

POSTGRADUÁLNÍ NEFROLOGIE

VÝBĚR ZE SVĚTOVÉ LITERATURY S KLINICKÝMI KOMENTÁŘI

Ročník 3 Číslo 6

Prosinec 2005

Řídí redakční rada:

Předseda:

MUDr. Štefan Vítka, CSc.,
Transplantcentrum IKEM, Praha

Členové:

**Prof. MUDr. Sylvie Dusilová
Sulková, DrSc.,**
Koordináční středisko transplantací
a 1. a 3. LF UK, Praha

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.,
Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN,
Praha

Doc. MUDr. Miroslav Merta, CSc.,
Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN,
Praha

MUDr. Ondřej Viklický, CSc.,
Klinika nefrologie TC IKEM, Praha

Informační bulletin
Postgraduální nefrologie

Vydává jako čtvrtletník
Medical Tribune CZ, s. r. o.

Redakce:
Mgr. J. Hořejší
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 © 2005
MEDICAL TRIBUNE GROUP

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

Registrováno pod č. MK ČR E 14238
ISSN: 1214-178X

OBSAH

- *Spironolacton dále významně snižuje albuminurii u diabetiků 1. typu s nefropatií
lčených inhibitory ACE nebo antagonisty angiotensinu82*
- *Jak častá je hypertrofie levé komory u nediabetiků s chronickou renální
insuficiencí?83*
- *Komplement a ledviny84*
- *Léčba polycystické choroby ledvin antagonisty vasopresinu86*
- *Kvalita života a kvalita dialýzy87*
- *Fetuin A, přirozený cirkulující inhibitor kal cifikací, je snížen u dialyzovaných
pacientů s malnutricí a zánětem a je negativním prognostickým faktorem
kardiovaskulární mortality 89*
- *Nové poznatky o mechanismu vzniku rapamycinem indukované proteinurie90*
- *Plazmaferézy u nemocných s rizikem rekurence FSGS v transplantované ledvině91*



www.nefrol.cz

Vydávají:

Česká nefrologická společnost a Česká transplantáční společnost



Vychází díky vzdělávacímu grantu společnosti ROCHE s. r. o.



Spironolacton dále významně snižuje albuminurii u diabetiků 1. typu s nefropatií léčených inhibitory ACE nebo antagonisty angiotensinu

Schjoedt KJ, Rossing K, et al. Beneficial impact of spironolactone in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2005;68:2829–2836.

Zlepšení kontroly hypertenze a léčba inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (ACE) nebo blokátory receptorů AT_1 pro angiotensin II významně (o 30–50 %) zpomalují progresi renální insuficience. K příznivému účinku léčby inhibitory ACE a/nebo blokátory receptorů AT_1 pro angiotensin II může přispívat i inhibice syntézy aldosteronu. V experimentu má aldosteron prozánětlivé účinky, vyvolává endotelovou dysfunkci, glomerulosklerózu a poškození tubulů, a může tak hrát důležitou roli v progresi chronických nefropatií (Epstein, 2001).

Během léčby blokátory receptorů AT_1 pro angiotensin II, resp. inhibitory ACE u diabetiků 1. typu (Schjoedt et al., 2004), resp. 2. typu (Sato et al., 2003), plazmatická koncentrace aldosteronu zpočátku klesá, ale až u 40 % pacientů se po určité době přes pokračující léčbu vrací k normě. U pacientů, u nichž došlo přes léčbu losartanem k vzestupu plazmatického aldosteronu, byla rychlost poklesu glomerulární filtrace větší než u pacientů s trvale sníženou plazmatickou koncentrací aldosteronu (Schjoedt et al., 2004). Otevřené, nekontrolované studie se spironolactonem nebo selektivním antagonistou aldosteronu eplerenonem ukázaly možný antiproteinurický účinek antagonistů aldosteronu, randomizované studie s antagonisty aldosteronu u chronických nefropatií zatím chyběly.

Do komentované studie bylo zařazeno 22 pacientů (16 mužů a 6 žen) s diabetickou nefropatií (s proteinurií > 300 mg/24 h). U všech nemocných šlo o perzistující proteinurii, všichni pacienti měli současně diabetickou nefropatii a neměli žádné známky jiného renálního onemocnění. Ze studie byli vyloučeni mj. pacienti s glomerulární filtrací < 30 ml/min/1,73 m², plazmatickou koncentrací kalie > 4,5 mmol/l nebo stenózou renální tepny. V průběhu studie byli vyřazeni pacienti se systolickým krevním tlakem < 100 mm Hg, vzestupem plazmatické koncentrace kreatininu o > 35 % během prvních dvou týdnů léčby nebo s plazmatickou koncentrací kalie > 5,5 mmol/l.

Komentovaná studie byla randomizovaná, dvojitě maskovaná, placebem kontrolovaná a zkřížená, tvořená dvěma léčebnými obdobími vždy o délce dvou měsíců bez vymývací periody. V každém období užívali pacienti v náhodném pořadí jednu tabletu obsahující 25 mg spironolactonu nebo jednu tabletu placeba jednou denně. Studovaná medikace byla přijata k dosavadní antihypertenzní léčbě včetně inhibitoru ACE (14 pacientů) nebo blokátoru receptorů AT_1 pro angiotensin II (6 pacientů) v běžných dávkách. Všichni pacienti s výjimkou jednoho užívali diuretika. Dávka všech léků se během studie neměnila.

Primárním sledovaným parametrem byla albuminurie (měřená turbidimetricky), sekundárními sledovanými parametry byl 24hodinový krevní tlak (ambulantní monitorace krevního tlaku) a glomerulární filtrace (stanovená jako plazmatická clearance 51 Cr-EDTA). Po jednom, dvou a čtyřech týdnech od zahájení léčby byla stanovena plazmatická koncentrace kreatininu a kalie. Dva pacienti museli být ze studie vyřazeni, jeden pro hypotenzi, druhý pro hyperkalémii. U dalších dvou pacientů byla hyperkalémie (5,0–5,4 mmol/l) zvládnuta buď dietou s nízkým obsahem draslíku, nebo podáváním pryskyřice. U jednoho pacienta došlo k přechodnému vzestupu plazmatické koncentrace kreatininu o 33 %.

Při léčbě spironolactonem klesla ve srovnání s léčbou placebem albuminurie o 30 %. K poklesu albuminurie došlo u 17 z 20 pacientů. Během léčby spironolactonem byl zaznamenán statisticky nevýznamný trend k poklesu glomerulární filtrace o 3,4 ml/min/1,73 m² a k vzestupu plazmatické koncentrace kreatininu o 5 μmol/l. V důsledku toho došlo při léčbě spironolactonem k ještě výraznějšímu poklesu frakční exkrece albuminu (poměru mezi albuminurií a glomerulární filtrací o 35 %) než byl samotný pokles albuminurie. Při léčbě spironolactonem došlo ke statisticky významnému poklesu krevního tlaku ve dne (o 10/5 mm Hg), krevní tlak v noci se statisticky významně nezměnil. Léčba spironolactonem vedla k vzestupu plazmatického aldosteronu o 54 % a plazmatické reninové aktivity o 38 %. Plazmatická koncentrace sodíku a draslíku se při léčbě spironolactonem významně nezměnila. Pokles albuminurie koreloval s poklesem glomerulární filtrace a se změnou plazmatické reninové aktivity, ale nikoli se změnou krevního tlaku nebo plazmatického aldosteronu.

Léčbou spironolactonem lze tedy navodit u diabetiků 1. typu s nefropatií léčených inhibitory ACE nebo blokátory receptorů AT_1 pro angiotensin II další významný pokles albuminurie.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Aldosteron může přispívat k progresi chronické renální insuficience nezávisle na angiotensinu II svými účinky hemodynamickými (renální vazokonstrikcí) i nehemodynamickými (stimulace infiltrace renálního intersticia makrofágy, stimulace fibrózy intersticia prostřednictvím TGF-β1 a PAI-1).

Blokátory receptorů AT_1 pro angiotensin II mohou blokovat účinky aldosteronu zprostředkované intracelulárním mineralokortikoidním receptorem, neovlivní však zcela např. aldosteronem indukovanou renální vazokonstrikci, která je alespoň zčásti na mineralokortikoidním receptoru a genomových mechanismech nezávislá. Mechanismus antiproteinurického účinku antagonisty aldosteronu není zcela jasný, ale korelace mezi poklesem albuminurie a glomerulární filtrace naznačuje ve shodě s experimentálními daty, že by spironolacton mohl snižovat glomerulární tlak.



Komentovaná randomizovaná studie potvrdila pozorování předchozích otevřených studií, že podáváním spironolactonu lze u pacientů s diabetickou nefropatií (včetně pacientů již léčených inhibitory ACE) snížit albuminurii (Chrysostomou et al., 2001; Sato et al., 2003; Rachmani et al., 2004). Výrazného antiproteinurického účinku lze dosáhnout u hypertenzních mikroalbuminurických pacientů s diabetem 2. typu i podáváním selektivního antagonisty aldosteronu – eplerenonu. Pokles plazmatického aldosteronu se může podílet i na renoprotektivním účinku inhibitorů ACE, antagonistů angiotensinu nebo jejich kombinace. Pokles plazmatické koncentrace aldosteronu je ale u části pacientů léčených inhibitory ACE nebo blokátory receptorů AT_1 pro angiotensin II jen přechodný a právě únik aldosteronu z inhibice antagonisty angiotensinu či inhibitory ACE může vést k rezistenci na jejich účinek a progresi onemocnění. Antiproteinurický účinek spironolactonu může být pochopitelně závislý na podávané dávce, vyšší dávky než 25 mg denně však mohou i u pacientů s jen mírně až středně sníženou glomerulární filtrací výrazně zvýšit riziko hyperkalémie.

I když sekundární analýza studií IDNT a RENAAL ukázala, že krátkodobé snížení proteinurie o 50 % je spojeno se snížením rizika vývoje terminálního selhání ledvin také zhruba o 50 % (de Zeeuw et al., 2004; Atkins et al., 2005), bude třeba pochopitelně teprve ukázat, zda je i v případě spironolactonu jeho krátkodobý antiproteinurický účinek spojen s dlouhodobým účinkem renoprotektivním. Odpověď na tuto otázku by mohla poskytnout pouze dostatečně velká dlouhodobá prospektivní randomizovaná, placebem kontrolovaná studie srovnávající léčbu spironolactonem (nebo eplerenonem) u pacientů s chronickými nefropatiemi (diabetickou i nediabetickou) léčenými inhibitory ACE nebo antagonisty angiotensinu. Zatím lze spironolacton v nízké dávce použít opatrně u diabetických (i nediabetických) normokalemických pacientů s jen maximálně středně sníženou renální funkcí (sérovou koncentrací kreatininu < 200 $\mu\text{mol/l}$) a proteinurií reagující jen omezeně na podávání doporučené dávky inhibitoru ACE nebo blokátoru receptorů AT1 pro angiotensin II či jejich kombinaci. Opakované kontroly plazmatických koncentrací kalia a kreatininu jsou u těchto pacientů nutné.

Naděje vkládané do léčby spironolactonem, vyššími dávkami inhibitorů ACE a antagonistů angiotensinu nebo jejich kombinací ukazují, že současná léčba nevede k dostatečné inhibici systému renin-angiotensin-aldosteron. Agresivnější léčba může pravděpodobně dosáhnout většího antiproteinurického a potenciálně i renoprotektivního účinku, ale pochopitelně také za cenu vyššího rizika nežádoucích účinků (hypotenze, hyperkalémie, vzestup sérové koncentrace kreatininu u nemocných s nepoznanou stenózou renální tepny). Než tedy budeme takovou léčbu u diabetiků s nefropatií šířeji doporučovat, měli bychom mít k dispozici přesvědčivá data z velkých randomizovaných studií. Vzhledem ke svým rizikům patří taková léčba jistě zejména, ne-li výhradně do rukou nefrologa.

Literatura

Atkins RC, Briganti EM, Lewis JB, et al. Proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2005;45:281–287.

De Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, et al. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lessons from RENAAL. *Kidney Int* 2004;65:2309–2320.

Epstein M. Aldosterone and the hypertensive kidney: its emerging role as a mediator of progressive renal dysfunction. A paradigm shift. *J Hypertens* 2001;19:829–842.

Chrysostomou A, Becker G. Spironolactone in addition to ACE inhibition to reduce proteinuria in patients with chronic renal disease. *N Engl J Med* 345:925–926.

Rachmani R, Slavachevsky I, Amit M, et al. The effect of spironolactone, cizapril and their combination on albuminuria in patients with hypertension and diabetic nephropathy is independent of blood pressure reduction: a randomised controlled study. *Diabet Med* 2004;21:471–475.

Sato A, Hayashi K, Naruse M, et al. Effectiveness of aldosterone blockade in patients with diabetic nephropathy. *Hypertension* 2003;41:64–68.

Schjoed KJ, Andersen S, Rossing P, et al. Aldosterone escape during blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system in diabetic nephropathy is associated with enhanced decline in glomerular filtration rate. *Diabetologia* 2004;47:1936–1939.

Jak častá je hypertrofie levé komory u nediabetiků s chronickou renální insuficiencí?

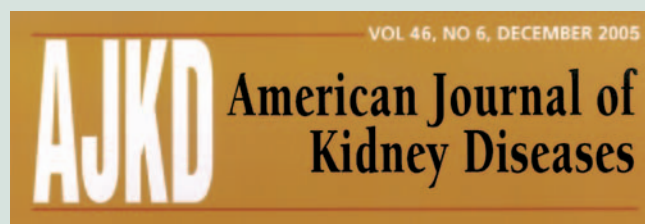
Paoletti E, Bellino D, Cassottana P, et al. Left ventricular hypertrophy in nondiabetic predialysis CKD. *Am J Kidney Dis* 2005;46:320–327.

Hypertrofie levé komory je u dialyzovaných pacientů nezávislým prediktorem zvýšené mortality (Parfrey et al., 1996) a její regrese je spojena se sníženým rizikem kardiovaskulárních

přího a sníženou mortalitou (London et al., 2001). Vysoká prevalence hypertrofie levé komory u pacientů vstupujících do dialyzačního programu (Foley et al., 1995) ukazuje, že hypertrofie levé komory se u většiny pacientů vyvíjí ještě před zahájením dialyzační léčby. Studií zabývajících se prevalencí hypertrofie levé komory u pacientů s různým stupněm chronické renální insuficience je však jen několik (Levin et al., 1996), komentovaná studie je zatím studií největší.

Autoři vyšetřili průřezově 244 nediabetiků s chronickým onemocněním ledvin, dosud neléčených dialýzou: 57 pacientů (z nich 42 mužů, ve věku 20–78 let) mělo stadium 1 až 2 chronického onemocnění ledvin (clearance kreatininu > 60 ml/s), 83 pacientů stadium 3 (clearance kreatininu 30–59 ml/min), 61 pacientů mělo stadium 4 (clearance kreatininu 15–29 ml/s) a 43 nebylo dosud dialyzovaných pacientů s clearance kreatininu < 15 ml/min. Ze studie bylo mj. vyloučeno 35 diabetiků, 23 pacientů s echokardiografickými známkami ischemické choroby srdeční nebo chlopenní vady. Jako kontroly bylo vyšetřeno 52 normotenzních zdravých osob bez anamnézy renálního nebo srdečního onemocnění. Z vyšetřených pacientů s renálním onemocněním bylo 210 (86 %) na antihypertenzní terapii.

U všech pacientů byla vyšetřena 24hodinová ambulantní monitorace krevního tlaku a echokardiografie. Index hmotnosti levé komory (LVMi) byl vypočten dle Pennova vzorce, relativní tloušťka stěny (RWT) levé komory byla vypočtena jako podíl dvojnásobné tloušťky zadní stěny a enddiastolického průměru levé komory. To umožnilo klasifikovat nálezy do čtyř kategorií: 1) normální nález (RWT < 0,44, LVMi < 134 g/m² u mužů a < 110 g/m² u žen); 2) koncentrická remodelace levé komory (RWT > 0,44 a normální LVMi); 3) koncentrická hypertrofie levé komory (vyšší LVMi a RWT > 0,44); 4) excentrická hypertrofie levé komory (vyšší LVMi a RWT < 0,44).



Dále byly u všech pacientů stanoveny hodnoty hemoglobinu, sérové koncentrace lipidů a intaktní parathormon. Clearance kreatininu byla vypočtena podle vzorce Cockcrofta a Gaulta.

Průměrný věk vyšetřovaných pacientů byl 63 ± 14 let (rozmezí 17 až 78 let), zhruba dvě třetiny pacientů (164 osob) byli muži. Prevalence arteriální hypertenze, resp. hypertrofie levé komory srdeční byla ve vyšetřovaném souboru nemocných 66 %, resp. 74 %. Průměrný index hmotnosti levé komory byl 160 ± 50 g/m² tělesného povrchu a koreloval pozitivně s věkem pacienta, denním i nočním systolickým krevním tlakem a proteinurií a negativně s clearance kreatininu a hemoglobinem. U pacientů s chronickým onemocněním ledvin ve stadiu 1–2 byla prevalence hypertrofie levé komory 51 % (u kontrol to bylo méně než 10 %), u pacientů s chronickým onemocněním ledvin ve stadiu 3–5 78 % (stadium 3 – 71 %, stadium 4 – 80 %, stadium 5 až 84 %). U pacientů šlo prakticky výhradně o koncentrickou hypertrofii levé komory. Zatímco rozdíly v tloušťce septa a zadní stěny levé komory mezi kontrolními osobami a pacienty s chronickým onemocněním ledvin ve stadiu 3–5 byly statisticky významné, end-diastolický průměr levé komory ani systolická funkce levé komory se u pacientů významně nelišily od kontrol.

Prediktorem hypertrofie levé komory byly u vyšetřených pacientů s chronickým onemocněním ledvin věk, trvání arteriální hypertenze, pulsní tlak a proteinurie, zatímco u pacientů s chronickým onemocněním ledvin ve stadiu 3–5 byl jediným prediktorem vývoje hypertrofie levé komory srdeční pulsní tlak.

Výskyt hypertrofie levé komory srdeční u nediabetiků s chronickou renální insuficiencí byl tedy v této studii vyšší, než se před-

pokládalo na základě dřívějších studií, hypertrofie levé komory byla přítomna již v časných stadiích chronického onemocnění ledvin. Rozhodujícím faktorem vedoucím k rozvoji hypertrofie levé komory byla u pacientů s chronickým onemocněním ledvin arteriální hypertenze, u pacientů s pokročilou chronickou renální insuficiencí a chronickým selháním ledvin (stadium 3–5 chronického onemocnění ledvin) byla pro vývoj hypertrofie levé komory srdeční rozhodující snížená poddajnost stěny elastických tepen projevující se zvýšeným pulsním tlakem.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Prevalence hypertrofie levé komory byla v komentované studii nejen výrazně častější než v běžné populaci (Levy et al., 1988), ale také významně vyšší než v předchozích studiích u pacientů s chronickou renální insuficiencí (Levin et al., 1996; Tucker et al., 1997; McMahon et al., 2004), a byla srovnatelná s prevalencí hypertrofie levé komory u pacientů vstupujících do dialyzačního programu (Foley et al., 1996). Prevalence hypertrofie levé komory byla vysoká již u pacientů v časných stadiích chronického onemocnění ledvin (stadium 1–2).

Hlavním rozdílem mezi italskou populací vyšetřovanou v této studii a dalšími studiemi byl vyšší věk a častější výskyt hypertenze u italské populace. Věk i krevní tlak (včetně pulsního) jsou přitom v běžné populaci nejvýznamnějšími rizikovými faktory vývoje hypertrofie levé komory srdeční. Hlavním rizikovým faktorem pro vývoj hypertrofie levé komory byl v této studii pulsní tlak, který byl zvýšen již u pacientů s chronickým onemocněním ledvin ve stadiu 1–2, tedy s normální nebo jen mírně sníženou glomerulární filtrací. U této populace je zřejmě snížená poddajnost cévní stěny elastických arterií způsobena věkem a hypertenzí, k posouzení účinku chronického selhání ledvin by bylo optimální porovnat výskyt hypertrofie levé komory v této populaci s hypertenzními kontrolami srovnatelného věku bez onemocnění ledvin.

Na rozdíl od jiných studií (Levin et al., 1996) nebyl v této studii hemoglobin nezávislým rizikovým faktorem vývoje hypertrofie levé komory. Proti významu anémie mluví také praktická absence excentrické hypertrofie levé komory srdeční ve vyšetřovaném souboru nemocných. Komentovaná studie je studií průřezovou, nepodává tedy žádné informace o vývoji echokardiografického nálezu, ani o vztahu mezi indeksem hmotnosti levé komory srdeční a mortalitou.

Komentovaná studie dle mého názoru přináší více otázek než odpovídá. Vzhledem k tomu, že hlavním rizikovým faktorem vývoje hypertrofie levé komory srdeční byla u vyšetřených pacientů hypertenze, je jisté zásadní, jak dobře byla hypertenze u pacientů v předchozím období kontrolována, jak velká část nemocných byla léčena inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu nebo blokátory receptorů AT_1 pro angiotensin II a zejména by bylo třeba mít k dispozici vhodné kontroly a data z longitudinálního sledování pacientů. Naléhavě potřebné je proto vytvoření dostatečně velkých (alespoň stovky pacientů), dlouhodobě prospektivně sledovaných kohort nemocných s chronickou renální insuficiencí, u kterých by bylo pravidelně opakováno echokardiografické vyšetření za současného monitorování vývoje hlavních rizikových faktorů.

Studie nicméně ukazuje, že všichni pacienti s clearance kreatininu nižší než 60 ml/min by měli být vyšetřeni echokardiograficky. Echokardiografické vyšetření by se mělo opakovat zejména v případě patologického vstupního nálezu, suboptimální kontroly hypertenze nebo progresu chronické renální insuficience.

Literatura

Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, et al. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int* 1995;47:186–192.

Levin A, Singer J, Thompson CR, et al. Prevalent left ventricular hypertrophy in predialysis population: identifying opportunities for intervention. *Am J Kidney Dis* 1996;27:347–354.

Levy D, Anderson KM, Savage DD, et al. Echocardiographically detected left ventricular hypertrophy: prevalence and risk factors. The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1988;108:7–13.

London GM, Pannier B, Guerin AP, et al. Alterations of left ventricular hypertrophy in and survival of patients receiving hemodialysis: follow-up of an interventional study. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2759–2767.

McMahon LP, Roger SD, Levin A, for the Slimheart Investigators Group. Development, prevention, and potential reversal of left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1640–1647.

Parfrey PS, Foley RN, Harnett JD, et al. Outcome and risk factors for left ventricular disorders in chronic uremia. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:1277–1285.

Tucker B, Fabbian F, Giles M, et al. Left ventricular hypertrophy and ambulatory blood pressure monitoring in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:724–728.

Komplement a ledviny

Berger SP, Roos A, Daha MR. Complement and the kidney: What the nephrologist needs to know in 2006? *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:2613–2619.

Cílem přehledového článku bylo shrnout nové poznatky o cestách aktivace komplementu, o roli komplementu u ledvinových onemocnění a o diagnostických metodách v této oblasti.

Mechanismy aktivace komplementu

Tři cesty aktivace komplementu se stýkají na úrovni složky C3 komplementu.

1. *Klasická cesta aktivace komplementu* je zahájena vazbou rozpoznávací molekuly C1q na imunitní komplexy (IK) či molekuly s nábojem. Tím dochází k aktivaci serinových proteáz C1r a C1s. C1s štěpí C4 a C2, které se následně spojují v C4b2 enzymový komplex – C3 konvertázu. Kromě vazby na imunitní komplexy (tvořené IgG či IgM) může dojít k aktivaci C1q také působením apoptotických buněk a proteinů akutní fáze.
2. *Lectinová cesta aktivace komplementu*. Rozpoznávací roli hrají lectiny (tzv. MBL – mannose-binding lectin) či ficoliny (sekretorické proteiny), které rozpoznávají vzorky sacharidových ligandů, vyskytujících se na povrchu řady mikroorganismů a navazují se na ně (Turner, 2003). Po vazbě MBL na ligandy dochází k aktivaci serinových proteáz MASP-2, štěpení C4 a C2, a podobně jako u klasické cesty k tvorbě C4b2a.
3. *Alternativní cesta aktivace komplementu*. Tato cesta je iniciována spontánní hydrolyzou C3 v plazmě, vedoucí k tvorbě C3(H₂O). Tato molekula se váže na faktor B. Následná aktivace faktorem D ústí v tvorbu C3(H₂O) Bb. Tento komplex štěpí další množství složky C3 trvalou a nízkou rychlostí na C3a a C3b. Za přítomnosti aktivních povrchů (např. bakteriální stěny) je C3b chráněn před inaktivací a vytváří se konvertáza C3Bb.

Terminální fáze aktivace komplementu se již neliší. Inkorporace C3b do C3 konvertázy má za následek tvorbu C3bBbC3b u alternativní cesty a C4b2a3b u klasické a lectinové cesty aktivace. Tyto C5 konvertázy zahajují tvorbu membránového útočného komplexu (tzv. MAC – membrane attack complex) tím, že dochází ke štěpení C5 na C5a a C5b. C5b vytváří trimolekulární komplex s C6 a C7. Složky C8 a C9 se včlení do buněčné membrány a poté se navazují na komplex, a vytvářejí tak MAC. Při vyšší koncentraci MAC dochází ke smrti buňky, nižší koncentrace MAC mohou naopak vést k aktivaci buňky. Kromě aktivace MAC se komplement uplatňuje při tvorbě chemoatrakčních anafylatoxinů, C3a a C5a. Důležitá je také úloha štěpných produktů komplementu (C3b, C4b) při odstranění imunitních komplexů a také role MBL a C1q při odstraňování apoptotických buněk.

Role komplementu u renálních onemocnění

Glomerulonefritida (GN). Složky komplementu jsou nalézány v renálních biopsiích (RB). S výjimkou membranoproliferativní GN II. typu je depozice komplementu provázena depozicí imunoglobulinů. Typickými příklady jsou lupusová nefritida (LN) a IgA nefropatie (IGAN).

Lupusová nefritida. Charakteristickým známkou pro LN (označovaným jako „full-house“) je depozice IgG, IgM, IgA, C3 a C4, spolu s C1q je. Pro účast komplementu na vývoji LN svědčí i řada experimentálních studií na zvířatech. Souhrn údajů z klinických a experimentálních studií se přitom zdá nasvědčovat tomu, že časné fáze aktivace komplementu klasickou cestou sehrávají pozitivní úlohu při očistě organismu od apoptotických buněk a IK.

IgA nefropatie. Charakteristickým znakem pro IGAN ve vzorcích tkání z renálních biopsií je ukládání převážně polymerického IgA (podtřídy IgA1). Ko-depozice C3 je běžná, a proto se předpokládala alternativní cesta aktivace komplementu (klasická cesta není aktivována). Poměrně častá (až 30%) depozice složky C4 komplementu nasvědčuje pro účast lectinové cesty aktivace komplementu.



Transplantace ledviny. Průkaz přítomnosti C4d ve tkáni získané při renální biopsii transplantátu naznačuje rozvoj humorální rejekce po transplantaci. Její průběh má závažnou prognózu a pro její léčbu byla použita řada standardních i nových léčebných postupů.

Atypický hemolyticko-uremický syndrom (HUS). Na podkladě recentních poznatků lze usuzovat na významnou účast komplementu v patogenezi atypického HUS. Byly popsány mutace v regulačním bílkovinném faktoru komplementu H u nemocných se sporadickým či familiálním HUS.

Měření aktivity komplementu: metody a indikace

Hodnoty cirkulujícího komplementu lze měřit jak funkčními esejemi, tak imunologickými metodami, stanovujícími jednotlivé proteiny komplementu. Funkční esej zahrnují stanovení CH50 (posouzení klasické cesty aktivace) a AP50 (posouzení alternativní cesty aktivace). Nově byl vyvinut ELISA kit umožňující vyšetřit všechny tři aktivací cesty (Seelen, 2005). Stanovení hodnot C3 a C4, které bývají u některých renálních onemocnění sniženy, může být přínosem pro jejich diferenciální diagnostiku. Renální onemocnění spojená s tvorbou imunitních komplexů a hypokomplementémií zahrnují: SLE, membranoproliferativní GN (3 typy), kryoglobulinémii, poststreptokokovou GN a GN spojenou s infekcí. U některých z nich je pokles C3 a C4 proporcionální (SLE, kryoglobulinémie), u jiných (membranoproliferativní GN typ II a poststreptokoková GN) dominuje pokles C3. U nemocných s podezřením na poruchu (deficit) komplementu lze pro screeninové účely doporučit vyšetření klasické a alternativní cesty aktivace a hodnoty C3 a C4. Lze tak posoudit typ spotřeby komplementu, a případně vyloučit některé vzácné deficity (C1q či C4 deficit u SLE). Vyšetření lectinové cesty může být indikováno v případě zřetelné tendence k infekcím, jejichž příčina zůstává jinak neobjasněna. U nemocných s atypickým průběhem HUS může být přínosem vyšetření hodnot a funkce faktoru H (a I). K monitoraci nemocných se SLE dostáváte obvykle stanovení hodnot C3 a C4 a nověji též anti-C1q protilátek (predikce LN).

Inhibitory komplementové aktivace v léčbě renálního onemocnění

Pokusy o ovlivnění komplementového systému v různých fázích jeho aktivace dosud nepřekročily rámec preklinického testování.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Miroslav Merta, CSc.

Zvýšený zájem o roli komplementu jako mediátoru a markeru poškození ledvin se projevil zvýšenou výzkumnou činností v této oblasti. Komplementový systém nepředstavuje pouze významnou složku vrozeného imunitního systému, ale současně hraje důležitou roli při zahájení a kontrole adaptační imunitní odpovědi. Je přitom nepochybné, že komplement se ve vztahu k ledvinám může uplatňovat jak příznivě, tak nepříznivě. Hlubší analýzu účasti komplementu na vývoji onemocnění si zasluhují především klinicky významná onemocnění.

Lupusová nefritida. Pokles plazmatických hodnot komplementu spolu s depozicí složek komplementu ve tkáni ledvin bývá patrný u valné části nemocných s LN. Úloha komplementu u LN byla osvětlena některými experimentálními studiemi, v jejichž rámci bylo manipulováno se složkami komplementu. Odstranění C1q genu či genu pro C4 u myši 129xC57BL/6 mělo za následek spontánní vznik LN, tvorbu autoprotilátek a akumulaci apoptotických buněk (Paul, 2002). Experimentální (animální) studie přispěly také k osvětlení významu protilátek anti-C1q. Ty se u nemocných se SLE vyskytují asi v 30 až 40 % a mají přitom zhruba 90% senzitivitu a specifitu ve vztahu k aktivitě onemocnění. Podání homologních myších protilátek anti-C1q myším jedincům vedlo sice k ukládání C1q v ledvinách, avšak bez zřetelnějšího poškození ledvin. Pokud však byly protilátky podány myším geneticky deficitním z hlediska C3, C4 či všech tří receptorů Fc-γ, došlo k depozici imunoglobulinů a komplementu a vývoji zřetelného renálního poškození (Trouw, 2004). Lze tak uzavřít, že protilátky anti-C1q se uplatňují na pozadí aktivace komplementu. Přes tyto všechny poznatky, zdůrazňující a osvětluující význam úlohy komplementu při vývoji SLE, zůstává v patofyziologii nemoci řada nejasností a rozporuplných pozorování, které sice význam komplementu nezpochybňují, avšak ukazují, že k poškození ledvin v rámci LN může patrně docházet různými mechanismy, a to nikoli výhradně aktivací komplementu. Hill a spol. se v nedávno publikované klinicko-histologické studii zaměřili na porovnání klinického průběhu, histologických nálezů a imunologických parametrů mezi dvěma podskupinami nemocných s lupusovou nefritidou třídy IV. Tato skupina – difúzní proliferativní poškození – byla v nedávné minulosti překlasičkována do dvou podskupin – LN třída IV s globálně proliferativními změnami (IV-G) a třída IV se segmentálně proliferativními změnami (IV-S). Při srovnání obou podskupin souboru (n = 65 nemocných) bylo uzavřeno, že odlišný morfologický charakter histologického poškození (IV-G – převážně kapilární imunofluorescence, přítomnost subendoteliálních depozit versus IV-S – převážně mesangióvní imunofluorescence a přítomnost fokální fibrinoidní nekrózy) se projevil i odlišným vztahem k aktivaci komplementu (IV-G – negativní korelace versus IV-S bez korelace). Lze tedy spekulovat, že nemocní s LN třídy IV-S představují specifickou skupinu nemocných, u nichž dochází k vývoji LN mechanismem odlišným (dosud neobjasněným) od běžného imunitního komplexu glomerulární nefritidy (Hill, 2005).

Transplantace ledviny. Průkaz existence humorální rejekce znamená důležitý poznatek v chápání patogeneze odhojovacích procesů u renálních allograftů. Nové poznatky o existenci humorální rejekce byly podnětem k recentním úpravám Banffské klasifikace rejekcí ledvinových allograftů (Racusen, 2003). Tento objev však znamenal také významný předěl pro diagnostiku a léčbu rejekční nefropatie. Pro léčbu humorální rejekce byla dosud použita řada léčebných postupů včetně podání intravenózních imunoglobulinů, plazmaferéz, či protilátek anti-CD20.

Atypický hemolyticko-uremický syndrom (HUS). Mutace u atypického HUS narušují schopnost faktoru H kontrolovat aktivaci alternativní cesty na buněčných površích. Možnost odhalit přítomnost atypického (vrozeného) HUS je mimořádně důležitá z hlediska klinického, protože po transplantaci ledviny dochází ve vysokém počtu k rekurenci HUS. Z dalších složek komplementu navozujících atypický HUS byly recentně označeny faktor I a MCP (membrane-cofactor protein). Z hlediska screeningu vrozených (dědičných) forem HUS se zdá být nezbytné počítat se dvěma okolnostmi, které mohou ztěžovat detekci: a) sérové koncentrace některých působků (např. H faktoru) nemusejí odrážet funkční poruchu podmíněnou mutací jeho genu (tuto okolnost lze vyřešit užitím funkčních testů); b) řada možných mutovaných faktorů komplementu, které by se mohla rovněž podílet na vývoji HUS nebyla dosud s velkou pravděpodobností identifikována. Přínosem může být genotypizace (pátráním po mutovaných genech).

Závěrem lze shrnout, že lepší chápání lených cest aktivace (lectinová cesta), přispívá k poznání patofyziologie řady renálních onemocnění, a tím zvyšuje i naše možnosti diagnostiky, cílené léčby a monitorace jejich průběhu.

Literatura

Hill GS, Delahousse M, Nochy D, Bariety J. Class IV-S versus class IV-G lupus nephritis: Clinical and morphologic differences suggesting different pathogenesis. *Kidney Int* 2005;68:2288–2297.

Paul E, Pozdnyakova OO, Mitchell E, Carroll MC. Anti-DNA autoreactivity in C4-deficient mice. *Eur J Immunol* 2002;32:2672–2679.

Racusen LC, Colvin RB, Solez K, et al. Antibody-mediated rejection criteria – an addition to the Banff 97 classification of renal allograft rejection. *Am J Transplant* 2003;3:708–714.

Seelen MA, Roos A, Wieslander J, et al. Functional analysis of the classical, alternative, and MBL pathways of the complement system: standardization and validation of a simple ELISA. *J Immunol Methods* 2005;296:187–198.

Trouw LA, Groeneveld TW, Seelen MA, et al. Anti-C1q autoantibodies deposit in glomeruli but are only pathogenic in combination with glomerular C1q-containing immune complexes. *J Clin Invest* 2004;114:679–688.

Turner MW. The role of mannose-binding lectin in health and disease. *Mol Immunol* 2003;40:423–429.

Wang Y, Hu Q, Madri JA, et al. Amelioration of lupus-like autoimmune disease in NZB/WF1 mice after treatment with a blocking monoclonal antibody specific for complement component C5. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:8563–8568.

Léčba polycystické choroby ledvin antagonisty vasopresinu

Vicente E Torres. Vasopressin antagonists in polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2005;68:2405–2418.

Tématem „Nephrology forum“ letošního listopadového čísla *Kidney international* byla zvolena problematika léčby polycystické choroby ledvin antagonisty vasopresinu. V úvodu diskusního fóra byly uvedeny dvě krátké kasuistiky nemocných s polycystickou chorobou autosomálně dominantního typu (PCHLAD). U obou nemocných se počet cyst v ledvinách a jejich velikost postupně zvětšovaly, docházelo k postupnému zhoršování schopnosti ledvin koncentrovat moč, vyvinula se arteriální hypertenze a proteinurie nízkého stupně. Na tento poměrně typický sled klinických projevů onemocnění, které jsou vzájemně propojeny, upozornil hlavní diskutující E. Torres, s tím, že tato „němá“ fáze předchází vývoji chronické insuficience ledvin o řadu let později. V další části diskuse Torres zaměřil svou pozornost na možné působení vasopresinu a dalších hormonálních systémů na ovlivnění abnormálního buněčného fenotypu a vývoj cyst u nemocných s mutací genu PKD.

Porucha koncentrační schopnosti ledvin a plazmatické hladiny vasopresinu. Porucha koncentrační schopnosti ledvin

u nemocných s PCHLAD byla popsána již v roce 1972 (Martinez-Maldonado, 1972). Nověji Seeman a spol. (Seeman, 2004) prokázali snížení koncentrační schopnosti ledvin po podání 1-desamino-[D-Arg⁸]-vasopresinu (dDAVP) přibližně u 60 % dětských pacientů. S tím patrně souvisí častější výskyt polyurie mírného stupně a tendence ke zvýšenému příjmu tekutin. Příčina koncentrační poruchy není známa. Centrální příčina je nepravděpodobná – plazmatické koncentrace dDAVP bývají u nemocných s PCHLAD zvýšeny. Z renálních příčin lze patrně vyloučit zhroucení kortikomedulární architektiky (v důsledku přítomnosti cyst) a/nebo přítomnost tubulointericiální nemoci, neboť koncentrační defekt vzniká velmi záhy, ještě před vznikem morfologických změn na ledvinách. V ostrém kontrastu se situací u nefrogenního diabetes insipidus je u PCHLAD zvýšená aktivita (up-regulation) aquaporinu 2 (receptoru V2 pro vasopresin); to naznačuje poruchu nalézající se distálně od produkce aquaporinu 2. Zvýšená tvorba vasopresinu tak může představovat snahu organismu o kompenzaci snížené koncentrační schopnosti ledvin, čímž patrně může přispívat k vývoji arteriální hypertenze a progresi chronické renální insuficience.

Vasopresin a arteriální hypertenze. Pro účast vasopresinu na vývoji arteriální hypertenze u PCHLAD svědčí především nepřímá korelace mezi koncentrační schopností ledvin a hodnotami krevního tlaku (Seeman, 2004), a přímá korelace mezi naměřenými objemy moči a hodnotami středního arteriálního tlaku (Hebert, 2003). Účinek vasopresinu na arteriální krevní tlak může být zprostředkovaný přímými i nepřímými mechanismy přes receptory V1a a V2. Koncentrace vasopresinu jsou u některých experimentálních modelů hypertenze (SHR krysy) zvýšeny.

Vasopresin a progres chronické renální insuficience. Plazmatické koncentrace vasopresinu jsou zvýšeny jak u pacientů s chronickou renální insuficiencí, tak u zvířecích modelů. Dlouhodobým podáváním dDAVP normálním krysám lze navodit renální hypertrofi, dilataci tubulů a tubulointericiální onemocnění – tyto účinky vasopresinu mohou být významné při vývoji kompenzační hypertrofi a intericiální fibrózy, ke kterým dochází v rámci chronického onemocnění ledvin.

Hormonální modulace cystogeneze. Objev dvou genů (PKD1 a PKD2) a dvou genových produktů (polycystinu 1-PC1 a polycystinu 2-PC2) znamenal průlom ve snahách o pochopení mechanismu vzniku cyst u PCHLAD. Dnes je známo, že PC-1 je schopen navázat kontakt s PC-2 a ovlivňovat jeho funkci (která má především charakter Ca⁺ permeabilního kationtového kanálu) a dále může aktivovat řadu intracelulárních signálních sekvencí. Na podkladě experimentálních studií se zdá být pravděpodobné, že k cystogenezi dochází v důsledku poklesu koncentrací PC-1.

Úloha cyklického adenosinmonofosfátu (cAMP) v cystogenezi. Řada experimentálních důkazů svědčí ve prospěch představy, že cAMP hraje významnou roli v cystogenezi, a to mechanismem působení na sekreci tekutin a buněčnou proliferaci. Zvýšená renální akumulace cAMP je pozorována u PCHLAD i dalších cystických chorob. Zdá se pravděpodobné, že PC-1 (přes aktivaci G proteinové signální sekvence) reguluje nitrobuněčné koncentrace cAMP. Při poruše této funkce dochází k akumulaci cAMP.

Původ cyst u PCHLAD. Pro další úvahy o cystogenezi a možnostech ovlivnění tohoto procesu je důležitý poznatek, že většina cyst (alespoň v počátečních fázích nemoci) pochází ze sběrných kanálků. **Regulace cAMP v buňkách sběrných kanálků.** Vasopresin a katecholaminy jsou hlavními hormonálními modulatory adenylyl cyklázové aktivity v buňkách sběrných kanálků. Působení vasopresinu se uplatňuje přes receptory V2 a V1a.

Antagonisté receptorů pro vasopresin u polycystické choroby ledvin. Působení vasopresinu na adenylylcyklázu, původ cyst ve sběrných kanálkách u nemocných s PCHLAD a cystogenní potenciál cAMP

byly základními důvody, které vedly k realizaci experimentálních studií testujících účinnost léčby antagonisty receptoru V2 pro vasopresin. V různých animálních studiích byl prokázán účinek selektivního antagonisty pro V2 receptory – OPC 31260 – na renální akumulaci cAMP a tvorbu cyst v ledvinách. **Klinické studie.** Klinické testování (fáze I a II) antagonistů vasopresinových receptorů V2 neprokázalo významnější nežádoucí účinky – pouze mírnější žízeň a také působení těchto přípravků (tolvaptanu) ve fázi III klinického zkoušení u nemocných se syndromem ne přiměřené sekrece anti diuretického hormonu (tzv. SIADH) a srdečního selhání bylo hodnoceno jako úspěšné (Gheorghiade, 2004). Nedávno byla zahájena studie fáze II testování přípravku OPC-41061 (odvozeného od OPC-31260), který je velmi potentním antagonistou receptorů V2 u nemocných s PCHLAD. Ruggenenti a spol. prokázali v rámci půl roku trvající, placebem kontrolované studie příznivé působení dlouhodobě působícího somatostatinu na rozvoj cystického poškození u nemocných s PCHLAD (Ruggenenti, 2005). Je pravděpodobné, že účinek somatostatinu je podmíněn antagonistickým působením na vasopresin mechanismem útlumu adenyllycyklyzy a tvorby cAMP.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Miroslav Merta, CSc.

Z čeho pramení současný zájem o možnou léčebnou intervenci antagonisty vasopresinu u nemocných s PCHLAD, resp. které faktory tento zájem umožnily? Existuje několik vzájemně se prolínajících příčin. Patří k nim zvláště:

- Nové a stále se rozšiřující poznatky o patogenezi PCHLAD získané především studiem genů PKD a jejich mutovaných proteinů – PC, integrující tak do smysluplného obrazu i dřívější klinická pozorování (včetně pozorování o snížené koncentrační schopnosti ledvin v časně fázi vývoje PCHLAD).
- Schopnost testovat hypotézy o možném příznivém intervenčním účinku na vhodných modelech choroby (viz konkrétně experimentální studie, kterými byla prokázána možnost omezit růst cyst podáním antagonistů receptoru V2 pro vasopresin u zvířecích modelů) (Torres, 2004).
- Vývoj přípravků, antagonistizujících působení vasopresinu, které lze v současnosti použít v rámci klinických testů s předpokladem dlouhodobého podávání.

Nakolik je optimismus (z možnosti nabídnout nemocným s PCHLAD určitou účinnou léčebnou variantu) na místě, je otázkou, neboť možných úskalí je řada. Již interpretace vztahů mezi poruchou koncentrační schopnosti ledvin, polyurií a vývojem chronické renální insuficience nemusí být jednoduchá či jednoznačná. Při analýze vztahu mezi poruchou koncentrační schopnosti ledvin a vývojem renální insuficience v rámci studie MDRD (nejrychlejší pokles glomerulární filtrace byl pozorován u nemocných s největšími objemy moči a nejnižší osmolalitou moči) navrhli např. Hebert a spol. poněkud překvapivé vysvětlení: samotný nadměrný příjem tekutin, a nikoli koncentrační porucha ledvin, způsobuje polyurii, a představuje tak rizikový faktor pro některé nemocné, zvláště pro nemocné s PCHLAD (Hebert, 2003). Také interpolace výsledků získaných z experimentálních studií do klinických podmínek nemusí být vždy odůvodněná a intervenční přístup, úspěšně otestovaný na laboratorním modelu, nemusí být reprodukovatelný v klinické praxi. Z těchto důvodů je mimořádně důležité, nakolik jsou testované přípravky (selektivně) účinné a jaká je jejich snášenlivost pacienty. Z hlediska působení somatostatinu je známo, že ve vysokých koncentracích uplatňuje svůj antidiuretický účinek podobný působení vasopresinu; při fyziologických koncentracích však inhibuje tvorbu cAMP (indukovanou vasopresinem) a propustnost pro vodu. Somatostatin působí inhibičně na růstový hormon, inzulin, glukagon a řadu dalších hormonů centrálního nervového systému a gastrointestinálního traktu. Z této skutečnosti pramenily obavy týkající se možného výskytu nežádoucích účinků při dlouhodobém podání. Ve studii Ruggenentiniho užívalo 14 nemocných s PCHLAD dlouhodobě působící somatostatin

– octreotid po dobu šesti měsíců. Snášenlivost přípravku byla uspokojivá, u dvou nemocných došlo k vyřazení ze studie z důvodu vývoje asymptomatických žlučových konkrementů v jednom případě a výrazného únavového syndromu v druhém případě. U třech dalších nemocných se vyskytly přechodně vodnaté průjemy (Ruggenenti, 2005). Antagonisté receptoru V2 jsou látky, které jsou účinné, s nízkým výskytem nežádoucích účinků (zvýšené vylučování moči, žízeň, suchost v ústech).



Je nepochybné, že pokus o ovlivnění růstu cyst v ledvinách, ať již dlouhodobým podáváním antagonistů vasopresinu či jinými léčebnými postupy, bude muset být hodnocen vhodně volenými vyšetřovacími metodami. Lze předpokládat, že časový úsek, během něhož bude nutno možný léčebný účinek testovat, se bude pohybovat v rozmezí řady měsíců až let. V takto relativně krátkém časovém období se pravděpodobně bude třeba zaměřit na ty změny, které předcházejí poklesu glomerulární filtrace. Vývoj morfologických změn na ledvinách představuje tento předstupu a volba a ověření vhodné metodiky je cennou investicí do přípravy plánovaných intervenčních studií. Po stránce metodické představuje významný počín tzv. studie CRISP (Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease). Cílem této prospektivní tříleté observační studie zahrnující 241 nemocných s PCHLAD s normální či lehce sníženou glomerulární filtrací bylo zjistit, zda objemy ledvin či cyst mohou být spolehlivě reprodukovány metodou MRI. Studie již byla ukončena a některé předběžné pozitivní výsledky publikovány.

Dlouhodobé podání antagonistů pro vasopresin u nemocných s PCHLAD, které je dnes ve fázi klinického testování, představuje novou léčebnou alternativu, která by mohla významně zpomalit progresi této choroby.

Literatura

- Gheorghiade M, Gattis WA, O'Connor CM, et al. Acute and Chronic Therapeutic Impact of a Vasopressin antagonist in Congestive Heart Failure (ACTIV in CHF) Investigators. Effects of tolvaptan, a vasopressin antagonist, in patients hospitalized with worsening heart failure: a randomized controlled trial. JAMA 2004;291:1963–1971.
- Hebert LA, Greene T, Levey A, et al. High urine volume and low urine osmolality are risk factors for faster progression of renal disease. Am J Kidney Dis 2003;41:962–971.
- Martinez-Maldonado M, Yium JJ, Eknayan G, Suki WN. Adult polycystic kidney disease: studies of the defect in urine concentration. Kidney Int 1972;2:107–113.
- Ruggenenti P, Remuzzi A, Onendi P, et al. Safety and efficacy of long-acting somatostatin treatment in autosomal-dominant polycystic kidney disease. Kidney Int 2005;68:206–216.
- Seeman T, Dusek J, Vondrak K, et al. Renal concentrating capacity is linked to blood pressure in children with autosomal dominant polycystic kidney disease. Physiol Res 2004;53:629–634.
- Torres VE, Wang X, Qian Q, et al. Effective treatment of an orthologous model of autosomal dominant polycystic kidney disease. Nat Med 2004;10:363–364.

Kvalita života a kvalita dialýzy

Panagua R, Amato D, Vonesh E, Guo A, Mujais S. Health-related quality of life predicts outcomes but is not affected by peritoneal clearance. The ADEMEX trial. Kidney Int 2005; 67:1093–1104.

Kvalita života se stala jedním z kritérií, podle nichž hodnotíme účinnost a úspěšnost terapie nejrůznějších patologických stavů a nemocí. Posuzování kvality života má svá pravidla a meto-

dy, které jsou přesně stanoveny a standardizovány. Opírají se buď o subjektivní výpověď pacienta, či o vyjádření jiné osoby (lékař, sestra). Tzv. subjektivní posouzení (to, jak kvalitu svého života vnímá pacient) je považováno za důležitější a více informativní, než jak posuzuje kvalitu života pacienta jiná osoba.

Termín HRQOL (Health Related Quality of Life) vypovídá o tom, jaký vliv má na kvalitu života nemoc jako taková. Při terminálním selhání ledvin (ESRD) je kvalita života obvykle snížena. Kromě vlastního onemocnění k tomu přispívá například přidružená nemocnost (komorbidita), stav výživy, anémie, zánět a řada dalších okolností, včetně věku a socioekonomického stavu (Khan 1998, Sesso 2003). Zároveň recipročně platí, že QoL (kvalita života) zjištěná validizovanou metodikou je prediktorem pozdější mortality i morbidity (hospitalizací) pacientů léčených pro selhání ledvin. Determinanty kvality života jsou analogické u hemodialyzovaných i peritoneálně dialyzovaných pacientů. Pacienti s úspěšně transplantovanou ledvinou mají kvalitu života vyšší než dialyzovaní a v některých složkách se přibližují zdravým lidem.

Adekvátní dialyzační léčba je spojována se zlepšením prognózy, ale sledování vlivu adekvátnosti dialýzy (dialyzační dávky) na kvalitu života dosud nepřineslo jednoznačné závěry. Předkládaná studie porovnává kvalitu života u dvou skupin peritoneálně dialyzovaných pacientů, tj. zjišťuje, zda se liší kvalita života u pacientů s rozdílnou intenzitou dialýzy (rozdílnou dialyzační dávkou vyjádřenou jako týdně clearance endogenního kreatininu). Jde o randomizovanou, prospektivní a kontrolovanou studii. Sledování kvality života představuje jen jeden ze sledovaných parametrů, primárním parametrem bylo sledování mortality a morbidity. V tomto pojetí je protokol studie a jeho výsledky dobře znám – jde o studii ADEMEX (ADEquacy of peritoneal dialysis in MEXico). Tato studie byla specificky navržena ke sledování efektu stoupající clearance malých solutů na různé charakteristiky osudu pacientů, včetně kvality života.



Celkem bylo do sledování zahrnuto 965 pacientů léčených metodou CAPD. Zařazení proběhlo v letech 1998–1999, studie byla ukončena v květnu 2001, kdy poslední randomizovaný pacient dokončil dvouleté období sledování, tj. všichni pacienti byli sledováni nejméně dva roky. Randomizací vytvořená kontrolní skupina ($n = 484$) byla dialyzována standardním způsobem (čtyřikrát denně 2 litry dialyzačního roztoku), intervenovaná skupina ($n = 481$) měla základní CAPD režim modifikovaný s cílem dosažení týdenní clearance kreatininu vyšší než 60 litrů za týden.

Byl použit dotazník KDQOL (Kidney Disease Quality Of Life). Tento dotazník představuje komplexní instrument k posouzení širokého kontextu kvality života (QoL). Kombinuje generický instrument SF-36 („short form“ dotazník, zjišťující obecně kvalitu života bez ohledu na podstatu onemocnění) se specifickým instrumentem zaměřeným cíleně na onemocnění ledvin. Parametry kvality života (QoL) byly vyšetřovány při zahájení studie, dále za 6, za 12 a za 24 měsíců terapie.

Pacienti obou skupin byli na počátku sledování zcela srovnatelní (etiologie ESRD, parametry dialýzy, biochemické ukazatele, sumární skóre ukazatelů kvality života). Průměrný věk v obou skupinách byl 47 let, 42 % pacientů bylo diabetiků, průměrná délka dialyzačního léčení před zahájením studie byla 13 měsíců, nově do dialyzačního léčení vstoupilo 42 % pacientů. Více než 50 % pacientů zahajovalo dialyzační léčení při clearance endogenního kreatininu nižší než

1 ml/min (0,0167 ml/s) (!). Iničiální hodnoty celkové týdenní peritoneální clearance kreatininu byla 44 litrů/týden, index Kt/V 1,59 (započtena pouze peritoneálně dialyzační část). Kontrace albuminu v séru byla 29 g/l a koncentrace hemoglobinu 90 g/l.

U intervenované skupiny bylo denní množství napouštěného dialyzačního roztoku zvyšováno s cílem dosažení celkové týdenní clearance kreatininu 60 litrů/týden. V průběhu sledování se tedy obě skupiny v tomto parametru statisticky významně lišily: peritoneální clearance kreatininu/týden byla $46 \pm 0,45$ litrů/týden u kontrolní skupiny (tj. u pacientů provádějících po celou dobu sledování čtyři výměny dialyzačního roztoku denně) a $57 \pm 0,48$ l/týden pro intervenční skupinu ($p < 0,001$). Analogický rozdíl byl i u hodnot Kt/V ($1,62 \pm 0,02$ vs. $2,13 \pm 0,02$; $p < 0,001$). Během dvou let sledování poklesla reziduální funkce ledvin, pokles byl v obou skupinách shodný (0,20 ml/min, tj. 0,033 ml/s).

Opakované vyšetření kvality života ukázalo v intervenované skupině určité zlepšení v oblasti fyzické (funkční) složky po půl roce sledování. V dalším období tento rozdíl již zaznamenaný nebyl a lze říci, že kvalita života při posouzení metodou KDOQL nezávisela na dialyzační dávce. Nebylo prokázáno, že zvýšení účinnosti dialýzy pro odstraňování malých molekul zvyšuje kvalitu života v dvouletém sledovaném období.

Podstatným zjištěním studie však byla souvislost kvality života s prognózou pacientů. Pacienti byli rozděleni do skupin podle skóre fyzikální komponenty kvality života (parametr PCS – physical score summary). Hranicí byla průměrná hodnota všech vyšetřených, která představovala 37,5 (pro srovnání – test je standardizován tak, že průměr u zdravé populace dosahuje skóre 50, s přípustnou odchylkou ± 10). Přežívání pacientů po dvou letech sledování bylo výrazně vyšší u těch, kteří měli PCS vyšší. Rozdíl byl patrný již po jednom roce a po dvou letech představoval přibližně 60 % vs. 80 %, statistická významnost rozdílu byla $p < 0,0001$. Stejný rozdíl a stejná statistická významnost byla zaznamenána pro MCS (mental score summary) a rovněž pro celkové skóre kvality života vztažené k selhání ledvin (tzv. KDCS, kidney disease summary score). Klíčovým zjištěním je, že tento rozdíl v prognóze byl zcela identický v intervenované i kontrolní skupině, jinými slovy, dialyzační dávka neovlivnila kvalitu života a ani prognózu pacienta. Faktorem, který byl spojen s horší prognózou, byla nižší kvalita života při zahájení studie.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.

Kvalitu života posuzujeme ve třech složkách: fyzikální, psychosociální a duševní. V kontextu kvality života jsou neoddelitelně spojeny. Všechny tyto tři „domény“ mají celou řadu jednotlivých komponent a byly vyvinuty postupy, jak je stanovit a kvantifikovat.

K velmi jednoduchým, použitelným v denní praxi a přitom pro orientaci dostatečně vypovídajícím patří Karnofsky Performance Scale, ta ovšem není specifickou metodou pro nemoci ledvin a selhání funkce ledvin (patří ke „generickým“ metodám). Další dosti známou metodou je SF-36. Podrobné vyšetření umožňuje instrument KDQOL. Generická složka SF-36 zahrnuje osm položek, týkajících se celkového, fyzického a duševního zdraví. Druhá část, označovaná jako KDQ, zahrnuje 11 položek, vztažených již přímo k základnímu onemocnění (selhání ledvin a jeho léčba).

Dotazník kvality života KDQOL je považován za nejkomplexnější instrument. Využívá se zejména při podrobnějších sledováních a studiích. Považuje se za vysoce validní, vypovídá ve svém celku o všech dimenzích kvality života: fyzikální komponentě (funkční zdatnost, bolest, únava a mnoho dalších podsložek), psychické a sociální (včetně například kognitivních funkcí, deprese, kvality sociálních interakcí atd.).

Studie ADEMEX navázala na závěry studie CANUSA. Měla ověřit vliv dialyzační dávky na mortalitu. Jak známo, tuto souvislost

neprokázala. Avšak v detailnějším rozboru upozornila na význam bilance vody a sodíku, neboli na skryté riziko převodnění peritoneálně dialyzovaných pacientů, zejména těch, kteří mají vysokou propustnost peritonea. Ti totiž „dobře dialyzují“, avšak „špatně ultrafiltrují“. Zdánlivě dostatečná dialyzační dávka tak u nich může být spojena s převodněním, jehož negativní důsledky převáží nad pozitivem vyplývajícím z odstranění katabolitů. Za pozornost též stojí, že základní laboratorní parametry (albumin, hemoglobin) byly podstatně nižší, než považujeme za doporučené, resp. požadované. Nelze vyloučit, že se mohly na výsledcích kvality života odrazit.

Práce pro srovnání uvádí i výsledky sledování kvality života ve studii DOPPS (Mapes, 2003). Při grafickém znázornění je skóre složek zahrnutých v dotazníku SF-36 (tj. nespecifických pro onemocnění ledvin) ve studii DOPPS vyšší, avšak skóre vztahující se k onemocnění ledvin (KDCS) bylo vyšší ve studii ADEMEX, rozdíly však nejsou statisticky zhodnoceny. Obě studie však shodně konstatují, že kvalita života je vlastně ukazatelem další prognózy pacienta. Kvalita života, jak uvedeno, je dána pacientovou percepcí, a nemusí být tedy patrna při klinickém vyšetření. Vyšetření kvality života některou ze standardizovaných metod by mělo být součástí klinické praxe. Výsledky by měly být východiskem k opatřením a úsilí, které by pacientovu kvalitu života cíleně zlepšovalo.

Literatura

Khan IH. Co-morbidity: The major challenge for survival and quality of life in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:76–79.

Mapes DL, Lopes AA, Satayathum S, et al. Health related quality of life as a predictor of mortality and hospitalization: The dialysis outcomes and practice patterns study (DOPPS). *Kidney Int* 2003;64:605–615.

Paniagua R, Amato D, Vonesh E, et al. Effects of increased peritoneal clearances on mortality rates in peritoneal dialysis. ADEMEX, a prospective, randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1307–1320.

Sesso R, Rodrigues-Neto JF, Ferraz MB. Impact of socioeconomic status on the quality of life of ESRD patients. *Am J Kidney Dis* 2003;41:186–195.

Fetuin A, přirozený cirkulující inhibitor kalifikací, je snížen u dialyzovaných pacientů s malnutricí a zánětem a je negativním prognostickým faktorem kardiovaskulární mortality

Stenvinkel P, Wang K, Qureshi A, Axelsson J, Pecoits-Filho R, Gao P, Barany P, Lindholm B, Hogestrand T, Heimbürger O, Holmes C, Challeng M, Nordfors L. Low fetuin A levels are associated with cardiovascular death: impact of variations in the gene encoding fetuin. *Kidney Int* 2005;67:2383–2392.

Fetuin A patří k látkám, kterým je v současné době věnována velká pozornost. Jde o cirkulující glykoprotein syntetizovaný v játrech. Je označován též jako α_2 -Heremansův-Schmidtův glykoprotein (AHSG). Jeho fyziologickou rolí je inhibice precipitace kalcia. V experimentu bylo demonstrováno, že chybění genu pro fetuin A je spojeno s masivními viscerálními i cévními kalcifikacemi a velmi časnou mortalitou (Schafer, 2003). Dialyzovaní pacienti mají sérové koncentrace fetuinu A podle nedávno publikovaných studií výrazně nižší ve srovnání se zdravými kontrolami (Ketteler, 2003). Faktory, které koncentraci fetuinu A snižují, se intenzivně zkoumají. Patří k nim zánět a malnutrice (Wang, 2005).

Je prezentována prospektivní studie sledující vzájemný vztah koncentrace fetuinu A v séru a vybraných ukazatelů zánětu, nutrice a kardiovaskulárního postižení u dialyzovaných pacientů.

Rovněž je sledován prognostický význam fetuinu A (souvislost koncentrací fetuinu A v séru a přežívání). Do sledování bylo zařazeno 258 pacientů zahajujících dialyzační léčbu pro selhání ledvin, podmínkou byl věk do 70 let, nepřítomnost infekce a souhlas pacienta se studií.

Vstupní charakteristiky souboru byla následující: průměrná glomerulární filtrace 0,11 ml/s; průměrný věk 52 let; 161 mužů; diabetes mellitus ve 30 %, kardiovaskulární komplikace ve 35 %. Průměrná délka sledování byla 3,5 let (rozmezí 0,1 až 9 let).

Na počátku studie byly stanoveny sérové koncentrace albuminu, CRP a hsCRP (vysoce senzitivního, „high sensitivity“), interleukinu-6 a fetuinu A (odběry z venózní krve, vždy na lačno), po 12 měsících byla opakována stanovení albuminu, hsCRP a fetuinu A u 131 pacientů. Fetuin byl stanoven sendvičovou imunoenzymatickou metodou s využitím dvou specifických protilátek, neboli s vysokou senzitivitou i specificitou.

Stav nutrice byl posuzován metodou SGA (subjective global assessment; malnutrice = SGA \geq 2) (Detsky, 1987). Duplexní sonografii byly vyšetřeny karotické arterie – zesílení intimy a medie nad 1 mm bylo považováno za signifikantní z hlediska přítomnosti plátů.

Peritoneální dialýza byla zvolena jako metoda náhrady funkce ledvin u 55 % pacientů. Mezi pacienty léčenými hemodialýzou a peritoneální dialýzou nebyl při zahájení studie zjištěn rozdíl v žádném ze sledovaných laboratorních či jiných parametrů. Během sledování zemřelo 88 pacientů (61 na kardiovaskulární komplikace). Sto dva pacientů bylo transplantováno.

U velké části pacientů a u souboru zdravých kontrol byla provedena genotypizace (polymorfismus genu pro fetuin A).

Střední hodnota (medián) koncentrace fetuinu A v séru (0,225 g/l; rozmezí 0,026–0,926 g/l) byla velmi významně nižší než u zdravých kontrol (0,549 g/l; 0,350–0,950 g/l) ($p < 0,0001$). Dialyzovaní diabetici měli koncentraci fetuinu A v séru významně nižší než nediabetici (medián 0,191 g/l vs. 0,240 g/l; $p < 0,01$). Pacienti s malnutricí podle SGA metody ($n = 88$) měli koncentraci fetuinu A výrazně nižší než pacienti bez malnutrice ($n = 160$) (medián 0,207 vs. 0,262 g/l; $p < 0,05$). Více než 90 % pacientů s anamnézou kardiovaskulárního postižení mělo sonograficky detekované pláty v karotidách, oproti necelým 60 % u pacientů bez této anamnézy. Mnohorozměrová analýza ukázala, že výskyt plátů koreluje pouze s věkem ($p < 0,001$) a sérovou koncentrací fetuinu A ($p < 0,05$; inverzní vztah). Současně byla zjištěna pozitivní korelace mezi fetuinem A a sérovou koncentrací albuminu ($p < 0,0001$). Mezi sérovou koncentrací fetuinu A a koncentrací interleukinu 6 byla zjištěna inverzní korelace ($p < 0,01$), stejný vztah byl zaznamenán mezi hsCRP a fetuinem A v séru. To znamená, že fetuin A souvisí s nutricí (pozitivně) a současně se zánětem (negativně).

Prognóza pacientů se vstupní sérovou koncentrací fetuinu A na počátku sledování vyšší či rovnou hodnotě medianu byla významně lepší než prognóza těch pacientů s terminálním chronickým selháním ledvin, u nichž koncentrace fetuinu A v séru byla nižší než hodnota medianu celého souboru. Podle grafického znázornění Kaplan-Meierovy křivky bylo přežívání po třech letech přibližně 80% vs. 50% (pro tzv. neadjustované hodnoty). Měření fetuinu A tedy může poskytnout cennou prognostickou informaci.

I když sérové koncentrace fetuinu A byly zčásti ve vztahu k polymorfismu genu pro fetuin A, u jednotlivých polymorfismů byly vždy nižší koncentrace u těch pacientů, jejichž CRP bylo vyšší než 10 mg/l ve srovnání s pacienty bez přítomnosti zánětu. Jinými slovy, hodnoty fetuinu A při identickém genu jsou vždy vyšší, pokud je CRP hodnota nízká.

V dlouhodobém sledování se průměrná koncentrace fetuinu A v séru snížila. Pokles byl shodný u peritoneálně dialyzovaných pacientů i u hemodialyzovaných pacientů (v průměru o 0,069 g/l). Příčina tohoto poklesu není podle autorů známa. K vyhodnocení

možného vlivu pokračující ztráty funkce ledvin a stoupající retence uremických toxinů či stavu nutrice a dalších faktorů (cytokinová balance či inbalance) jsou zapotřebí další studie.

Je-li nízká koncentrace fetuinu A v séru významným negativním prognostickým faktorem, vyvstává otázka, zda a jak lze koncentraci fetuinu v séru dialyzovaných pacientů zvýšit (úprava zánětu? Cílená nutriční intervence?). Dosavadní publikované studie byly zaměřeny na popis situace a sledování souvislosti a odpověď na tuto otázku v současné době zůstává v současné době zcela neznámá.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.

Poprvé poukázal na nepříznivý prognostický význam nízkých koncentrací fetuinu A u dialyzovaných pacientů Ketteler ve své publikaci v Lancetu v roce 2003. Ukázal též, že séra dlouhodobě dialyzovaných pacientů s nízkou koncentrací fetuinu A jeví sníženou ex-vivo kapacitu inhibovat precipitaci sloučenin vápníku a fosforu. Pokud byl purifikovaný fetuin A do séra přidán, kapacita séra inhibovat vznik kalcifikací se zvýšila.



Ukazuje se, že hlavní determinantou sérových koncentrací je zánět spolu s malnutricí (Wang, 2005). Syndrom zánět-malnutrice-ateroskleróza (syndrom MIA – malnutrition-inflammation-atherosclerosis) u dialyzovaných pacientů popsal autor i zde prezentované publikace, Peter Stenvinkel (Stenvinkel, 1999). I když je syndrom dobře definován a o jeho negativním dopadu na morbiditu a mortalitu nepochybujeme, jeho příčiny jsou prozkoumány jen zčásti. Je zřejmé, že jsou komplexní. Patří k nim vlastní skutečnost selhání ledvin (důsledek retence mnoha látek, které jsou za normálních okolností ledvinami vylučovány), latentně či mitigovaně probíhající infekce (infekce cévního přístupu, časté bakteriémie v souvislosti s cévním přístupem aj.), vliv bionekompatibility dialyzačních systémů a vody pro dialýzu (pyrogeny a jejich možný transport přes dialyzační membránu) a další (Stenvinkel, 2005). Kauzální vztah mezi syndromem MIA a nízkou koncentrací fetuinu A byl navržen (Wang, 2005), ale dosud neprokázán.

Fetuin A, resp. jeho deficit při selhání ledvin však může mít velký význam. Je dobře dokumentováno, že je výrazný rozdíl mezi intenzitou kalcifikovaných depozit ve stěně cév u pacientů s normální funkcí ledvin a u pacientů se selháním ledvin. Při selhání ledvin jsou komplexním mechanismem porušeny děje zajišťující fyziologii cévní stěny. Buňky hladké svaloviny za určitých okolností mění svůj fenotyp a mění se v buňky podobné osteoblastům. Na této změně se aktivně podílí hyperfosfatémie, ale není faktorem jediným. Porucha inhibitorů kalcifikace, ke které patří snížení koncentrace fetuinu, je stejně tak významná (Ketteler, 2003).

Rozpoznání negativních dopadů hyperfosfatémie nejen pro kostní metabolismus, ale pro kardiovaskulární postižení, vedlo ke zpřísnění požadavků na kontrolu fosfatémie (směrnice KDOQI z roku 2003). Ukazuje se však, že je žádoucí ovlivnit i mnohé jiné mechanismy, bohužel toto zůstává nedořešeno, neumíme definovat intervence, které by působily na podporu protektivních mechanismů.

Fetuin A se syntetizuje v játrech. Jeho syntéza je ovlivněna zánětem (analogicky jako u proteinů negativní fáze). Vlastní jaterní kapacita obecně pro biosyntézu není při selhání ledvin významně narušena. Pokud bychom zánět ovlivnili, hypoteticky lze navrhnout, že by se syntéza fetuinu A a jeho sérová koncentrace mohla zvýšit. Ovlivnění

zánětu je však problematické, zejména proto, že neznáme jeho jednoznačnou příčinu. Přesto však lze určité kroky navrhnout: cílené vyloučení (subklinických) infekcí, jako například zánět fistule (cévního přístupu), dentální ošetření (Rahmati 2002), maximální čistota vody pro dialýzu (pyrogeny v dialyzačním roztoku), směr toku ultrafiltrátu (back-filtrace), biokompatibilita dialyzačních systémů, normohydratione, co neúčinnější eliminace katabolitů a retinovaných molekul. Analogicky je tomu se stavem nutrice.

Práce ukazuje, že fetuin A představuje další významnou molekulu, jejíž fyziologie je při chronickém selhání ledvin výrazně porušena. Tato porucha významně souvisí se zánětem a malnutricí a podílí se na kardiovaskulárním poškození dialyzovaných pacientů.

Literatura

Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, et al. What is subjective global assessment of nutritional status? J Parenter Enterol Nutrition 1987;33:650–653.

Ketteler M, Wanner C, Metzger T, et al. Deficiencies of calcium-regulatory proteins in dialysis patients: a novel concept of cardiovascular calcification in uremia. Kidney Int Suppl 2003;S84–87.

Ketteler M, Bongarts P, Westenfeld R, et al. Association of low fetuin A (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: a cross-sectional study. Lancet 2003;361:827–833.

Rahmati MA, Craig RG, Homel P et al: Serum markers of periodontal disease status and inflammation in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 2002; 40: 983–989

Stenvinkel P, Heimbürger O, Paultre F, et al. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. Kidney Int 1999;55:1899–911.

Stenvinkel P, Ketteler M, Johnson RJ, et al. IL-10, IL-6, and TNF- α : Central factors in the altered cytokine network of uremia – The good, the bad, and the ugly. Kidney Int 2005;67:1216–1233.

Schafer C, Heiss A, Schwarz A, et al. The serum protein alpha 2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A is a systemically acting inhibitor of ectopic calcification J Clin Invest 2003;112:357–366.

Wang AYM, Woo J, Wai-Kei La m Ch, et al. Association of serum fetuin A with malnutrition, inflammation, atherosclerosis and vascular calcification syndrome and outcome in peritoneal dialysis patients. Nephrol Dial Transplant 2005;20:1676–1685.

Nové poznatky o mechanismu vzniku rapamycinem indukované proteinurie

Daniel C, Tendere L, Ammann K, Schulze-Lohoff E, Hauser LA, Hugo C. Mechanisms of everolimus-induced glomerulosclerosis after glomerular injury in the rat. Am J Transplant 2005;5:2849–1861.

Současným problémem u nemocných po orgánových transplantacích léčených tzv. mTOR inhibitory, sirolimem a everolimem, je neočekávaný vznik nebo prohloubení proteinurie. Tyto preparáty se mimo jiné používají u nemocných s projevy toxicity kalcineurinových inhibitorů, cyklosporinu nebo tacrolimu, mohou být ale také použity v de-novo imunosupresivním režimu. Proteinurie je vedle opožděného hojení operační rány nebo opožděného rozvoje funkce štěpu jedním z vedlejších účinků léčby mTOR inhibitory. V současnosti se spekuluje, že silné antiproliferační účinky mTOR inhibitorů jsou odpovědné i za tyto nežádoucí účinky. V experimentálním modelu mesangiálně proliferativní glomerulonefritidy (anti-Thy1) bylo překvapivě prokázáno, že léčba everolimem na rozdíl od ostatních imunosupresiv vede v proliferativní fázi onemocnění ke zřetelnému poškození glomerulů (Daniel, 2000). V tomto modelu se nejdříve uplatňuje influx mononukleárů (1.–2. den) následovaný mohutnou mesangiální

proliferací a akumulací matrix (3.–14. den). Cílem této komentované studie bylo vyšetřit vliv dlouhodobých následků léčby everolimem v modelu anti-Thy1.

Model anti-Thy1 spočívá v jedné aplikaci monoklonální protilátky anti-Thy1.1 laboratorním potkanům kmene Sprague-Dawley. Zvířata byla v této studii léčena buď everolimem v dávce 3 mg/kg/den, nebo placebem podávaným p.o. sondou přímo do žaludku (tzv. gavage). Tato vyšší dávka odpovídá plazmatickým koncentracím 20–40 ng/ml. V první části experimentu byl podáván everolimus po dobu prvních 14 dní a byly hodnoceny morfologické změny při léčbě a po ní. Druhá část experimentu studovala závislost jednotlivých dávek (3, 1 a 0,3 mg/kg) everolimu na rozvoj glomerulárních změn. Při dávkách 1 mg/kg dosáhly hodnoty přibližně 5,7 ng/ml, při dávkách 0,3 mg byly hodnoty asi 0,2 ng/ml. Opět byly prováděny biopsie ledvin během léčby a po ní. Třetí část experimentu spočívala ve sledování vlivu závažnosti úvodního inzultu monoklonální protilátky na pozdější změny vyvolané everolimem. Proto byla v této části aplikována zvířatům menší dávka anti-Thy 1.1. Autoři použili ještě jednu kontrolní skupinu, kdy byl everolimus podáván po dobu 33 dnů zdravým zvířatům. Histologické vzorky byly zpracovány za účelem vyšetření ve světelné mikroskopii a rovněž barveny pomocí imunohistochemických metod; rovněž bylo provedeno barvení k průkazu apoptózy, dále western blotting k průkazu exprese proteinu VEGF (růstový faktor endotelu cév) a *in-vitro* byl proveden pokus o zřejmující vliv everolimu na proliferaci mesangálních buněk.

American Journal of Transplantation

Autoři zjistili, že zvířata léčená vysokými dávkami everolimu měla významně vyšší úmrtnost; zvířata, která přežila, pak měla histologicky jasně přítomnou závažnou glomerulosklerózu a intersticiální fibrózu v porovnání s těmi zvířaty, jimž bylo po léčbě anti Thy 1.1. podáváno jen placebo. Dále bylo zjištěno, že everolimus potlačil proliferaci mesangálních buněk a glomerulárního endotelu a zvýšil tvorbu mikroaneurysmat, které se vytvářejí jako následek poškození glomerulárního endotelu. Vysoké dávky everolimu neměly zásadní vliv na apoptózu a snížily expresi VEGF v glomerulu. Malé dávky everolimu rovněž potlačily proliferaci mesangálních buněk *in-vitro* i *in-vivo*, tyto dávky ale již nepoškodily glomerulární architekturu. V případě modifikovaného poškození monoklonální protilátkou pak neměl everolimus žádné nežádoucí účinky.

Autoři tak prokázali, že everolimus zpomalil hojení předem poškozeného endotelu mechanismem obsahujícím snížení exprese VEGF a že tento účinek je závislý na dávce. Na základě jejich výsledků pak doporučují, aby everolimus nebyl indikován u nemocných, u nichž lze předpokládat glomerulární poškození vyžadující obměnu cév.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Proteinurie při léčbě sirolimem (Rapamune) či event. everolimem (Certikan) představuje významný nežádoucí účinek této léčby. První zprávy o této komplikaci nejsou příliš staré (Dittrich, 2004). Nejdříve se zdálo, že jde spíše o projevy postupné progresy chronické transplantáční nefropatie, ale později již bylo jasné, že vznik nebo zhoršení proteinurie má co dělat se změnou imunosupresivního režimu. Proto se doporučuje, aby nemocní, u nichž se uvažuje o léčbě sirolimem, neměli vyšší proteinurii než 1 g/24 hod. V ČR máme zatím zkušenosti se sirolimem,

everolimus není dosud běžně (mimo studie) k dispozici. Nelze ale předpokládat, že by tyto velmi podobné molekuly měly odlišné nežádoucí účinky. Zatím víme málo o tom, jakým způsobem mTOR inhibitory nefron poškozuji, když mají silné antiproliferační účinky. Teoreticky by totiž tyto látky měly omezit rozvoj intersticiální fibrózy i glomerulosklerózy. Práce Daniela a spol. přináší první informace o tom, jak ke glomerulárnímu poškození dochází. Tato práce ukázala, že everolimus normální, „intaktní“ ledviny nepoškodí. V případě, kdy jsou ale ledviny již poškozeny, everolimus brání přirozené reparaci glomerulárního endotelu svým antiproliferačním účinkem. Pravděpodobně blokuje účinek růstového faktoru endotelu cév (VEGF), který je pro proliferaci endotelu nezbytný. Proliferace buněk obecně představuje přirozený mechanismus, jímž dochází k udržování funkční homeostázy tkání. Pokud je ale tato proliferace everolimem nebo sirolimem utlumena, tkáň se po inzultu reparovat nemůže. Zcela recentně bylo publikováno krátké klinické sdělení v The New England Journal of Medicine, které v souladu s touto hypotézou ukázalo na souvislost léčby sirolimem s potlačením exprese VEGF v glomerulech (Izzedine, 2005).

Na základě výsledků této studie je použití mTOR inhibitorů u nemocných s již vyvinutou proteinurií, jako odrazem přítomného glomerulárního poškození, velmi problematické. To platí asi jak pro ledviny transplantované, tak nativní. Lze samozřejmě namítnout, že tato studie je experimentální a že u lidí může být mechanismus glomerulárního poškození odlišný. Na druhou stranu klinická pozorování o prohloubení proteinurie transplantovaných ledvin při léčbě sirolimem dávají tušit, že závěry autorů mohou být správné.

Literatura

Daniel C, Ziswiler R, Frey B, et al. Proinflammatory effects in experimental mesangial proliferative glomerulonephritis of the immunosuppressive agent SDZ RAD, a rapamycin derivative. Exp. Nephrol 2000;8:52–62.

Dittrich E, Schmaldienst S, Soleiman A, Horl WH, Pohanka E. Rapamycin-associated post-transplantation glomerulonephritis and its remission after reintroduction of calcineurin-inhibitor therapy. Transpl Int 2004;17:215–220.

Izzedine H, Brocheriou I, Frances C. Post-transplantation proteinuria and sirolimus. N Engl J Med 2005;353:2088–2089.

Plazmaferézy u nemocných s rizikem rekurence FSGS v transplantované ledvině

Gogh RY, Yango AF, Morrissey PE, Monaco AP, Gautam A, Sharma M, McCarthy ET, Savin VJ. Preemptive plasmapheresis and recurrence of FSGS in high-risk renal transplant recipients. Am J Transplant 2005;5:2907–2912.

Rekurence fokálně-segmentální glomerulosklerózy (FSGS) po transplantaci ledviny se odhaduje na 20–30 %. Většina těchto případů se vyskytne během prvního roku a řada případů recidiv se manifestuje během prvních dnů po transplantaci. V případě druhých transplantací FSGS recidivuje v 80 % případů, pokud byla přítomna i ve štepů prvním. Rychlý vznik proteinurie v některých případech po transplantaci ledviny dává tušit, že existuje kauzální příčina odpovědná za propustnost glomerulu. Zatím bohužel zůstává struktura tohoto tzv. permeabilního faktoru (FSPF) neznáma. Pravděpodobně jde o malý glykoprotein, který je přítomný v plazmě v malých koncentracích a který může být vázán i na plazmatické bílkoviny. Jako jediný možný terapeutický počín byly popsány plazmaferézy nebo imunoabsorpce, které FSPF z oběhu odstranily. I když mnoho jednotlivých případů bylo úspěšně léčeno plazmaferézou nebo imunoabsorpcí v časném pre- a posttransplantačním období, dosud nebyla provedena žádná studie, která by popsala jejich efekt u většího počtu pacientů.

Práce Gohna a spol. sledovala deset nemocných s primární FSGS, kteří podstoupili transplantaci ledviny v letech 1999–2003. Imunosupresivní režim se skládal z indukce polyklonální protilátkou ATG (pro kadaverózní štěpy) nebo anti-CD25 monoklonální protilátkou (pro štěpy od žijících dárců) spolu s tacrolimem, mykofenolát mofetilem a steroidy. Všichni nemocní byli léčeni osmi plazmaferézami v prvních 14 dnech po transplantaci ledviny. V případě transplantací od žijících dárců byly plazmaferézy prováděny týden před a týden po transplantaci ledviny.



Průměrný věk nemocných byl 35 let, žen bylo šest. Šest nemocných podstoupilo retransplantaci z důvodů rekurence FSGS v předchozím štěpu. Sedm nemocných mělo nekomplikovaný pooperační průběh. Tři z těchto nekomplikovaných nemocných mělo anamnézu předchozí rekurence FSGS a čtyři nemocní měli anamnézu rychlého průběhu primárního onemocnění do terminálního selhání ledvin. V prvním roce byla proteinurie v této podskupině 190–800 mg/den. U tří nemocných ale došlo k rekurenci onemocnění (proteinurie 4–10 g/den). Tito nemocní měli i nižší glomerulární propustnost pro albumin ověřenou pokusem na zvířeti. Pouze u jednoho nemocného se vyvinula recidiva onemocnění bezprostředně po transplantaci ledviny. Všichni nemocní s prokázanou rekurencí byli léčeni dalšími plazmaferézami, u dvou z nich se proteinurie snížila < 2 g/den, jeden nemocný byl refrakterní k terapii. Autoři nenašli žádný vztah mezi rekurencí FSGS a vznikem akutní rejekce.

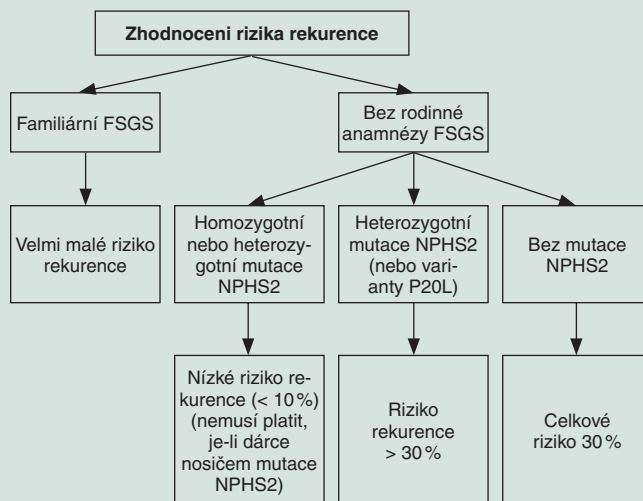
Tato studie tak na malé skupině nemocných prokázala, že preemptivní plazmaferézy mohou poskytnout určitou ochranu před rekurencí FSGS i ve skupině velmi rizikových nemocných.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Fokálně segmentální glomeruloskleróza (FSGS) patří mezi glomerulonefritidy, které po transplantaci ledviny často recidivují. Na rozdíl například od rekurence IgA nefropatie, která recidivuje v transplantované ledvině v delším období od transplantace a přitom nezpůsobuje závažnější komplikace, FSGS se poměrně často vyvine ve štěpu dříve (Floege, 2004). Tato rekurence může mít přitom často klinicky závažné projevy – nefrotický syndrom a rychlou progresi onemocnění do selhání funkce štěpu. V současnosti je známo, že familiární formy FSGS recidivují po transplantaci zřídka, sporadicky se vyskytující FSGS ale mohou recidivovat častěji. Nemocní s mutací genu pro podocin mohou mít riziko vysoké. Největší jsou na tom asi ti s multifaktoriální etiologií onemocnění. Přehledné schéma posuzující rizika rekurence publikoval v letošním roce Vincenti (Vincenti, 2005) (viz obrázek). Každopádně přítomnost dosud známých rizikových genetických variant nevysvětluje zcela klinická pozorování.

Z klinické praxe je známo, že rekurenci FSGS ve štěpu jsou více ohroženi nemocní, kteří měli závažný nefrotický syndrom a rychlou progresi renálního selhání. Zařazení těchto, často mladých, nemocných na čekací listinu k transplantaci ledviny proto může být diskutabil-



ní. V rozhodování může pomoci uvedené genetické vyšetření ještě před zařazením do čekací listiny k transplantaci. Jinou z teoretických možností je prokázat přítomnost permeabilního faktoru in-vitro tak, že se sérum pacientů a bovinní albumin přidá k izolovaným glomerulům od laboratorního potkana. Zvýšení propustnosti pro albumin se projeví snížením účinného onkotického gradientu a zmenšením expanze kapilár, pozorované pomocí videomikroskopie (Savin, 1992).

Postup autorů komentované studie byl ale jinak velmi praktický a úvaha jednoduchá. Pokud je permeabilní faktor přítomen v krvi nemocných v okamžiku transplantace, je výhodné jej odstranit bezprostředně po transplantaci (v případě transplantací od žijících dárců ještě před transplantací) a nečekat až na vznik proteinurie. K tomuto účelu slouží buď plazmaferézy nebo imunoabsorpce. Vzhledem k počtu předpokládaných výměn plazmy (8–10) vychází z těchto dvou metod zatím levněji plazmaferéza.

V našem Transplantačním centru jsme provedli desítky transplantací ledvin u nemocných s FSGS. Viděli jsme řadu případů opakované rekurence onemocnění, a proto – podobně jako ostatní centra – doporučujeme dosud první transplantaci všem nemocným s FSGS a až klinický průběh po transplantaci napoví, zda jsou i vhodnými kandidáty k retransplantaci.

Výsledky této komentované pilotní studie jsou tak nadějí pro ty nemocné, kteří jsou v chronickém dialyzačním programu, a retransplantace pro ně – vzhledem k vysokému riziku – dosud nepřipadala v úvahu. Je ale třeba poznamenat jednu důležitou skutečnost. Jedná se o finančně velmi náročnou a z pozice nemocnice neziskovou proceduru. Vzhledem k tomu, že se naše výsledky vždy zlepšují jen za cenu daleko vyšších ekonomických nákladů, stojíme před etickým dilematem, zda můžeme tuto léčbu nabídnout v současné chvíli i našim nemocným. Lékaři by ale neměli být těmi, kteří budou tento rozpor řešit, protože pokud můžeme našim nemocným pomoci, je naší povinností tak učinit.

Literatura

- Floege J. Recurrent IgA nephropathy after renal transplantation. *Semin Nephrol* 2004;24:287–291.
- Savin VJ, Sharma R, Lovell HB, et al. Measurement of albumin reflection coefficient in isolatér rat glomeruli. *J Am Soc Nephrol* 1992;3:1260–1269.
- Vincenti F, Ghiggeri GM. New insights into the pathogenesis and the therapy of recurrent focal glomerulosclerosis. *Am J Transplant* 2005;5:1179–1185.

POSTGRADUÁLNÍ NEFROLOGIE

Ročník 3, 2005

Rejstřík věcný (strana)

Amyloidóza

Myeloablativní chemoterapie a transplantace kmenových buněk u myelomu nebo primární amyloidózy s renálním postižením – Gertz 74

ANCA-asociované vaskulitidy

ANCA negativní pauciimunitní renální vaskulitidy – Eisenberger 58
Cirkulující zánětlivé endotelové buňky mohou přispívat u pacientů s renální vaskulitidou k dysfunkci endotelových progenitorů a progresi onemocnění – Holmen 67

Anémie

Anémie u diabetiků s onemocněním ledvin nastává podstatně dříve než u nediabetiků – El-Abchar 70
Včasná léčba anémie zřejmě zpomaluje progresi chronických renálních onemocnění – Gouva 18

Antirevmatika

Léčba Wegenerovy granulomatózy etanerceptem, solubilním receptorem pro TNF α – WGET Research Group 2
Vývoj glomerulonefritidy u nemocných s revmatoidní artritidou léčených anti-TNF α – Stokes 54

Biopsie

Bezpečnost ambulantních protokolárních biopsií transplantované ledviny – Schwartz 62
Protokolární biopsie po transplantaci ledviny – Schwartz 8

Diabetes mellitus

Anémie u diabetiků s onemocněním ledvin nastává podstatně dříve než u nediabetiků – El-Abchar 70
I normoalbuminuričtí diabetici 2. typu mohou mít progredující chronickou renální insuficienci – MacIsaac 5
Jak léčit nově vzniklý diabetes mellitus po orgánových transplantacích? – Wilkinson 47

Diuretika

Diuretika zvyšují antiproteinurický účinek inhibitorů angiotensin konvertujícího enzymu a antagonistů angiotensinu – Esnault 4
Spironolacton dále významně snižuje albuminurii u diabetiků 1. typu s nefropatií léčených inhibitory ACE nebo antagonisty angiotensinu – Schjoedt 82

Erythropoetin

Má smysl léčba rekombinantním erythropoetinem bezprostředně po transplantaci ledviny? – Van Biesen 7

Glomerulární filtrace

Omezený význam vzorců na výpočet glomerulární filtrace u nemocných po transplantaci ledviny – Raju 30

Glomerulopatie

ANCA negativní pauciimunitní renální vaskulitidy – Eisenberger 58
Fokálně segmentální glomeruloskleróza může být (překvapivě) také důsledkem mutace iontového kanálu – Winn 51
Imunosupresivní léčba u glomerulonefritid – Javai 45
Nejen fokálně segmentální glomeruloskleróza, ale i glomeruloskleróza u jiných glomerulopatií je důsledkem kritického úbytku podocyty – Wharram 66
Nové poznatky o mechanismu vzniku rapamycinem indukované proteinurie – Daniel xx
Plazmaferézy u nemocných s rizikem rekurence FSGS v transplantované ledvině – Gogh xx
Podocyurie může být pro posouzení závažnosti glomerulárního poškození specifitější než proteinurie – Yu 40

Vývoj glomerulonefritidy u nemocných s revmatoidní artritidou léčených anti-TNF α – Stokes 54

Hemodialyzační léčba

Doporučení K/DOQI pro kardiovaskulární onemocnění u dialyzovaných pacientů 41
Fetuin A, přirozený cirkulující inhibitor kalcifikací, je snížen u dialyzovaných pacientů s malnutricí a zánětem a je negativním prognostickým faktorem kardiovaskulární mortality – Stenvinkel xx
Klidový energetický výdej jako ukazatel metabolického stavu dialyzovaných pacientů – Avesani 13
Kvalita života a kvalita dialýzy – Panagua xx
Nové poznatky o patofyziologických regulacích poruchy fosfokalciového metabolismu: FGF-23 a jeho klinický význam – Nakanishi 69
Praktická aplikace doporučených postupů v terapii poruchy fosfokalciového metabolismu (výsledky studie DOPPS I a II) – Young 14
Predialyzační vzdělávací program při volbě metody náhrady funkce ledvin – Goovaerts 56
Přežívání dialyzovaných při suplementaci vitamínu D – Teng 37
Spojitost predialyzační hodnoty hydrogenuhličitanu s rizikem mortality podle studie DOPPS – Bommer 38

Hemolyticko-uremický syndrom

Hemolyticko-uremický syndrom – Noris 22
Komplement a ledviny – Berger 85

Hyperparathyreóza

Nové horizonty v terapii hyperparathyreózy: kalcimimetika – Block 19

Hyperurikémie

Onemocnění ledvin spojené s dysfunkcí uromodulinu – Hodanova 76

Chronické selhání ledvin

I normoalbuminuričtí diabetici 2. typu mohou mít progredující chronickou renální insuficienci – MacIsaac 5
Intrauterinní růstová retardace je spojena se zvýšeným rizikem progresivního onemocnění ledvin – Keijzer-Veen 50
Jak častá je hypertrofie levé komory u nediabetiků s chronickou renální insuficiencí? – Paoletti 83
Kalcifikace cév při chronickém onemocnění ledvin stadia 5: jaká je role cirkulujících inhibitorů – Moe 60
Pacienti s metabolickým syndromem mají zvýšené riziko chronického onemocnění ledvin – Kurella 52
Predialyzační vzdělávací program při volbě metody náhrady funkce ledvin – Goovaerts 56
Prevalence chronického onemocnění ledvin v USA je vysoká, ale roste výrazně pomaleji než prevalence terminálního selhání ledvin – Coresh 21
Proč jsou pacienti s chronickým onemocněním ledvin předáváni do péče nefrologů pozdě? Dá se s tím něco dělat? – Wauters 27
Včasná léčba anémie zřejmě zpomaluje progresi chronických renálních onemocnění – Gouva 18

Imunita

Komplement a ledviny – Berger 85

Imunosupresiva

Dlouhodobé výsledky indukční a udržovací terapie mykofenolát mofetilem u nemocných s difúzní proliferativní lupusovou nefritidou – Chan 24
Imunosupresivní léčba u glomerulonefritid – Javai 45
Losartan a pravastatin v experimentálním modelu cyklosporinové nefrotoxicity – Li 35

Nové poznatky o mechanismu vzniku rapamycinem indukované proteinurie – Daniel	xx
Současné užívání statinů s tacrolimem je bezpečnější než s cyklosporinem – Lemahieu	73
Výsledky transplantací ledvin a transplantací srdce sedm let po vysazení steroidů – Opelz	79
Zpomalení progresu polycystické choroby ledvin po podání rapamycinu – Tao	9
Inhibitory systému RAA	
Diuretika zvyšují antiproteinurický účinek inhibitorů angiotensinu konvertujícího enzymu a antagonistů angiotensinu – Esnault	4
Současné užívání statinů s tacrolimem je bezpečnější než s cyklosporinem – Lemahieu	73
Kde končí renoprotekce a začíná léčba chronických progresivních nefropatií? – Fujihara	29
Losartan a pravastatin v experimentálním modelu cyklosporinové nefrotoxicity – Li	35
Spironolacton dále významně snižuje albuminurii u diabetiků 1. typu s nefropatií léčených inhibitory ACE nebo antagonisty angiotensinu – Schjoedt	82
Intrauterinní růstová retardace	
Intrauterinní růstová retardace je spojena se zvýšeným rizikem progresivního onemocnění ledvin – Keijzer-Veen	50
Kalcimimetika	
Nové horizonty v terapii hyperparathyreózy: kalcimimetika – Block	19
Karcinom ledvin	
Léčba pokročilého karcinomu ledvin – Atkins	43
Kardiovaskulární rizikové faktory	
Doporučení K/DOQI pro kardiovaskulární onemocnění u dialyzovaných pacientů	41
Fetuin A, přirozený cirkulující inhibitor kalcifikací, je snižen u dialyzovaných pacientů s malnutricí a zánětem a je negativním prognostickým faktorem kardiovaskulární mortality – Stenvinkel	xx
Jak častá je hypertrofie levé komory u nediabetiků s chronickou renální insuficiencí? – Paoletti	83
Kardiorenální rizikové faktory v běžné populaci – Verhave	31
Transplantace ledviny u nemocných s dysfunkcí levé srdeční komory – je čas pro změnu přístupu? – Wali	34
Kvalita života	
Kvalita života a kvalita dialýzy – Panagua	xx
Lupusová nefritida	
Dlouhodobé výsledky indukční a udržovací terapie mykofenolát mofetilem u nemocných s difúzní proliferativní lupusovou nefritidou – Chan	24
Komplement a ledviny – Berger	85
Metabolické komplikace dialýzy	
Kalcifikace cév při chronickém onemocnění ledvin stadia 5: jaká je role cirkulujících inhibitorů? – Moe	60
Klidový energetický výdej jako ukazatel metabolického stavu dialyzovaných pacientů – Avesani	13
Nové poznatky o patofyziologických regulacích poruchy fosfokalciového metabolismu: FGF-23 a jeho klinický význam – Nakanishi	69
Praktická aplikace doporučených postupů v terapii poruchy fosfokalciového metabolismu (výsledky studie DOPPS I a II) – Young	14
Metabolický syndrom	
Pacienti s metabolickým syndromem mají zvýšené riziko chronického onemocnění ledvin – Kurella	52
Mnohočetný myelom	
Myeloablativní chemoterapie a transplantace kmenových buněk u myelomu nebo primární amyloidózy s renálním postižením – Gertz	74
Nefropatie	
Kde končí renoprotekce a začíná léčba chronických progresivních nefropatií? – Fujihara	29
Nové experimentální poznatky o proteinurických nefropatiích – Takase ...	72
Nové možnosti léčby BK nefropatie transplantované ledviny – Kuypers ...	63
Spironolacton dále významně snižuje albuminurii u diabetiků 1. typu s nefropatií léčených inhibitory ACE nebo antagonisty angiotensinu – Schjoedt	82
Podocyty	
Fokálně segmentální glomeruloskleróza může být (překvapivě) také důsledkem mutace iontového kanálu – Winn	51
Nejen fokálně segmentální glomeruloskleróza, ale i glomeruloskleróza u jiných glomerulopatií je důsledkem kritického úbytku podocytů – Wharram	66
Podocyurie může být pro posouzení závažnosti glomerulárního poškození specifičtější než proteinurie – Yu	40
Polycystická choroba ledvin	
Léčba polycystické choroby ledvin antagonisty vasopresinu – Torres	87
Zpomalení progresu polycystické choroby ledvin po podání rapamycinu – Tao	9
Protinádorová léčba	
Selhání ledvin asociované s nádorovým onemocněním nebo jeho léčbou – Humphreys	11
Renální insuficience	
I normoalbuminurictí diabetici 2. typu mohou mít progredující chronickou renální insuficienci – MacIsaac	5
Kardiorenální rizikové faktory v běžné populaci – Verhave	31
Klidový energetický výdej jako ukazatel metabolického stavu dialyzovaných pacientů – Avesani	13
Selhání ledvin asociované s nádorovým onemocněním nebo jeho léčbou – Humphreys	11
Shiga-like toxin	
Hemolyticko-uremický syndrom – Noris	22
Transplantace ledvin	
Bezpečnost ambulantních protokolárních biopsií transplantované ledviny – Schwartz	62
Dlouhodobé důsledky jednostranné nefrektomie pro dárce ledviny – Grossmann	78
Jak léčit nově vzniklý diabetes mellitus po orgánových transplantacích? – Wilkinson	47
Má smysl léčba rekombinantním erythropoetinem bezprostředně po transplantaci ledviny? – Van Biesen	7
Nové možnosti léčby BK nefropatie transplantované ledviny – Kuypers ...	63
Omezený význam vzorců na výpočet glomerulární filtrace u nemocných po transplantaci ledviny – Raju	30
Plazmaferézy u nemocných s rizikem rekurence FSGS v transplantované ledvině – Gogh	xx
Protokolární biopsie po transplantaci ledviny – Schwartz	8
Transplantace ledviny u nemocných s dysfunkcí levé srdeční komory – je čas pro změnu přístupu? – Wali	34
Výsledky transplantací ledvin a transplantací srdce sedm let po vysazení steroidů – Opelz	79
Uromodulin	
Onemocnění ledvin spojené s dysfunkcí uromodulinu – Hodanova	76
Vaskulitida, renální	
ANCA negativní pauciimunitní renální vaskulitidy – Eisenberger	58
Cirkulující zánětlivé endotelové buňky mohou přispívat u pacientů s renální vaskulitidou k dysfunkci endotelových progenitorů a progresi onemocnění – Holmen	67
Vitamin D	
Přežívání dialyzovaných při suplementaci vitaminu D – Teng	37
Wegenerova granulomatóza	
Léčba Wegenerovy granulomatózy etanerceptem, solubilním receptorem pro TNF α – WGET Research Group	2
Žijící dárce ledvin	
Dlouhodobé důsledky jednostranné nefrektomie pro dárce ledviny – Grossmann	78

POSTGRADUÁLNÍ NEFROLOGIE

Ročník 3, 2005

Rejstřík jmenný (abecedně dle jména autora, strana)

- Atkins MB.
Management of advanced renal cancer.
Kidney Int 2005;67:2069–2082.43
- Avesani CM, et al.
Resting energy expenditure of chronic kidney disease patients.
Influence of renal function and subclinical inflammation.
Am J Kidney Dis 2004;44:1008–1016.13
- Berger SP, Roos A, Daha MR.
Complement and the kidney: What the nephrologist needs to know
in 2006?
Nephrol Dial Transplant 2005;20:2613–2619.
- Block A, et al.
Cinacalcet hydrochloride for secondary hyperparathyroidism in
patients receiving hemodialysis.
N Engl J Med 2004;350:1516–1525.19
- Bommer J, et al.
Association of predialysis serum bicarbonate levels with risk of
mortality and hospitalization in the Dialysis Outcomes and Practice
Patterns Study (DOPPS).
Am J Kidney Dis 2004;44:661–671.38
- Coresh J, et al.
Chronic kidney disease awareness, prevalence, and trends among
U.S. adults, 1999 to 2000.
J Am Soc Nephrol 2005;16:180–188.21
- Daniel C, et al.
Mechanisms of everolimus-induced glomerulosclerosis after
glomerular injury in the rat.
Am J Transplant 2005;5:2849–1861.
- Eisenberger U, et al.
ANCA-negative pauci-immune renal vasculitis: histology and
outcome.
Nephrol Dial Transplant 2005;20:1392–9.58
- El-Achkar TM, et al.
Higher prevalence of anemia with diabetes mellitus in moderate
kidney insufficiency. The Kidney Early Evaluation Program.
Kidney Int 2005;67:1483–1488.70
- Esnault VLM, et al.
Diuretic and enhance sodium restriction results in improved
antiproteinuric response to RAS blocking agents.
J Am Soc Nephrol 2005;16:474–481.4
- Fujihara CK, et al.
An extreme high dose of losartan affords superior renoprotection in
the remnant model.
Kidney Int 2005;67:1913–1924.29
- Gertz AG, et al.
Myeloablative chemotherapy and stem cell transplantation in
myeloma or primary amyloidosis with renal involvement.
Kidney Int 2005;68:1464–1471.74
- Gogh RY, et al.
Preemptive plasmapheresis and recurrence of FSGS in high-risk renal
transplant recipients.
Am J Transplant 2005;5:2907–2912.
- Goovaerts T, et al.
Influence of a Pre-Dialysis Education Programme (PDEP) on the
mode of renal replacement therapy.
Nephrol Dial Transplant 2005;20:1842–1847.56
- Gouva Ch, et al.
Treating anemia early in renal failure patients slows the decline of
renal function: A randomized controlled trial.
Kidney Int 2004;66:753–760.18
- Grossmann J, et al.
Long-term consequences of live kidney donation follow-up in 93 %
of living kidney donors in a single transplant center.
Am J Transplant 2005;5:2417–2424.78
- Hodanova K, et al.
Mapping of a new candidate locus for uromodulin-associated kidney
disease (UAKD) to chromosome 1q41.
Kidney Int 2005;68:1472–1482.76
- Holmen C, et al.
Circulating inflammatory endothelial cells contribute to endothelial
progenitor cell dysfunction in patients with vasculitis and kidney
involvement.
J Am Soc Nephrol 2005;16:3110–3120.67
- Humphreys BD, et al.
Renal failure associated with cancer and its treatment: an update.
J Am Soc Nephrol 2005;16:151–161.11
- Chan TM, et al.
Long-term study of mycophenolate mofetil as continuous induction
and maintenance treatment for diffuse proliferative lupus nephritis.
J Am Soc Nephrol 2005;16:1076–1084.24
- Javaid B, et al.
Treatment of glomerulonephritis: will we ever have options other
than steroids and cytotoxics?
Kidney Int 2005;67:1692–1703.45
- K/DOQI Workgroup
K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in
dialysis patients.
Am J Kidney Dis 2005;45(Suppl 3):S1–S153.41
- Keijzer-Veen MG, et al.
Microalbuminuria and lower glomerular filtration rate at young adult
age in subjects born very premature and after intrauterine growth
retardation.
J Am Soc Nephrol 2005;16:1733–1741.50
- Kurella M, et al.
Metabolic syndrome and the risk for chronic kidney disease among
nondiabetic adults.
J Am Soc Nephrol 2005;16:2134–2140.52

Kuypers DRJ, et al. Adjuvant low-dose cidofovir therapy for BK polyomavirus interstitial nephritis in renal transplant recipients. <i>Am J Transplant</i> 2005;5:1997–2004.	63	Takase O, et al. NF- κ B-dependent increase in intrarenal angiotensin II induced by proteinuria. <i>Kidney Int</i> 2005;68:464–473.	72
Lemahieu WPD, et al. Combined therapy with atorvastatin and calcineurin inhibitors: No interaction with tacrolimus. <i>Am J Transplant</i> 2005;5:2236–2243.	73	Tao Y, et al. Rapamycin markedly slows disease progression in a rat model of polycystic kidney disease. <i>J Am Soc Nephrol</i> 2005;16:46–51.	9
Li C, et al. Combined effects of losartan and pravastatin on interstitial inflammation and fibrosis in chronic cyclosporine-induced nephropathy. <i>Transplantation</i> 2005;79:1522–1529.	35	Teng M, et al. Activated injectable vitamin D and hemodialysis survival: a historical cohort study. <i>J Am Soc Nephrol</i> 2005;16:1115–1125.	37
MacIsaac RJ, et al. Normoalbuminuric renal insufficiency in type 2 diabetes. <i>Diabetes Care</i> 2004;27:195–200.	5	Torres VE. Vasopressin antagonists in polycystic kidney disease. <i>Kidney Int</i> 2005;68:2405–2418.	
Moe S, et al. Role of calcification inhibitors in the pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease (CKD). <i>Kidney Int</i> 2005;67:2295–2304.	60	Van Biesen W, et al. Efficacy of erythropoietin administration in the treatment of anemia immediately after renal transplantation. <i>Transplant</i> 2005;79:367–368.	7
Nakanishi S, et al. Serum fibroblast growth factor-3 levels predict the future refractory hyperparathyroidism in dialysis patients. <i>Kidney Int</i> 2005;67:1171–1178.	69	Verhave JC, et al. The association between atherosclerotic risk factors and renal function in the general population. <i>Kidney Int</i> 2005;67:1967–1973.	31
Noris M, et al. Hemolytic uremic syndrome. <i>J Am Soc Nephrol</i> 2005;16:1035–1050.	22	Wali RK, et al. Effect of kidney transplantation on left ventricular systolic dysfunction and congestive heart failure in patients with end-stage renal disease. <i>J Am Coll Cardiol</i> 2005;45:1051–1060.	34
Opelz G, et al. Long-term prospective study of steroid withdrawal in kidney and heart transplant recipient. <i>Am J Transplant</i> 2005;5:720–728.	79	Wauters JP, et al. Why patients with progressing kidney disease are referred late to the nephrologist: on causes and proposals for improvement. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2005;20:490–496.	27
Panagua R, et al. Health-related quality of life predicts outcomes but is not affected by peritoneal clearance. The ADEMEX trial. <i>Kidney Int</i> 2005;67:1093–1104.		Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET) Research Group. Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. <i>N Engl J Med</i> 2005;352:351–361.	2
Paoletti E, Bellino D, Cassottana P, et al. Left ventricular hypertrophy in nondiabetic predialysis CKD. <i>Am J Kidney Dis</i> 2005;46:320–327.		Wharram BL, et al. Podocyte depletion causes glomerulosclerosis: diptheria toxin-induced podocyte depletion in rats expressing human diptheria toxin receptor transgene. <i>J Am Soc Nephrol</i> 2005;16:2941–2952.	66
Raju DL, et al. Limitations of glomerular filtration rate equations in the renal transplant patient. <i>Clin Transplant</i> 2005;19:259–268.	30	Wilkinson A, et al. Guidelines for the treatment and management of new-onset diabetes after transplantation. <i>Clin Transplant</i> 2005;19:291–298.47	
Schjoedt KJ, Rossing K, et al. Beneficial impact of spironolactone in diabetic nephropathy. <i>Kidney Int</i> 2005;68:2829–2836.		Winn MP, et al. A mutation in the TRPC6 cation channel causes familial focal segmental glomerulosclerosis. <i>Science</i> 2005;308:1801–1804.	51
Schwarz A, et al. Risk factors for chronic allograft nephropathy after renal transplantation: A protocol biopsy study. <i>Kidney Int</i> 2005;67:341–348.	8	Young EW, et al. Magnitude and impact of abnormal mineral metabolism in hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). <i>Am J Kidney Dis</i> 2004;44(Suppl 2):S34–S38.	14
Safety and adequacy of renal transplant protocol biopsy. <i>Am J Transplant</i> 2005;5:1992–1996.	62	Yu D, et al. Urinary podocyte loss is a more specific marker of ongoing glomerular damage than proteinuria. <i>J Am Soc Nephrol</i> 2005;16:1733–1741.	40
Stenvinkel P, et al. Low fetuin A levels are associated with cardiovascular death: impact of variations in the gene encoding fetuin. <i>Kidney Int</i> 2005;67:2383–2392.			
Stokes MB, et al. Development of glomerulonephritis during anti-TNF- α therapy for rheumatoid arthritis. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2005;20:1400–1406.	54		