropě. Jako extrémní přístup lze uvést taktiku dlouhých hemodialýz (24 h/týdne) praktikovanou na pracovišti v Tassin, která je ovšem spojena s nižší mortalitou ve srovnání se standardní hemodialyzační léčbou (Innes, 1999).

Zatímco ještě v nedávné minulosti do určité míry převažovala tendence posuzovat adekvátnost dialýzy především dle míry

odstraněných toxinů (adekvátnost dialýzy klasicky hodnocená dle míry odstraňování urey, vyjádřeno poměrem Kt/V apod.), stoupal v posledních letech zájem i o další faktory, resp. proměnné, podle nichž je třeba hodnotit adekvátní hemodialyzační léčbu. Je nepochybné, že dva faktory, které jsou předmětem výzkumu komentované studie – tedy TT a UF – mají poněkud odlišný rozměr. Zatímco UF představuje konkrétní mechanismus poškození orgánů, výrazně ovlivňující RR mortality (nadměrná rychlost $UF \rightarrow IH \rightarrow$ ischemizace orgánů), TT v sobě zahrnuje mechanismy, ovlivňující v konečné fázi mortalitu, potenciálně velmi různorodé. Prodloužením TT lze totiž nejen zvýšit dávku dialýzy (vyjádřenou Kt/V), či případně snížit rychlost UF, ale také ovlivnit systémový krevní tlak či stav hydratace nemocného během hemodialyzační léčby. Lze dále spekulovat, že v časovém faktoru (TT) se mohou ještě skrývat i jiné mechanismy (a to jak zdravotní nebo léčebné, tak nespecifické, nezdravotní).

Na definitivní průkaz příčinného vztahu mezi studovanými parametry (TT a UF) a mortalitou bude třeba počkat až po provedení cílené prospektivní studie. Podobná studie také bude schopna podat detailnější rozbor mechanismů, jimiž se delší doba léčby na snížení mortality uplatňuje.

Z výsledků studie se zdá být patrné, že určitý trend k prodloužení TT nastal již i v USA (porovnáme-li průměrnou TT z období DOPPS fáze I s průměrnou hodnotou v období DOPPS fáze II), a blíží se hodnotám běžným v Evropě.

Závěrem lze shrnout, že studie DOPPS nejen prokázala vazbu některých léčebných taktik / léčebných faktorů – TT, rychlosti UF a dávky dialyzační léčby (hodnocené dle Kt/V urey) – na mortalitu nemocných v hemodialyzační léčbě, ale také přispěla ke komplexnějšímu pojetí adekvátnosti této léčby.

Literatura

- Innes A, Charra B, Burden RP, et al. The effect of long, slow hemodialysis on patient survival. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:919–922.
- Lowrie EG, Li Z, Ofsthun N, Lazarus MJ. Measurement of dialyzer clearance, dialysis time, and body size: death risk relationships among patients. *Kidney Int* 2004;66:2077–2084.
- Parker TF, Laird NM, Lowrie EG. Comparison of the study groups in the National Cooperative Dialysis Study and a description of morbidity, mortality and patient withdrawal. *Kidney Int* 1983;13(Suppl):S42–S49.
- US Renal Data System. USRDS 2003 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases: Bethesda, MD, 2003.

Postup při zpracování renálních biopsií

Amann K, Haas CS. What you should know about the work-up of a renal biopsy. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21:1157–1161.

V úvodu autoři zdůrazňují fakt, že získání optimální informace z renální biopsie (RB) představuje interdisciplinární záležitost, vyžadující úzkou spolupráci mezi klinikem a patologem. S cílem dosáhnout určitého standardního postupu při zpracování RB vytvořila Společnost pro renální patologii (Renal Pathology Society) doporučené postupy (Regele, 2000), pokrývající především následující kroky při provedení a zpracování RB:

- Odběr bioptického vzorku
- Transport bioptického vzorku
- Rozdělení bioptického vzorku
- Uchování bioptického vzorku
- Krájení bioptického vzorku
- Barvení bioptického vzorku
- Vypracování bioptického protokolu s popisem změn
- Stanovení diagnózy

Pokud jsou respektovány tyto jednotlivé kroky, lze přibližně se 40–50% pravděpodobností očekávat, že výsledky RB přímo ovlivní další péči o pacienta.

Jaká velikost vzorku RB je minimální a pro patologa optimální? Při renální biopsii doporučujeme odebrat dva válečky tkáně o minimální délce 1 cm a průměru 1,2 mm. Obecně se uznává, že v optimálním případě tkáň obsahuje 10 až 15 glomerulů, ačkoli často i počet 6–10 glomerulů je pro stanovení diagnózy dostačující. Corwin a spol. (1988) však oprávněně podotýkají, že v takovýchto případech se zvyšuje možnost chybného hodnocení pokročilosti onemocnění především u fokálních lézí. Navíc u malého vzorku je obtížné vyloučit fokální změny. Proto má patolog před rozhodnutím o tom, jak vzorek zpracovat kontrolovat velikost a kvalitu bioptického vzorku ve světelném mikroskopu. Jeden váleček s tkání by měl být fixován pro vyšetření ve světelné mikroskopii (SM) a druhý je určen pro vyšetření imunofluorescenční/imunohistologické, vyšetření v elektronové mikroskopii (EM) a další doplňková vyšetření.

Které klinické informace jsou pro patologa nezbytné? Žádoucí je poskytnout klinické údaje o anamnéze se zaměřením na současné ledvinné onemocnění, recentní laboratorní výsledky z moči (proteinurie, hematurie, leukocyturie, cylindrurie) a krve (urea, kreatinin, cholesterol, celková bílkovina, clearance kreatininu, C3 a C4 složky komplementu, autoprotilátky) a údaje o přítomnosti diabetes mellitus, hypertenze či systémového onemocnění a také údaje o léčbě.

Jak by měl být vzorek z renální biopsie zpracován? Ideálním médiem pro rychlý lokální transport je izotonický roztok NaCl. Ten umožňuje následně použít další metody zpracování vzorku: zmrazení jedné části vzorku pro imunofluorescenční vyšetření (IF), fixaci paraformaldehydem (PFA) či formaldehydem (4 %) a souběžně fixaci malého vzorku v 3% glutaraldehydu (pro EM) (tab. 1).

Jaké metody zpracování RB užívá patolog? Vzorek zalitý v parafinu je vhodné krájet na 8–16 řezů (2–3 µm silných), určených pro SM a imunohistochemická barvení.

K barvení vzorku pro SM se používá ■ rutinní barvení hematoxylinem a eosinem (HE); ■ periodic acid-Schiff (PAS); ■ barvení na fibrózu (sirius červen nebo trichrom

aj.); ■ nějaký typ stříbření (např. PASM); ■ barvení znázorňující bílkoviny (např. AFOG).

Jako doplňková barvení mohou být použita různá speciální barvení, např. von Kossa (průkaz vápenných solí/kalcifikací) nebo Kongo červen (průkaz amyloidu).

Použití jednotlivých barvení poskytuje vzájemně se doplňující informace. Základní informaci o tkáni a jejím složení poskytuje HE (kůra vs. dřev, počet glomerulů). Pro (detailnější) analýzu glomerulu (hodnocení mesangia, změn GBM) je vhodné barvení PAS, které umožňuje také hodnocení cévních změn. Masivní imunitní depozita mohou být detekována v barvení prokazujícím proteiny (např. kyselý fuchsin, Orange G: AFOG). Podezření na přítomnost imunodepozit může vzejít již z SM, jejich přesné posouzení je nutné provést jinými metodami. Hlavní výhodou stříbřících metod je schopnost detailně znázornit změny GBM. Dalším rutinně používaným barvením je některá z technik prokazujících fibrózu (trichrom, Sirius red).

Jaké informace poskytuje imunohistochemie a imunofluorescence? Protilátky bývají při vyšetření RB použity buď v rámci IF (vyšetření žádá nativní, tj. nefixovanou tkáň), či imunohistochemického vyšetření (které může být provedeno z formolem fixované, parafinovou technikou zpracované tkáně). Pro průkaz se používají antiséra či monoklonální protilátky proti imunoglobulinům anebo proti složkám aktivace komplementu (C1q, C3, C4), jakož i lehkým řetězcům κ a λ, albuminu, fibrinogenu aj. Patolog by měl zaznamenat nejen pozitivitu protilátek, ale i jejich lokalizaci (mesangiální vs. kapilární), vzor (lineární vs. granulární). Pokud to tento typ vyšetření umožní, měla by být rovněž uvedena lokalizace depozit (subendoteliální, intramembranózní či subepiteliální). Pro speciální účely je možno použít protilátky proti komponentám amyloidu (amyloid AA či AL, transthyretin aj.) nebo např. protilátky proti virovým antigenům (CMV, polyoma viry).

Kdy je nezbytné vyšetření vzorku RB elektronovou mikroskopií? Vyšetření elektronovou mikroskopií není nutné u všech RB, protože však výsledek bioptického vyšetření nemůže být předvídan, je rozumné ponechat část vzorku pro možné dodatečné EM zpracování. EM vyžaduje zvláštní fixaci a specifické zpracování, jde o časově náročnou techniku. V případě nutnosti lze EM provést i z tkáně zpracované v parafinu. Pro některé diagnózy je provedení EM nezbytné (Alportův syndrom, syndrom tenkých membrán, fibrilární/imunotaktoidní GN, minimal change disease).

Jaké informace elektronová mikroskopie poskytuje? EM umožňuje posoudit následující změny: ■ přítomnost a stupeň buněčné proliferace (mesangiální vs. endoteliální); ■ změny buněčné struktury (splývání podocytních výběžků či vakuolizace podocytů); ■ nekrózu a apoptózu buněk; ■ změny v GBM; ■ lokalizace imunoglobulinových depozit; ■ u některých renálních onemocnění, např. u systémového lupusu (SLE) lze rozpoznat specifické změny (obraz „fingerprints“ či tubuloretikulárních formací).

Jak by měl patolog popsat nálezy z renální biopsie? Pro komunikaci mezi klinikem a patologem je užitečné do-

Tab. 1 Fixace a následné zpracování vzorku z RB

SM	IF	Imunohistochemie EM	
PFA (30 min)	NaCl	PFA	Glutaraldehyd
Rutinní zpracování	Kryořezy (zmrazené řezy)	Parafin	Ultratenké řezy
(4 h)	(1 den)	(1 den)	(1 týden)

držovat standardní formát popisu. Informace patologa by měla obsahovat: ■ údaj o tom, zda vzorek je adekvátní z hlediska velikosti a obsahu jednotlivých struktur, zvl. glomerulů; ■ popis morfologických změn systematicky postihujících jednotlivé části tkáně (změny v glomerulech, v intersticiu, v cévách); ■ výsledky IF, event. imunohistochemie; ■ výsledky EM (toto vyšetření je časově náročné a obvykle vyžaduje samostatnou zprávu zaslouženo později). Je výhodné nejdříve uvést popisný typ diagnózy (např. mesangioproliferativní glomerulonefritida) a následně konečnou diagnózu, která v sobě zahrnuje všechna dostupná vyšetření, jakož i klinické údaje (např. IgA nefropatie).

Lze předpokládat, že dodržování systematického postupu při zpracování renální biopsie zvýší význam tohoto vyšetření pro další léčbu nemocného.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Miroslav Merta, CSc.

Cílem článku je upozornit na některé praktické okolnosti vztažující se k histologickému zpracování vzorků z renální biopsie, které nejsou klinickými pracovníky (především nefrology) vždy dostatečně doceněny, a přitom mohou výtečnost RB významně ovlivňovat.

Zásadní otázkou patrně je, do jaké míry lze vnímat RB jakožto důležitou (resp. klíčovou) diagnostickou metodu u nemocných s renálním onemocněním. Lze rozumně předpokládat, že dodržování vhodných metodických postupů (ze strany kliniků nefrologů) je do značné míry ve vazbě s jejich přesvědčením o přínosu RB pro další péči o tyto nemocné; z mnoha recentních prací lze uvést např. japonskou práci Isekiho a spol. (2004), zabývající se významem RB pro prognózu renálního onemocnění. Problematika indikací k RB versus komplikací při jejich provedení je jistě mimořádně zajímavá, avšak přesahuje rámec komentovaného článku.

*První důležitou otázkou, ve které se názory nefrologů a patolo-
gů dosti často různí, je, jaká je nezbytná minimální velikost vzorku RB u konkrétního pacienta. Na jedné straně patolog oprávněně požaduje takové množství ledvinové tkáně, aby ji bylo možno vyšetřit veškerými potřebnými metodami a aby závěr histologického zpracování umožnil stanovení jednoznačné diagnózy. Na druhé straně klinik-nefrolog, který provádí RB, má jistě podvědomou tendenci odebrat pouze naprosto nezbytné minimální množství tkáně s vědomím toho, že snaha o odběr většího množství tkáně či většího počtu vzorků pro RB zvyšuje riziko vzniku komplikací. Je nepochybné, že obeznámení klinického pracovníka s podmínkami a možnostmi zpracování RB (které leží na straně patologa) zvyšuje pravděpodobnost, že vynaloží dostatečné úsilí na to, aby vzorek odebraný při RB byl dostatečně velký a reprezentativní. Jedním z metodických přístupů, zaručujících, že vzorek bude dostatečně reprezentativní, je*

vyšetření histologického vzorku ještě v průběhu RB (mikroskopem či turmonem) – se zaměřením na přítomnost glomerulů v odebrané tkáni. Lze tak získat okamžitou informaci, díky níž lze buď pokračovat ve výkonu (v případě, že nebyla odebrána ledvinová tkáň či vzorek ledvinové tkáně je marginální), či výkon ukončit (v případě, že odebraný vzorek byl reprezentativní).

V mnoha dalších případech je bohužel místech spolupráce klinika a patologa nedostatek klinických informací. Tento aspekt spolupráce by bylo jistě možno komentovat velmi obsírně, ale snad by bylo možné se omezit na konstatování, že ze strany klinických pracovníků zůstávají často „rezervy“, týkající se poskytnutí poměrně běžných relevantních klinických údajů. Je jistě poněkud paradoxní, je-li stanovena diagnóza mnohočetného myelomu (či jiných onemocnění ledvin spojených s produkcí atypických bílkovin z RB), lze-li tuto diagnózu stanovit jinými neinvazivními přístupy. Je nasnadě, že popis nálezu RB je nutno dát do kontextu s klinickým obrazem pacienta, tak aby umožnil plnou interpretaci průběhu daného onemocnění. Dobře lze tuto skutečnost dokumentovat na příkladu členění glomerulonefritid (GN) do podskupiny primárních vs. sekundárních GN. Zatímco histologický nálezn je v obou případech identický (či téměř identický), stává se důvodem pro jeho zařazení do jedné či druhé podskupiny vazba, či naopak nepřítomnost některých významných klinických faktorů.

Ne vždy je v praxi optimálně vyřešeno rozdělení a fixace vzorku. Vzorek může dělit klinik bezprostředně po provedení RB, nebo může vzorek dělit patolog, který bude následně tkáň vyšetřovat. Nevhodný způsob rozdělení tkáně může významně snížit výtečnost biopsie. Je-li např. vzorek určený na IF (kryořezy) bez glomerulů, nelze imunokomplexovou GN přesně klasifikovat. Klinický pracovník může v některých případech napomoci vhodnému a účelnému rozdělení odebraného vzorku tím, že zdůrazní, který typ informace z vyhodnocovaného vzorku má rozhodující význam (např. při opakované RB u nemocného s IgA nefropatií se lze obejít bez opětovného vyšetření IF).

Stanovení diagnózy představuje závěrečný výstup z práce patologa při vyšetření histologického vzorku. V některých případech vystupuje do popředí časový faktor předání informace o histologickém nálezu (např. u tzv. rychle progredujících GN). Úzká vzájemná spolupráce patologa a klinika-nefrologa může v podobných případech doslova vést k záchraně života či funkce ledvin pacienta.

Literatura

- Corwin HL, Schwartz MM, Lewis EJ. The importance of sample size in the interpretation of the renal biopsy. *Am J Nephrol* 1988;8:85–89.
Iseki K, Miyasato F, Uehara H, et al. Outcome study of renal biopsy patients in Okinawa, Japan. *Kidney Int* 2004;66:914–919.
Regele H, Mougenot B, Brown P, et al. Report from Pathology Consensus Meeting on Renal Biopsy Handling and Processing, Vienna, February 25, 2000 (<http://www.kidney-euract.org/Rbpathologyconsensus.htm>)