

# POSTGRADUÁLNÍ NEFROLOGIE


VÝBĚR ZE SVĚTOVÉ LITERATURY S KLINICKÝMI KOMENTÁŘI

Ročník 3 Číslo 3

Červen 2005

Informační bulletin  
Postgraduální nefrologie

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

 MEDICAL TRIBUNE GROUP

Řídí redakční rada:

Předseda:

MUDr. Štefan Vítko, 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

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

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

Redakce:

Mgr. D. Lipovská

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

Zástupce:

MUDr. E. Houbová

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

Copyright © 2004

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

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

## OBSAH

- **Transplantace ledviny u nemocných s dysfunkcí levé srdeční komory – je čas pro změnu přístupu?** ..... 34
- **Losartan a pravastatin v experimentálním modelu cyklosporinové nefrotoxicity** ..... 35
- **Přežívání dialyzovaných při suplementaci vitamínu D** ..... 37
- **Spojitosť predialyzační hodnoty hydrogenuhličitanu s rizikem mortality podle studie DOPPS** ..... 38
- **Podocyurie může být pro posouzení závažnosti glomerulárního poškození specifitější než proteinurie** ..... 40
- **Doporučení K/DOQI pro kardiovaskulární onemocnění u dialyzovaných pacientů** ..... 41
- **Léčba pokročilého karcinomu ledvin** ..... 43
- **Imunosupresivní léčba u glomerulonefritid** ..... 45
- **Jak léčit nově vzniklý diabetes mellitus po orgánových transplantacích?** ..... 47



www.nefrol.cz

Vydávají:

Česká nefrologická společnost a Česká transplantační společnost



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

## Transplantace ledviny u nemocných s dysfunkcí levé srdeční komory – je čas pro změnu přístupu?

Wali RK, Wang GS, Gottlieb SS, et al. Effect of kidney transplantation on left ventricular systolic dysfunction and congestive heart failure in patients with end-stage renal disease. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1051-1060.

**D**ysfunkce levé srdeční komory představuje nejvýznamnější rizikový faktor úmrtí na kardiovaskulární onemocnění u nemocných léčených dialýzou. Jeho léčba však dosud není jednoznačně vyřešena. Není totiž vůbec jasné, zda je léčba levostranného selhání u dialyzovaných nemocných stejná jako u běžné populace. Současná praxe je nemocné s významnou levostrannou srdeční dysfunkcí do čekací listiny k transplantaci ledviny vůbec nezařazovat. Nejsou ale k dispozici ani žádné věrohodné údaje o tom, zda odstranění uremických příznaků zlepší funkční výkonnost nemocných dle NYHA. Cílem této studie bylo studovat osud dialyzovaných nemocných s nízkou ejekční frakcí, kteří podstoupili transplantaci ledviny.

V této observační studii autoři studovali 138 nemocných s ejekční frakcí levé komory < 40 %, kteří podstoupili transplantaci ledviny na univerzitě v Marylandu. U všech nemocných s projevy srdečního selhání byla provedena detekce ischemické choroby srdeční (dobutaminovou echokardiografií nebo perfuzním scanem – SPECT), která byla potvrzena standardní koronarografií a která byla adekvátně řešena revaskularizačním zákrokem. Po transplantaci byli nemocní pravidelně vyšetřováni a v 6. a 12. měsíci byla provedena scintigrafická ventrikulografie s cílem ověřit ejekční frakci (EF) levé komory. Nemocní byli na základě zlepšení EF po transplantaci rozděleni do tří skupin (> 50 %, 40–50 %, < 40 %). Byla také provedena analýza s cílem identifikovat faktory, které přispívají k normalizaci EF.

Před transplantací byli nemocní vyšetřeni v době zařazování na transplantaci a dále po 12 měsících čekání. Autoři zjistili, že se průměrná EF levé komory před transplantací během roku čekání snížila z 31,6 % na 29,3 %. V době transplantace mělo 10 % nemocných ejekční frakci menší než 20 %, 49 % mezi 20–30 % a 41 % mezi 30–40 %. Více než polovina nemocných byla v době transplantace hodnocena funkčně jako NYHA IV. Po transplantaci se ale EF výrazně zlepšila – po šesti měsících z 31,6 % na 47,2 % ( $p < 0,001!$ ) a na 52,2 % po 12 měsících po transplantaci. Normalizace EF levé komory (EF > 50 %) dosáhlo 70 % nemocných, 15,5 % mělo EF mezi 40–50 % a 14,5 % nemocných nedosáhlo EF ani 40 %. Velmi zajímavé výsledky poskytla analýza podskupiny nemocných, kteří měli EF levé komory menší než 30 %. Úplné normalizace funkce levé komory dosáhlo po

transplantaci ledviny 82 % z nich a jen 18 % z nich mělo po transplantaci EF v rozmezí 40–50 %.

Autoři hledali odpověď na otázku, zda se nemocní, kteří nedosáhli normalizace EF levé komory lišili od ostatních nemocných. Nebyly ale pozorovány rozdíly ani v podávané medikaci, hladinách parathormonu, kalcio-fosfátovém součinu apod. Mnohorozměrová analýza odhalila, že jenom delší doba strávená na dialýze zvyšuje pravděpodobnost, že nedojde k normalizaci EF levé komory.

Tato studie prokázala, že je možné s úspěchem transplantovat i nemocné s projevy srdečního selhání. Závěr této studie je jasný: čím dříve se tito nemocní dočkají transplantace ledviny, tím je pravděpodobnější, že se jejich projevy levostranného srdečního selhání odstraní.

### KOMENTÁŘ MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

*Vyšetřování nemocných zařazovaných do čekací listiny k transplantaci ledviny patří k žhavým tématům české transplantční medicíny. Tento komentovaný článek, na který jsem byl upozorněn doc. Málkem z Kliniky kardiologie IKEM, přináší mnoho nových a možná i kontroverzních pohledů na přístup k nemocným s nižší ejekční frakcí levé komory podstupujících transplantaci ledviny.*



*Kardiovaskulární komplikace představují nejčastější příčinu morbiditu a mortality u nemocných po transplantaci ledviny (Harnett et al., 1995). Vzhledem k tomu, že vhodných ledvin k transplantaci není dostatek a řada nemocných čeká na transplantaci několik let, představuje úmrtí nemocného s funkční transplantovanou ledvinou krátce po transplantaci zjevný neúspěch transplantčního týmu. Proto bylo v poslední dekádě věnováno mnoho pozornosti detekci kliniky němě ischemické choroby srdeční u nemocných léčených dialýzou před zařazením na čekací listinu k transplantaci ledviny. Tito nemocní většinou nemají nadměrnou fyzickou námahu, rychle se unaví a protože mají díky erythropoetinu prakticky normální hodnotu hemoglobinu, netrpí často anginou pectoris. Proto jsou podle míry rizika před zařazením do čekací listiny vyšetřováni zátěžovými testy nebo přímo podstoupí selektivní koronarografii a v případě významného nálezu podstoupí revaskularizační zákrok.*

*Prekvapivě málo pozornosti je dosud věnováno vyšetření poruch kontraktility myokardu. Echokardiografické vyšetření se u dialyzovaných nemocných provádí*

dělo většinou jednou ročně s cílem odhalit systolickou dysfunkci. Tato tzv. uremická kardiomyopatie má multifaktoriální etiologii, ale za nejdůležitější se považuje nesprávně stanovená hmotnost nemocného při dialyzační léčbě, kdy není u nemocného rozpoznána hyperhydratace. Proto nejsou nemocní, kteří mají ejekční frakci levé komory nižší než 30–35 %, zařazováni na čekací listinu k transplantaci a je požadována úprava suché váhy nemocného a změna dialyzační strategie (Hung et al., 1980). Důvody se zdají být zjevné. Volumová expanze, která představuje jedno z prvních opatření po transplantaci ledviny, způsobí další zhoršení výkonnosti levé komory s klinickými projevy levostranného selhání. Tato situace je zvládnutelná jenom akutní hemodialýzou s ultrafiltrací; tato procedura má ovšem velmi negativní vliv na rozvíjející se funkci transplantované ledviny. Za jediné možné řešení kombinace nezvratného selhání ledvin a těžké levostranné dysfunkce byla proto donedávna považována kombinovaná transplantace srdce a ledviny. Takovýchto nemocných jsou ale desítky a asi nelze všem nabídnout tento druh léčby. U většiny nemocných se bohužel ani úpravou dialyzační strategie nepodaří uremickou kardiomyopatii upravit.

Komentovaná studie Walibo a spol. přináší mnoho nových pohledů na tuto problematiku. Především potvrzuje, že po úspěšné transplantaci ledviny dojde brzy k významnému zlepšení funkce levé komory, zmenšení projevů srdečního selhání a konečně se sníží i riziko úmrtí. Autoři prokázali, že delší doba strávená v chronické dialyzační léčbě představuje vlastně jediný nezávislý rizikový faktor spojený s dysfunkcí levé komory i po úspěšné transplantaci. Doporučení autorů, aby nemocní s těžkou systolickou dysfunkcí podstoupili transplantaci ledviny co nejdříve, je možné realizovat jen transplantací od žijícího dárce. Asi si nelze představit situaci, že by těmto nemocným byla nabízena transplantace od zemřelého dárce přednostně (z akutního pořadí), především proto, že by byli ostatní nemocní zjevně diskriminováni. Za velmi zajímavý považují fakt, že transplantaci ledviny podstoupili i nemocní s ejekční frakcí 20 % a u naprosté většiny těchto nemocných se funkce levé komory významně zlepšila. Navíc nikdo z těchto nemocných v perioperačním období nezemřel. Bohužel autoři studie nepopsali, jak se pooperační péče lišila od běžných nemocných. Zvláště poučné by bylo znát způsob, jak byli nemocní hydratováni a jak byla hydratace monitorována. I když je tato studie značně ovlivněna svou retrospektivní povahou, její výsledky a závěry představují pro českou transplantologii velkou výzvu. My jsme se rovněž ojedinele rozhodli transplantovat mladé nemocné s těžkou dysfunkcí levé komory srdeční a také u nich se stav rychle upravil (Srovátka et al., 2004). Na druhou stranu je třeba poznamenat, že vyšší výskyt systolické dysfunkce mezi nemocnými léčenými dialýzou nepochybně představuje selhání ošetřujících

nefrologů, protože správnou dialyzační taktikou je možné mnoha těmto případům zabránit. Současná praxe v naší zemi prakticky vyřazuje tyto nemocné z transplantčního programu a jen někteří z nich jsou referováni do pražského IKEM nebo brněnského kardiocentra jako možní kandidáti kombinované transplantace srdce a ledviny. Pokud se analýza autorů z Marylandu potvrdí i v jiných studiích, budeme muset naši, dosud pravděpodobně chybnou strategii, změnit.

#### Literatura

Harnett JD, Foley RN, Kent GM, Barre PE, Murray D, Parfrey PS. Congestive heart failure in dialysis patients: prevalence, incidence, prognosis and risk factors. *Kidney Int* 1995;47:884–890.

Hung J, Harris PJ, Uren RF, Tiller DJ, Kelly DT. Uremic cardiomyopathy – effect of hemodialysis on left ventricular function in end stage renal failure. *N Eng J Med* 1980;302:547–551.

Srovátka P, Viklický O, Teplan V, Málek I. Uremická kardiomyopatie u nemocného v čekací listině na transplantaci ledviny – je kombinovaná transplantace srdce a ledviny jedinou možností? Abstrakta Kongresu České nefrologické společnosti, Luhačovice 2004.

## Losartan a pravastatin v experimentálním modelu cyklosporinové nefrotoxicity

Li C, Sun BK, Lim SW, et al. Combined effects of losartan and pravastatin on interstitial inflammation and fibrosis in chronic cyclosporine-induced nephropathy. *Transplantation* 2005;79:1522–1529.

Cyklosporin A je stále považován za jeden ze základních stavebních kamenů imunosuprese po orgánových transplantacích. Bohužel, dlouhodobá léčba cyklosporinem A vede u řady nemocných k progresivní a ireverzibilní nefropatii, charakterizované intersticiální fibrózou, atrofií tubulů a hyalinózou aferentních arteriol. Patogeneze této nefropatie zahrnuje aktivaci systému renin-angiotensin (RAS), zvýšení produkce endotelinu 1, poruchy syntézy oxidu dusnatého, zvýšení exprese transformujícího růstového faktoru beta i dalších cytokinů atd. Asi nejdůležitějším momentem je ale zvýšení aktivity systému RAS. Blokáda tohoto systému je základem renoprotektivní terapie u progresivních nefropatií autologních ledvin a asi nepřekvapí, že je účinná také v experimentálních modelech. Statiny, inhibitory 3-hydroxy-3-methylglutaryl-koenzym A reduktázy, mají pravděpodobně i další pleiotropní účinky než jenom blokádu syntézy cholesterolu. Jejich antiaterogenní a protizánětlivé účinky byly dokumentovány v řadě experimentálních modelů progresivních nefropatií. Ovšem v klinické medicíně je důkazů o pleiotropním účinku statinů zatím poskrovnu. Cílem této komentované studie bylo na modelu chronické, cyklosporinem indukované nefropatie dokázat, že kombinovaná léčba losartanem a pravastatinem bude vykazovat větší renoprotekci než použití jednotlivých preparátů samostatně.

Experimenty byly provedeny na laboratorních potkanech kmene Sprague-Dawley. Zvířata byla krmena stravou o nízkém obsahu soli a byla po čtyři týdny léčena samotným cyklosporinem A 15 mg/kg s.c. (CsA) (kontrolní skupina), cyklosporinem A v kombinaci s losartanem (v pitné vodě 100 mg/l) nebo v kombinaci s pravastatinem (5 mg/kg v pitné vodě), a konečně v kombinaci s losartanem a pravastatinem (sledované skupiny). Autoři sledovali ještě další skupiny zvířat, která byla léčena stejnými medikamenty, ovšem bez cyklosporinu – místo něj bylo podáváno placebo. Po čtyřech týdnech bylo provedeno funkční vyšetření, zvířata usmrcena a ledviny odebrány za účelem histologického a imunohistologického vyšetření a vyšetření exprese mRNA metodou Northern Blot.



Autoři zjistili, že zvířata krmená dietou s nízkým obsahem soli a léčená CsA vyvinula typickou arteriopatii; rozsah této arteriopatie byl snížen významně léčbou losartanem nebo i pravastatinem. Kombinovaná léčba losartanem a pravastatinem snížila rozsah této arteriopatie ještě dále. Podobně autoři zjistili, že tato kombinovaná léčba nejvíce snížila infiltraci renální tkáň makrofágy a rovněž nejvíce snížila expresi mRNA transformujícího růstového faktoru  $\beta 1$ . Zajímavé bylo, že kombinovaná léčba snížila nejvíce i rozsah tubulointerstickální fibrózy a konečně i intrarenální exprese angiotensinu II. Funkční vyšetření neprokázalo žádný vliv na hodnoty sérového kreatininu u léčených zvířat, pochopitelně zvířata s navozenou nefropatií CsA měla hodnoty sérového kreatininu významně nižší. Podobně se skupiny zvířat nelišily ani v hodnotách krevního tlaku, ani v plazmatických koncentracích krevních lipidů. Tato studie tak prokázala, že synergistický renoprotektivní efekt losartanu a pravastatinu je způsoben jiným, na krevním tlaku a hodnotách cholesterolu nezávislým, mechanismem.

## KOMENTÁŘ

**MUDr. Ondřej Viklický, CSc.**

*Tato studie se zabývá velmi aktuálním tématem – způsoby, jak zabránit vzniku cyklosporinem indukované nefropatie, známé jako chronická cyklosporinová nefrotoxicita. Cyklosporin A, kalcineurinový inhibitor, byl do klinické praxe zaveden před jedenadvaceti lety. Jeho použití v imunosupresivních schématech znamenalo dramatické zlepšení přežití transplantovaných orgánů. O něco později Myers a spol. (1984) zjistili, že nemocní léčení cyklosporinem vyvíjejí progresivní nefropatii, která může způsobit i nezvratné selhání ledvin. Nejdříve se zdálo, že tento nepříznivý průběh je způsoben léčbou*

*vyšokými dávkami cyklosporinu. Avšak další studie prokázaly, že u řady nemocných dojde k selhání ledvin nezávisle na dávkách či na hodnotách cyklosporinu. Etiologie této komplikace je multifaktoriální, nejvíce se zřejmě uplatňuje aktivace systému renin-angiotensin, způsobená pravděpodobně dlouhodobou vazokonstrikcí aferentní arterioly. Jedním z účinků vyšší aktivity tohoto systému je exprese transformujícího růstového faktoru  $\beta 1$ , klíčového regulátoru novotvorby vaziva (Vítko, Viklický, 2004). Podobně jako cyklosporin působí i tacrolimus, rovněž kalcineurinový inhibitor. Paradox, že základní imunosupresiva po transplantaci ledviny jsou nefrotoxická, se snaží změnit celá řada klinických studií, v nichž jsou tyto preparáty nabírávány imunosupresivou bez nefrotoxických účinků. Bobužel i tyto nové přístupy jsou spojeny se vznikem dalších, někdy i neočekávaných nežádoucích účinků. Zdá se, že jak cyklosporin, tak i tacrolimus zůstanou pro podstatnou část nemocných základními imunosupresivy i nadále. Renoprotektivní léčba tak může zůstat jedním z mála nástrojů, jak omezit projevy chronické nefrotoxicity kalcineurinových inhibitorů. Z tohoto pohledu je komentovaná studie velmi zajímavá. Studovala totiž v experimentu kombinaci léků, jimiž je řada nemocných i po transplantaci ledviny léčena – blokátory receptoru pro angiotensin II a statinů. Výsledky jsou jistě povzbuzivé a jedním z jejích závěrů je další důkaz o pleiotropním účinku statinů. O této studii nemůžeme tvrdit, že má do klinické medicíny daleko, protože s oběma preparáty jsou nemocní po transplantaci ledviny běžně léčeni. Existuje již i několik klinických studií, které prokázaly, že léčba inhibitory ACE nebo blokátory receptoru pro angiotensin II prodlužuje funkci transplantované ledviny. Ovšem poznatky o protektivním účinku statinů v klinické transplantologii chybějí. Jedinou randomizovanou, prospektivní a dosud publikovanou studií je studie ALERT, která studovala vliv dlouhodobé léčby fluvastatinem u nemocných po transplantaci ledviny. Tato studie prokázala, že nemocní léčení fluvastatinem měli méně závažných kardiálních příhod, ale funkce transplantované ledviny nebyla rozdílná (Holdaas, 2003). Pochopitelně neexistují žádné klinické studie, které by sledovaly vliv kombinace statinu a blokátory receptoru pro angiotensin II. Tato komentovaná studie je tak asi jenom dalším šřípkem do komplikované mozaiky našich znalostí o závažné komplikaci po transplantaci ledviny – cyklosporinové nefrotoxicity. Může se ale stát teoretickým podkladem pro přípravu nových klinických studií.*

## Literatura

- Holdaas H, Fellstrom B, Jardine AG, et al; Assessment of LESCOP in Renal Transplantation (ALERT) Study Investigators. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2024–2031.
- Myers BD, Ross J, Newton L, Luetscher J, Perlroth M. Cyclosporine-associated chronic nephropathy. *N Engl J Med* 1984;311:699–705.
- Vítko Š, Viklický O. Cyclosporine renal dysfunction. *Transplant Proc* 2004;36:S243–S247.

## Přežívání dialyzovaných při suplementaci vitamínu D

Teng M, Wolf M, Ofsthun MN, Lazaru JM, Hernán MA, Camargo CA Jr, Thandbani R. Activated injectable vitamin D and hemodialysis survival: a historical cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1115–1125.

**A**utoři testovali hypotézu, zda terapie aktivním vitamínem D zlepšuje prognózu pacientů se selháním ledvin léčených hemodialýzou. Pro tuto hypotézu neměli žádné předběžné klinické pozorování, ale vycházeli z nezbytnosti vitamínu D pro řadu biologických funkcí organismu. Vitamin D má v organismu významné účinky, a to nejen na kostní metabolismus. K biologickým účinkům vitamínu D patří i modulace imunitního systému, inhibice růstu některých tumorů, suprese reninu a další (Tokuda, 2000; Kumagai, 2003).

Koncentrace metabolitů vitamínu D jsou u dialyzovaných pacientů výrazně sníženy a jejich suplementace je tedy v podstatě žádoucí. Na druhou stranu je při podávání vitamínu D třeba velká opatrnost, neboť je prokázáno, že se zvyšuje kalcémie i fosfatémie, a tímto mechanismem se mohou u hemodialyzovaných pacientů akcentovat kardiovaskulární komplikace (kalcifikace cév aj.), nehledě na skutečnost, že stoupající koncentrace fosforu je nezávislým rizikovým faktorem mortality dialyzovaných pacientů.

Autoři analyzovali data z databáze pacientů vstupujících do dialyzačního programu v období leden 1996 až prosinec 1999, sledování bylo ukončeno k 31. 12. 2002. Kromě základních demografických dat, laboratorních ukazatelů, parametrů dialýzy, morbiditu a mortality byla sledována preskripce parenterálně podávaného vitamínu D (kalcitriol či parikalcitol). Léčba aktivním vitamínem D byla indikována u pacientů s koncentrací iPTH vyšší než 300 pg/ml při souběžném respektování limitu pro fosfokalciový součin (hodnota 4,4); dávky a intervaly byly ponechány na rozhodnutí ošetřujícího lékaře, stejně jako přídatná medikace (vazače fosfátů).

Celkem bylo do sledování zařazeno 51 037 pacientů. Z nich 72,8 % (tj. 37 173 osob) dostávalo parenterálně vitamin D. Podávání vitamínu D bylo u tří čtvrtin těchto osob zahájeno do 90 dní po vstupu do dialyzačního programu a celkem u 93 % během prvního roku dialyzační léčby. Doba sledování byla počítána od zahájení této léčby. Vitamínem D nebylo léčeno 13 864 osob. Již zde je patrné, že převážná většina pacientů daného souboru (USA) je léčena parenterální formou analoga či metabolitu vitamínu D.

Primární analýza se soustředila na dvouleté přežívání (po vyřazení osob, které zemřely do 90 dní po zahájení hemodialyzačního léčení). Ke sledování relativního rizika (RR) mortality dvou skupin (léčení vs. neléčení vitamínem D) byl použit Coxův model. Do modelu byly zahrnuty tyto proměnné: věk, pohlaví, etnikum, přítomnost diabetu, typ cévního přístupu, predialyzační systolický krevní tlak, BMI, koncentra-

ce albuminu v séru, počet bílých krvinek, hemoglobin, ferritin, koncentrace hydrogenkarbonátu, kreatinin, URR („urea reduction ratio“, procentuální pokles koncentrace močoviny během dialýzy), hospitalizace a mortalita. Mortalita byla vztažena k průměrné mortalitě pracovišť participujících na studii a korigovaná na některé proměnné (věk, stav nutrice aj.). Jako závislé proměnné byly zvoleny koncentrace kalcia, fosforu a intaktního parathormonu (iPTH); ty byly stanoveny během tří měsíců po zahájení hemodialyzační léčby a byl započítán průměr za půlroční a roční období.

Sekundární analýza hodnotila cíleně vliv parametrů fosfokalciového metabolismu (stanovovaných jedenkrát za měsíc) na mortalitu a morbiditu odděleně v obou podskupinách (léčení a neléčení vitamínem D).

Dvouleté přežívání ve skupině léčené vitamínem D bylo 75,8 % ve srovnání s 58 % ve skupině, která vitamin D nedostávala ( $p < 0,001$ ). Korespondující mortalita byla 13,8 vs. 28,6 úmrtí vztažených na „paciento-roky“. Po zahrnutí komorbidit, laboratorních proměnných a dávků dialýzy zůstal tento rozdíl stále statisticky významný. Ve skupině léčené vitamínem D byla nižší kardiovaskulární mortalita (7,6 vs. 14,6 úmrtí na 100 „paciento-roků“) i mortalita pro infekční komplikace (1,1 vs. 2,8 úmrtí na 100 „paciento-roků“).

Analýza relativního rizika úmrtí byla provedena samostatně pro řadu sledovaných proměnných, ze 49 těchto proměnných bylo 48 spojeno s nižším rizikem pro léčbu vitamínem D. Například nižší riziko úmrtí při terapii vitamínem D bylo zjištěno pro všechny podskupiny koncentrací PHT. Jinými slovy, příznivý vliv vitamínu D nebyl ovlivněn koncentrací PTH. Stejný výsledek, tj. nižší RR při léčbě vitamínem D, byl zjištěn pro koncentrace rozdělení do podskupin dle koncentrace kalcia i fosforu v séru, pro sérové hodnoty albuminu a kreatininu, pro diabetiky i nediatetiky, pro obě pohlaví a pro všechny věkové kategorie. Bez statistického rozdílu byla pouze skupina pacientů s neurčenou základní renální diagnózou jako příčinou selhání ledvin.

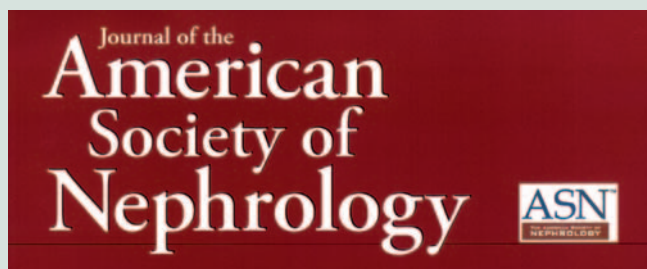
### KOMENTÁŘ

**Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková**

*V současné době se intenzivně bádá a diskutuje o souvislosti poruchy fosfokalciového metabolismu a (kardiovaskulární) mortality dialyzovaných pacientů a řada prací a názorů se přiklání k negativnímu dopadu – hyperfosfatémie je prokazatelně rizikovým faktorem mortality a fosfor je patogenetickým činitelem mimokostních (cévních) kalcifikací (Qunibi, 2002). Zvýšení koncentrace fosforu nad 2,1 mmol/l je spojeno s 27% zvýšením mortality (Block, 1998). K/DOQI doporučení stanovila jako cílovou nejvyšší přípustnou predialyzační koncentraci 1,8 mmol/l.*

*Stejně tak byl opakovaně doložen vyšší výskyt kalcifikací u pacientů léčených vitamínem D. Například Qunibi (2002) uvádí u pacientů s chlopenními kalci-*

fikacemi podávání vitamínu D v 90 % oproti pouze 10 % ve skupině bez kalcifikací. V buňkách hladké svaloviny cév byly popsány receptory pro vitamín D. Zkoumání mechanismu působení vitamínu D na tyto buňky však přineslo nejednotné výsledky. Byla popsána indukce změny fenotypu na fenotyp podobný osteoblastům (Davies, 2001), avšak byly též popsány příznivé účinky vitamínu D na reparaci endotelu a cévní stěny (Yamamoto, 2002). Protože výskyt VDR (receptoru pro vitamín D) v organismu je prakticky všude přítomný, nelze pomínout jeho význam pro fyziologii. Otázkou však zůstává, jak spojit potřeby optimální fyziologie se způsobem náhrady vitamínu D ve formě farmakologického přípravku (intermitentní podávání suprafyziologických dávek). Je tedy možné, že vliv vitamínu D na „neklasičké“ tkáně a systémy a jeho celkový dopad na organismus není dán samotnou preskripční suplementací, avšak je odrazem způsobu, jakým se tato suplementace provádí. Proto bychom při rozhodování o podávání vitamínu D, resp. jeho metabolitů a analog, měli mít k dispozici do budoucna podrobnější znalosti a podklady, než samotné parametry fosfokalciového metabolismu.



*Autoři uzavírají, že podle této studie mají hemodialyzovaní pacienti, kteří jsou léčeni parenterálně podávaným analogem či metabolitem vitamínu D, příznivější prognózu, a to bez ohledu na řadu dalších faktorů, včetně koncentrací kalcia, fosforu a PTH. Protože z úhlu pohledu spojení rizika podávání vitamínu D a důsledků hyperfosfatémie, ke které může vitamín D predisponovat, se tento závěr jeví značně překvapující, je žádoucí v tomto ohledu provést další studie.*

#### Literatura

- Block Gam Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients. A national study. *Am J Kidney Dis* 1998;31:607–617.
- Davies MR, Hruska KA. Patophysiological mechanisms of vascular calcification in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2001;60:472–479.
- Kumagai T, O’Kelly J, Said JW, Koeffler HP. Vitamin D<sub>2</sub> analog 19-nor-1,25-dihydroxyvitamin D<sub>2</sub>: antitumor activity against leukemia, myeloma and colon cancer cells. *J Natl Cancer Ind* 2003;95:896–905.
- Quinibi YW, Nolan ChA, Ayus JC. Cardiovascular calcification in patients with end-stage renal disease: A century-old phenomenon. *Kidney Int* 2002;62(Suppl 82):S73–S80.
- Tokuda N, Kano M, Meiri H, Nomoto K, Naito S. Calcitriol therapy modulates the cellular immune response in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2000;20:129–137.
- Yamamoto T, Kozawa K, Tanabe K, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> stimulates vascular endothelial growth factor release in aortic smooth muscle cells: role of p38 mitogen-activated protein kinase. *Arch Biochem Biophys* 2002;398:1–6.

## Spojitost predialyzační hodnoty hydrogenkarbonátu s rizikem mortality podle studie DOPPS

Bommer J, Locatelli F, Satayathum S, Keen ML, Goodkin DA, Saito A, Akiba T, Port FK, Zoumy EW. 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.

**K** rizikovým faktorům mortality dialyzovaných pacientů patří malnutrice. Vyskytuje se ve více než 10 %, avšak i ve více než 40 % sledovaných souborů. Posuzování stavu nutrice je orientačně založeno na hodnotách BMI a běžné laboratoři, zejména koncentraci albuminu v séru. Za předpokladu vyrovnané dusíkové bilance slouží k posouzení příjmu bílkovin v potravě parametr pcr („protein catabolic rate“). Doporučený příjem bílkovin v dietě je 1,2 až 1,3 gramů na 1 kg tělesné hmotnosti pacienta, a to právě z důvodu prevence malnutrice (K/DOQI doporučení, 2000).

Vysoký příjem bílkovin však obligatorně znamená zátěž organismu kyselými produkty metabolismu, vznikajícími právě při zpracování bílkovin v organismu. Při vyšším příjmu bílkovin se snáze spotřebují pufrovací kapacity a hodnota pH a koncentrace hydrogenkarbonátu klesá – vzniká, resp. se prohlubuje metabolická acidóza.

Metabolická acidóza sama o sobě představuje faktor, který může přispívat ke katabolismu. Nízká predialyzační koncentrace hydrogenkarbonátu přispívá ke zhoršenému stavu nutrice (Movilli, 1998) a tento klinický nález má oporu i v experimentálních studiích.

Metabolickou acidózu lze u dialyzovaných pacientů upravit optimální volbou koncentrace hydrogenkarbonátu v dialyzačním roztoku, avšak vzhledem k intermitentní povaze hemodialýzy není takováto korekce plně zaručena po celé mezidialyzační období. Doporučená predialyzační koncentrace hydrogenkarbonátu je 22 mmol/l a kontroly se mají provádět jedenkrát měsíčně (K/DOQI doporučení, 2000).

Kromě studií spojujících nízké hodnoty hydrogenkarbonátu (a tudíž metabolickou acidózu) s nepříznivým stavem proteinového metabolismu se však objevují i sdělení, která při hodnotách hydrogenkarbonátu žádné známky proteinové malnutrice nenacházejí; dokonce byl zjištěn inverzní vztah mezi koncentrací albuminu a koncentrací hydrogenkarbonátu (Aparicio, 1999). Jak je uvedeno výše, čím vyšší je příjem bílkovin, tím vyšší je i nálož kyselých zplodin.

Pro posuzování důsledku nižších hodnot hydrogenkarbonátu jsou tedy možné dva úhly pohledu: primárně negativní důsledek acidózy s rozvojem katabolismu bílkovin, anebo primárně dobrý stav nutrice odvozený od dostatečného příjmu bílkovin, ovšem se současnou zvýšenou produkcí kyselých zplodin a sníženou koncentrací hydrogenkarbonátu.

V souboru dat získaných studií DOPPS byla ověřována souvislost hodnot hydrogenkarbonátu před dialýzou a stavu nutriční (koncentrace albuminu v séru, hospitalizace, mortalita). Cílem bylo určit, zda nízká koncentrace hydrogenkarbonátu v krvi před dialýzou má negativně prognostický klinický význam.

Studie DOPPS I zahrnovala sedm zemí (Francie, Německo, Itálie, Japonsko, Španělsko, Velká Británie a USA). Do zde prezentované analýzy bylo zahrnuto celkem 304 hemodialyzačních pracovišť (10 410 pacientů, z nich však byli vyřazeni pacienti dialyzovaní prostřednictvím centrálního žilního katétru, neboť u nich je pro odběr krve k dispozici jen žilní krev). Všichni pacienti ve studii měli arteriovenózní fistuli, resp. umělohmotný zkrat, tj. bylo možné provést odběr arterializované krve těsně před hemodialýzou – celkem tedy bylo ve studii 7 140 pacientů.

Vzhledem k možným rozdílům koncentrace hydrogenkarbonátu v krvi mezi kratším či delším mezidialyzačním intervalem byla použita koncentrace před „prostřední“ hemodialýzou v týdnu (tj. s „kratším“ intervalem); pokud takováto hodnota nebyla k dispozici, byla provedena matematická korekce (vycházelo se z předpokladu, že koncentrace po delším intervalu je o 1,2 mmol/l nižší). Průměrná koncentrace hydrogenkarbonátu v krvi před hemodialýzou byla v celém souboru 21,9 mmol/l.

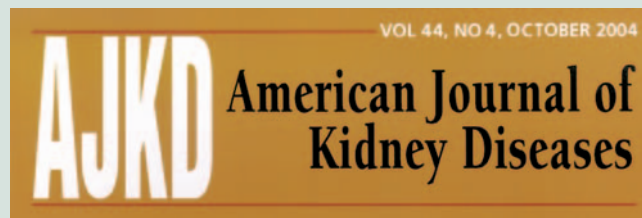
Byly vyhodnocovány dva hlavní cíle: doba do případné první hospitalizace a doba do případného úmrtí. Pro statistické určení relativního rizika (RR) hospitalizace a úmrtí byl použit Coxův model. Koncentrace hydrogenkarbonátu jakožto kategorická proměnná byla rozdělena do rozmezí podle kvintilů (tj. na pět skupin – viz dále) a pacienti spadající do těchto podskupin byli analyzováni samostatně. Dále byla provedena i analýza srovnávající jednotlivé země (průměrné koncentrace hydrogenkarbonátu před hemodialýzou byly nejnižší v USA a v Japonsku – 21,4 mmol/l; nejvyšší byly ve Francii – 23,9 mmol/l).

A konečně byla provedena i analýza se zahrnutím („adjustací“) 15 dalších proměnných (přidružené nemoci – například ischemická choroba srdeční, srdeční selhání, diabetes mellitus aj.) spolu s biochemickými proměnnými a dále s dávkou dialýzy (Kt/V podle Daugirdase).

Celkově nebyla nalezena přímá korelace mezi koncentrací hydrogenkarbonátu a mortalitou. Při sledování vztahu biochemických proměnných a koncentrace hydrogenkarbonátu byla zjištěny statisticky výrazné rozdíly v koncentraci anorganického fosforu: pacienti s hodnotou hydrogenkarbonátu  $\leq 18$  mmol/l měli průměrnou fosfatémii 2,15 mmol/l, zatímco pacienti s koncentrací vyšší než 25 mmol/l „jen“ 1,67 mmol/l. Z hlediska fosfatémie tedy na tom byli statisticky významně „lépe“ pacienti s vyšší koncentrací hydrogenkarbonátu, jejich fosfatémie byla přibližně o 0,4 mmol/l nižší. Stoupající koncentrace hydrogenkarbonátu byla však provázena tendencí k nižší hodnotě albuminu v séru

a nižší hodnotě pcr. To znamená, že příznivější nutriční parametry byly zaznamenány spíše u pacientů s nižší koncentrací hydrogenkarbonátu v séru.

Vztah k mortalitě po „adjustaci“ na komorbidity jevil křivku rizika ve tvaru „U“: pokud za „referenční“ považujeme koncentraci 19,1–21 mmol/l, je relativní riziko nižších koncentrací hydrogenkarbonátu 1,15 ( $p = 0,03$ ) a vyšších koncentrací 1,06 (ns, pro koncentrace 21,1–24 mmol/l) a 1,15 ( $p = 0,06$ , pro koncentrace vyšší než 24 mmol/l).



Predialyzační koncentrace hydrogenkarbonátu jevil též vztah k hospitalizacím, i zde byla zjištěna křivka rizika tvaru U, avšak posunuta o jednu kategorii „doprava“ – k vyšším hodnotám. Nejnižší riziko hospitalizace bylo zjištěno pro koncentrace hydrogenkarbonátu 21,1–24 mmol/l. Pro nižší či vyšší koncentrace byla hospitalizace o 10 % pravděpodobnější. Po započítání všech komorbidit do analýzy se nejnižší riziko hospitalizací jevílo pro koncentrace 21,1–22 mmol/l.

Předložená práce tedy ukázala, že mírná metabolická acidóza (koncentrace hydrogenkarbonátu 19 až 22 mmol/l nebyla v daném souboru více než 7 000 hemodialyzovaných osob provázena vyšším rizikem malnutrice a ani morbiditů či mortality).

## KOMENTÁŘ

**Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.**

*Práce zdánlivě vyvrací potřebu pečlivé kontroly acidobazické rovnováhy hemodialyzovaných pacientů, neboť neprokázala, že by koncentrace hydrogenkarbonátu v krvi před dialýzou nižší než doporučených 22 mmol/l měly výrazně negativní prognostický význam.*

*Pacienti s lepší úpravou acidobazické rovnováhy měli nižší koncentrace fosforu. Dialyzační dávka byla však mírně vyšší, a proto nelze rozhodnout, zda lepší korekce fosfatémie je dána vyšší dialyzační dávkou (eKt/V v průměru o 0,07 vyšší pro pacienty s koncentrací hydrogenkarbonátu > 25 mmol/l ve srovnání s pacienty s koncentrací hydrogenkarbonátu < 18 mmol/l) či výraznější korekcí acidózy.*

*Koncentrace albuminu v krvi byly v průměru o 1,3 g/l vyšší u pacientů s „nejbůře“ kompenzovanou metabolickou acidózou. Stejný trend byl zjištěn pro „protein catabolic rate“ (1,10 vs. 0,96 g/kg/den). Velikost BMI však nejevila rozdíly. Nižší koncentrace hydrogenkarbonátu tedy nebyly provázeny laboratorními ukazateli malnutrice. Znamená to, že dostatečný přívod bílkovin a anabolický stav je primární a metabolická*

acidóza je spíše doprovodným projevem a do určité míry ji lze tolerovat. Popsaná křivka rizika tvaru „U“ ukazuje, že je třeba se vyvarovat jak „příliš nízkých“ koncentrací, tak ale i koncentrací „příliš vysokých“ a za přijatelné lze považovat nejen koncentrace doporučené dle K/DOQI, ale i koncentrace o něco nižší, tj. přijatelná predialyzační koncentrace hydrogenkarbonátu stanovená z arterializované krve odebrané z arteriovenózní fistule či umělohmotného zkratu je 20 až 22 mmol/l. Tento nálezní Bommera a spol. je ve shodě s retrospektivní studií 12 000 osob (Lowrie a Lew, 1990). Bommer však ověřil, že je platný i pro analýzu s přihlídnutím ke komorbiditám a dialyzačním dávkám.

#### Literatura

Aparicio M, Cano M, Chauveau P, et al. Nutritional status of haemodialysis patients: A French national cooperative study. French Study Group for nutrition in dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1679–1686.

Lotrie EG, Lew NL. Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis* 1990;15:458–482.

Movilli E, Bossini N, Viola BF, et al. Evidence for an independent role of metabolic acidosis on nutritional status in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:674–678.

National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2000;35(Suppl 2):S1–S140.

## Podocyturie může být pro posouzení závažnosti glomerulárního poškození specifičtější než proteinurie

Yu D, Petermann A, Kunter U, et al. Urinary podocyte loss is a more specific marker of ongoing glomerular damage than proteinuria. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1733–1741.

**P**oškození glomerulární kapilární stěny vedoucí ke glomeruloskleróze předchází poškození viscerálních epitelových buněk (podocytů). Podocyty mají omezenou schopnost buněčného dělení, jejich poškození tedy zpravidla vede ke snížení jejich počtu, zvýšené propustnosti glomerulární kapilární stěny a vývoji glomerulosklerózy v úsecích bazální membrány, které nejsou kryty podocyty. Odloupané podocyty byly nalezeny v moči u různých experimentálních i lidských glomerulopatií.

V komentované studii autoři sledovali vývoj podocyturie (vylučování podocytů do moči) v průběhu různých typů experimentálních nefropatií a její vztah k proteinurii. Současně byl sledován vztah podocyturie k buněčnému cyklu podocytů.

Podocyturie byla sledována u laboratorních potkanů, u nichž byl navozen nefrotický syndrom s histologickým obrazem minimálních změn glomerulů podáním puromycin aminonukleosidu, u potkanů s mesangioproliferativní glomerulonefritidou navozenou podáním protilátek anti-Thy 1.1, u potkanů

s hypertenzní progresivní chronickou renální insuficiencí navozenou 5/6 nefrektomií a u potkanů v průběhu stárnutí. Sterilní moč byla získávána punkcí močového měchýře a její supernatant byl resuspendován v kultivačním mediu pro potkaní podocyty. Kultivované buňky byly poté přidány na destičky pokryté kolagenem I. To umožnilo oddělit erytrocyty a další neadherující buňky od podocytů. Současně byly u všech modelů sledovány vzorky ledvin potkanů, podocyty byly označeny protilátkami proti WT-1 (bílkovině specifické pro podocyty), jejich proliferace a fáze buněčného cyklu byla zhodnocena pomocí současného značení buněk protilátkami proti PCNA, cyclinu D1 a cdc2.

U potkanů s nefrotickým syndromem indukovaným puromycinem, mesangioproliferativní glomerulonefritidou indukovanou anti-Thy 1.1 a 5/6 nefrektomií, ale nikoli u zdravých a stárnoucích potkanů, bylo možno prokázat v moči živé (kultivovatelné) podocyty. U potkanů s puromycinovou nefropatií se podocyturie objevila třetí až pátý den po podání puromycinu paralelně s proteinurií. Podocyturie ale výrazně poklesla do 15. dne, tedy v době, kdy byla stále ještě přítomna nefrotická proteinurie. U mesangioproliferativní glomerulonefritidy indukované anti-Thy 1.1 se podocyturie a vzestup proteinurie objevily paralelně s mesangiální proliferací, podocyturie ale již po dvou dnech zcela vymizela, zatímco proteinurie přetrvávala minimálně dalších 14 dní. Naproti tomu u 5/6 nefrektomie přetrvávala podocyturie paralelně s proteinurií dlouhodobě. Podocyturie nebyla ani v jednom modelu spojena s poklesem počtu podocytů v glomerulech a vždy jí předcházela proliferace podocytů v glomerulech.

Podocyturii tedy bylo možno prokázat ve třech různých modelech glomerulárního poškození. Podocyturie přesněji odrážela aktivitu a závažnost glomerulárního procesu. U spontánně regredujících glomerulopatií (puromycinové nefropatie a anti-Thy 1.1 indukované mesangioproliferativní glomerulonefritidy) podocyturie rychle klesla po odeznění glomerulárního poškození, zatímco proteinurie perzistovala podstatně déle. V modelu chronické progredující nefropatie (5/6 nefrektomie) naproti tomu podocyturie, podobně jako proteinurie, přetrvávala dlouhodobě.

#### KOMENTÁŘ

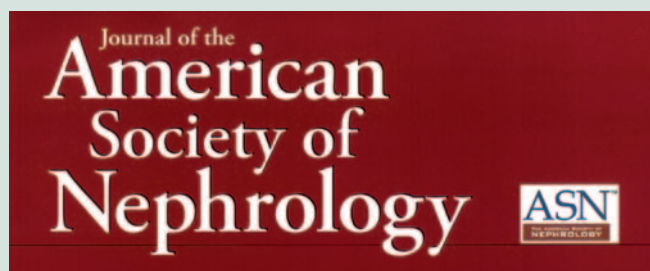
Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

*Močová exkrece podocytů byla již v minulosti prokázána v různých modelech experimentálních nefropatií i u lidských glomerulopatií (Hara et al., 2001; Vogelmann et al., 2003). Stejně tak bylo již dříve prokázáno, že do moči se uvolňují nejen poškozené (apoptotické, fragmentované), ale i živé (kultivovatelné) podocyty (Petermann et al., 2003; Vogelmann et al., 2003).*

Nejvýznamnějším a prioritním výsledkem komentované studie je průkaz disociace podocyturie a proteinurie u akutních (spontánně regredujících) nefropatií. Proteinurie je zřejmě na rozdíl od podocyturie přítomna nejen u aktuálně probíhajícího poškození glomerulů, ale přetrvává i tam, kde působení toxického nebo imunitního (autoprotilátka, imunokomplex) podnětu na glomerulární kapilární stěnu již nepokračuje, ale stále ještě trvá zvýšená permeabilita glomerulární kapilární stěny. Vyšetření podocytů v moči by tak mohlo u proteinurických pacientů odlišit aktivitu glomerulárního onemocnění od chronického (perzistujícího) poškození. U chronických progredujících nemocí ledvin je naproti tomu zřejmě v důsledku pokračujícího poškození glomerulární kapilární stěny podocyturie podobně jako proteinurie přítomna dlouhodobě. Mechanismem, který vede v modelu 5/6 nefrektomie k podocyturii, je zřejmě 5/6 nefrektomie.

Podocyturie nebyla provázena u žádného ze tří použitých experimentálních modelů poklesem počtu podocytů v glomerulech (hodnoceno podle počtu WT-1 pozitivních buněčných jader). Možnost dediferenciacie podocytů se ztrátou exprese pro podocyty specifických antigenů (WT-1) je zřejmě nepravděpodobná. Pravděpodobnějším vysvětlením je prokázaná schopnost podocytů vstoupit do buněčného cyklu se vznikem dvojjaderných nebo vícejaderných buněk. Tento nálezní ukazuje značnou reparační schopnost podocytů. Současně je pravděpodobné, že do moči se uvolňuje jen malá část poškozených podocytů.

Vstup glomerulárních podocytů do buněčného cyklu předchází u puromycinové nefropatie i anti-Thy 1.1 mesangioproliferativní nefritidy uvolňování podocytů do moči. Tento časový vztah svědčí proti dosavadní představě, že vstup podocytů do buněčného cyklu je odpovědí na snížení jejich počtu, např. i v důsledku ztrát podocytů do moči. Alternativním vysvětlením je porušená schopnost podocytů, které vstupují do buněčného cyklu, udržet adhezi ke glomerulární bazální membráně, např. v důsledku retrakce pedicel.



Vyšetřování podocytů v moči by tak mohlo v klinické praxi odlišit aktivní a neaktivní glomerulární léze. Kultivace močových podocytů je pro praxi zřejmě příliš složitou metodou, informace o kinetice močových podocytů v průběhu různých glomerulopatií a o vlivu léčby na jejich močovou exkreci by ale mohly přispět k zavedení jednodušších metod, např. vyšetřování močové exkrece některých podocytárních proteinů nebo jejich fragmentů.

## Literatura

Hara M, Yanagihara T, Takada T, et al. Urinary podocytes in primary focal segmental glomerulosclerosis. *Nephron* 2001;89:342–347.

Petermann AT, Krofft R, Blonski M, et al. Podocytes that detach in experimental membranous nephropathy are viable. *Kidney Int* 2003;64:1222–1231.

Vogelmann SU, Nelson WJ, Myers BD, et al. Urinary excretion of viable podocytes in health and renal disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003;285:F40–F48.

## Doporučení K/DOQI pro kardiovaskulární onemocnění u dialyzovaných pacientů

*K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Cardiovascular Disease in Dialysis Patients. Am J Kidney Dis* 2005;45(Suppl 3):S1–S153.

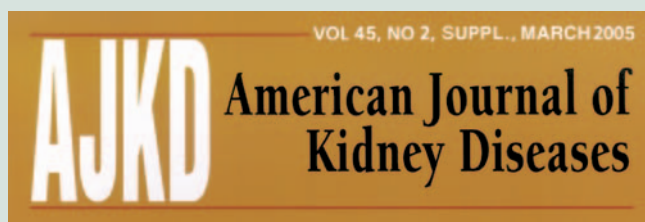
Série doporučení National Kidney Foundation v rámci iniciativy Kidney Disease Quality Outcome Initiative byla zahájena v roce 2001 publikací velmi důležitého doporučení týkajícího se hodnocení, klasifikace a stratifikace nemocí ledvin. V dalších letech postupně následovala doporučení týkající se výživy u nemocí ledvin, hypertenze, dyslipidémie a poruch kostního metabolismu. V letošním roce by měla být publikována ještě aktualizovaná doporučení léčby anémie u pacientů s chronickým onemocněním ledvin.

Vysoká kardiovaskulární mortalita a morbidita dialyzovaných pacientů a zvýšené kardiovaskulární riziko u pacientů s renální funkcí i jen mírně sníženou byly opakovaně dokumentovány (Foley et al., 1995; Harnett et al., 1995; Sarnak et al., 1999).

Dlouho očekávaná doporučení pro kardiovaskulární onemocnění u dialyzovaných pacientů jsou rozdělena do tří částí: 1) doporučení týkající se hodnocení a léčby kardiovaskulárních onemocnění (doporučení 1–10); 2) doporučení týkající se léčby kardiovaskulárních rizikových faktorů (doporučení 11–16); 3) aktuální informace o nových a kontroverzních tématech u kardiovaskulárních chorob.

Dle (vybraných) doporučení první části by měli být všichni pacienti zahajující dialyzační léčbu bez ohledu na symptomy vyšetření na přítomnost kardiovaskulárních onemocnění (ischemické choroby srdeční, kardiomyopatie, nemocí srdečních chlopní, cerebrovaskulárního onemocnění a ischemické choroby dolních končetin). U všech pacientů zahajujících dialyzační léčbu by mělo být po dosažení suché váhy (obvykle 1–3 měsíce po zahájení dialyzační léčby) provedeno echokardiografické vyšetření. Echokardiografické vyšetření by pak mělo být opakováno u všech pacientů v tříletých intervalech. U pacientů s poruchou systolické funkce (ejekční frakcí nižší než 40 %) by mělo být provedeno vyšetření zaměřené na ischemickou chorobu srdeční, u pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem a negativními zátěžovými testy by měla být zvažena koronarografie. Vyšetřování zaměřené na ischemickou chorobu srdeční by se mělo

provádět (pomocí zátěžové echokardiografie nebo scintigrafie) např. u diabetiků v čekačích listině na transplantaci (s negativním vstupním vyšetřením) každých 12 měsíců, u nediabetiků v závislosti na kardiovaskulárním riziku každých 24–36 měsíců, u nediabetiků s kardiovaskulárním onemocněním či po PTCA či stentu každých 12 měsíců. Dialyzovaní pacienti s akutní koronární příhodou by měli být léčeni stejně jako pacienti s normální renální funkcí (včetně perkutánních koronárních intervencí a aortokoronárních by-passů), pouze s přihlédnutím k odlišné farmakokinetice používaných léků. U dialyzovaných pacientů s chronickou ischemickou chorobou srdeční by měly být používány stejné látky (kyselina acetylsalicylová, beta-blokátory, inhibitory ACE, antagonisté angiotensinu, statiny) a stejné terapeutické intervence (PTCA, aortokoronární by-passy) jako u pacientů s normální renální funkcí. U dialyzovaných pacientů je nutno navíc zaměřit pozornost na suchou váhu, cílové hodnoty hemoglobinu a úpravu dávkování používaných léků. Použití diuretik je omezeno na pacienty s významnou reziduální renální funkcí. Léčba arytmií a cerebrovaskulárních onemocnění a onemocnění periferních cév se u dialyzovaných pacientů neliší od pacientů s normální renální funkcí.



Ve druhé části se komentovaná doporučení vesměs odvolávají na jiná již publikovaná doporučení týkající se běžné či dialyzované populace: doporučení American Diabetes Association pro léčbu diabetu, K/DOQI doporučení pro léčbu hypertenze, dyslipidémie, poruchy kostního metabolismu a anémie. Všem dialyzovaným pacientům by se mělo doporučit přestat kouřit a zvýšit fyzickou aktivitu. U dialyzovaných pacientů je nutno včas diagnostikovat a léčit depresi, úzkost a agresivitu. Samostatné doporučení je věnováno rigiditě arteriální cévní stěny, cévním a chlopenním kalcifikacím a významu kalciumfosfátového metabolismu a PTH. U pacientů s pulsním tlakem vyšším než 60 mm Hg a systolickým krevním tlakem vyšším než 135 mm Hg je třeba snížit pulsní tlak pod 40 mm Hg. Při zjištění cévních kalcifikací na prostém rtg snímku by měla být vždy vyšetřena přítomnost kalcifikací na karotidách, břišní aortě a v ileofemorální a femoropopliteální oblasti. Pokud jsou kalcifikace přítomny alespoň ve dvou zmíněných oblastech, měli bychom dát u těchto pacientů přednost fosfátovým vazacům neobsahujícím kalcium.

Třetí část neobsahuje žádná doporučení, ale podává přehledy současných informací týkajících se některých vybraných témat: dialyzační hypotenze, bio-

markerů (troponinu, zánětu, oxidačního stresu), nutričních a metabolických faktorů (tělesné hmotnosti,  $\omega$ -3 mastných kyselin, homocysteinu, lipoproteinu(a) a jeho polymorfismu a malnutrice), stratifikace rizika, menopauzy, preventivní péče o nohy u diabetiků a podávání kyseliny acetylsalicylové.

## KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

*Publikovaná (a velmi potřebná) doporučení pro kardiovaskulární onemocnění narážejí na podobný problém jako K/DOQI doporučení pro léčbu dyslipidémie; je jím nedostatek kvalitních studií dostatečného rozsahu týkajících se zejména terapeutických intervencí. Odkazování na běžnou populaci pak vychází zejména z vysokého kardiovaskulárního rizika dialyzovaných pacientů a obvykle uvádí podobná doporučení jako u běžné populace s vysokým kardiovaskulárním rizikem. Vzhledem k odlišné patogenezi, dalším rizikovým faktorům a odlišnému klinickému obrazu kardiovaskulárního onemocnění u dialyzovaných pacientů nemusejí mít (jak ukázala nedávno prezentovaná data studie 4D svědčící pro nedostatečný účinek léčby statiny na kardiovaskulární mortalitu u dialyzovaných diabetiků) terapeutické intervence, účinné ve vysokorizikové běžné populaci, srovnatelný efekt u dialyzovaných pacientů. Na druhé straně bylo opakovaně prokázáno, že koronární intervence jsou u dialyzovaných pacientů prováděny méně často (Herzog et al., 2002) a že dialyzovaní pacienti dostávají výrazně méně často i běžnou terapii používanou v léčbě ischemické choroby srdeční a srdečního selhání.*

*Nevýhodou také je, že se komentovaná doporučení zaměřují pouze na dialyzovanou populaci, i když přibývající důkazy jasně ukazují, že kardiovaskulární onemocnění se vyvíjí u pacientů již před začátkem dialyzační léčby, a právě u dosud nedialyzovaných pacientů by bylo zřejmě možno dosáhnout výraznějšího terapeutického efektu než u často již ireverzibilních změn přítomných u dialyzovaných pacientů. Důvodem pro omezení doporučení jen na dialyzované pacienty je, že informace týkající se vývoje kardiovaskulárních onemocnění u pacientů s chronickou renální insuficiencí jsou ještě omezenější než u dialyzovaných pacientů.*

*Rozpaky vyplývající z nedostatku důkazů jsou také vidět ze zařazení třetí části Doporučení, která žádná klinická doporučení neobsahuje a spíše ukazuje, které diagnostické a terapeutické problémy by měly být studovány.*

*Největším přínosem publikovaných doporučení jsou tak – dle mého názoru – doporučení týkající se echokardiografického a zátěžového vyšetřování u dialyzovaných pacientů. Pravidelné kardiologické vyšetřování dialyzovaných pacientů by mohlo významně zvýšit dostupnost navazující kardiologické léčby dialyzovaným pacientům. Sledování větších kohort pravidelně*

echokardiograficky (a event. i zátěžově) vyšetřovaných pacientů s chronickou renální insuficiencí a chronickým selháním ledvin by mohlo také přinést další informace o patogenezi kardiovaskulárních komplikací a efektivnosti terapeutických intervencí u této populace.

#### 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.

Harnett, JD, Foley RN, Kent GM, et al. Congestive heart failure in dialysis patients: prevalence, incidence, prognosis and risk factors. *Kidney Int* 1995;47:884–890.

Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ. Comparative survival of dialysis patients in the United States after coronary angioplasty, coronary artery stenting, and coronary artery bypass surgery and impact of diabetes. *Circulation* 2002;106:2207–2211.

Samak MJ, Levey AS. Epidemiology of cardiac diseases in dialysis patients: uremia-related risk factors. *Semin Dialysis* 1999;12:69–76.

## Léčba pokročilého karcinomu ledvin

Atkins MB. *Management of advanced renal cancer. Kidney Int* 2005;67:2069–2082.

Do rubriky *Nephrology Forum* bylo v květnovém čísle *Kidney Int* zařazeno téma Léčba pokročilého karcinomu ledvin, prezentované a komentované hlavním diskutujícím M. B. Atkinsem z Harvard Medical School, USA. V úvodu byla předložena *kasuistika*. Osmapadesátiletý muž, ex-kuřák, byl předán do péče onkologického pracoviště pro nově zjištěné tumorózní útvary na plicích a ledvinách. Iniciálním příznakem byl pokles libida. Pátrání po příčině vedlo ke zjištění nově vzniklé varikokély a následně byly prokázány tumory v obou ledvinách (o průměru 8 cm vpravo a 2,5 cm vlevo) a četné noduly v plicích. Dále byla prokázána trombóza renální žíly tumorem. Léčba byla zahájena provedením (cytoredukční) pravostranné nefrektomie, následované podáním vysokodávkovaného interleukinu 2 (IL-2) v dávce 600 000 j./kg po 8 hodinách ve dnech 1 až 5 a 15 až 19. Nežádoucí účinky byly četné – přechodná hypotenze, úbytek na váze, renální insuficience atd. Po léčbě přetrvávala přítomnost tumorózní masy v levé ledvině a jednoho reziduálního nodulu v plicích (průměr 7 mm). Po šesti měsících od zahájení léčby byla provedena videothorakoskopie s průkazem karcinomu ledvin v plicním resektu. Tumor v levé ledvině byl léčen radiofrekvenční ablací. Po dalších dvou měsících byly dle CT prokazatelné nové mnohočetné plicní noduly. V rámci záchranné léčby byl pacient zařazen do studie se sorafenibem (BAY 43-9006), inhibítorem raf kinázy. Po třech měsících léčby byla sice pozorována 25% regrese tumoru, avšak po dalších třech měsících byla zjištěna progresse s postižením kostí. Aktivní léčba byla ukončena.

V *diskusi* nad uvedenou kasuistikou bylo zdůrazněno, že uvedený případ je v mnohém typický jak pro epidemiologii a klinický průběh, tak i pro možnosti léčby pokročilého karcinomu ledvin.

Rekapitulace základních údajů o pokročilém karcinomu ledvin:

- Maligní nádory ledvin představují zhruba 3 % všech nově diagnostikovaných karcinomů a úmrtí v USA za rok. V roce 2004 se předpokládalo 32 000 případů a 12 000 úmrtí (Jemal et al., 2002).
  - Karcinom ledvin je častější u mužů, průměrný věk v době diagnózy je kolem 60 let. Rizikovým faktorem je kouření (zvýšení rizika vzniku 1,2 až 2,3násobně).
  - Klasifikace karcinomu ledvin (1997) odlišuje různé podtypy karcinomů na podkladě morfologie, genetických rysů a zárodečných buněk. Konvenční karcinom ledvin ze světlých buněk je nejčastější (65–75 % všech renálních epiteliálních nádorů) a je odvozen z tubulárních buněk proximálního stočeného kanálku. Většina případů jsou sporadické, jednostranné, unifokální. Cytoplazma je světlá či granulární eosinofilní. Podstatná část případů vykazuje růstovou charakteristiku solidního či alveolárního typu. K dalším typům (s klesající četností) patří karcinom chromofilní (dříve označovaný jako papilární), který je častěji bilaterální a multifokální, karcinom chromofobní, karcinom onkocytární a karcinom vycházející ze sběrného kanálku, který je sice vzácný (1 %), avšak vyznačuje se vysokým stupněm agresivity.
  - Některé podtypy karcinomu ledvin se vyznačují specifickými genetickými abnormalitami a genovou expresí; především se jedná o karcinom v rámci Von Hippel Lindauovy choroby (VHL).
- V další části diskuse byly zmíněny podstatné rysy *klinického obrazu* – od asymptomatického průběhu až po komplikace podmíněné přítomností metastáz. V současnosti má v době stanovení diagnózy 60–70 % osob lokalizované onemocnění, 10–15 % karcinom s regionálním rozšířením a 20–25 % karcinom ledvin se vzdálenými metastázami. Nejčastějšími příznaky jsou bolest, hematurie a hmatný nádor. Další příznaky, jako např. varikokéla, mohou vzniknout následkem šíření tumorového trombu v různých cévních strukturách. Samostatnou kapitolou jsou klinické příznaky vyvolané metastázami a paraneoplastické příznaky.



Léčba rozvinutého karcinomu ledvin zahrnuje především cytoredukční nefrektomii a cytokinovou imunoterapii. V poslední době bylo opakovaně potvrzeno, že odstranění nádorové masy nefrektomií

u karcinomu ve stadiu metastáz (*cytoredukční léčba*) zvyšuje účinnost imunoterapie (Flanigan et al., 2001). *Imunoterapie* je léčbou první linie, přičemž nejlépe doložena studii je léčba interferonem- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) a IL-2. Mechanismus účinku spočívá patrně v přímém (nekrotizujícím) působení na buňky nádoru a v anti-angiogenním působení. Podáním IFN- $\alpha$  v denní dávce 5–10 MIU lze – s odstupem několika měsíců – u 10–15 % pacientů docílit odpovědi, která bývá částečná a krátkodobá (6–7 měsíců). Nežádoucí účinky (febrilie, zimnice apod.) se obvykle během léčby zmírňují. Většího účinku, za cenu zvýšené toxicity a vyšších finančních nákladů, lze dosáhnout podáním IL-2, zvláště vysokodávkovaného. Tato léčba spočívá v podání 600 000 až 720 000 j./kg rekombinantního IL-2 formou infuze podané během 15 minut, a to třikrát denně za pobytu v nemocnici. Jednotlivé kúry trvající pět dní jsou podány několikrát za sebou, vždy oddělené několika-denní pauzou. Z 255 pacientů zařazených do studie v roce 1992 bylo dosaženo objektivní odpovědi u 15 % nemocných, s mediánem odpovědi 54 měsíců u responderů. Medián přežívání u 255 nemocných byl 16 měsíců (Mc Dermott, 2004). Podáváním nízkodávkovaného IL-2 či kombinací nízkodávkovaného IL-2 + IFN- $\alpha$  se nepodařilo dosáhnout srovnatelné léčebné odpovědi. Mezi nově testované možnosti léčby patří především:

1. Blokáda angiogeneze vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF). Uplatňují se jednak protilátky proti VEGF – bevacizumab (Yang, 2003), jednak nízkomolekulární blokátory receptorů proti VEGF (George, 2003).
2. Inhibice B-raf. Raf kináza je důležitý mediátor systému Ras/Raf/MEK, uplatňujícího se v patogenezi některých nádorů. Podáním inhibitoru Raf – sorafenibu – se podařilo v rámci klinických testů fáze II dosáhnout určitého stupně regrese tumoru u 40 % pacientů (Ratain, 2004).
3. Popř. inhibice mTOR kinázy. Předpokládá se, že inhibicí biochemické kaskády mTOR lze docílit blokády růstu tumoru na několika úrovních. Částečných slibných výsledků bylo dosaženo podáním analogu rapamycinu označeného CCI-779.

## KOMENTÁŘ

**Prof. MUDr. Miroslav Merta, CSc.**

*Pokročilý karcinom ledvin zůstává trvale jednou z obávaných diagnóz, s nimiž se nefrolog setkává, přičemž obava spočívá především v často značně nespokojivých výsledcích léčby rozvinutého karcinomu ledvin. Z tohoto hlediska je komentovaný článek velmi aktuální, neboť přináší nejnovější informace o možnostech léčby.*

*Kromě samotné problematiky léčby si však zaslouží pozornost ještě některá další témata týkající se karcinomu ledvin. Jedním z nich jsou rizikové faktory pro vznik karcinomu. Z hlediska rizikových faktorů je*

*možno kromě kouření uvést v menší míře také obezitu (a hypertenzi). Co je však pro nefrology podstatně zajímavější, je vztah karcinomu ledvin k cystické chorobě ledvin získané v urémii (ACKD, z angl. acquired cystic kidney disease). V terénu ACKD, která se vyvíjí u většiny nemocných s chronickým selháním ledvin, dosahuje riziko vzniku karcinomu ledvin (obvykle papilárního typu) 5 až 30 %, z toho až 15 % s metastázami. To je poměrně zřetelný rozdíl proti populaci nemocných s chronickým selháním ledvin bez ACKD a také proti nemocným s polycystickou chorobou ledvin autosomálně dominantního typu (PCHLAD), u nichž nejsou k dispozici přesvědčivé údaje o zvýšeném výskytu. Rozdíl v míře rizika vzniku karcinomu ledvin mezi oběma cystickými chorobami má patrně klíč v odlišném mechanismu tvorby cyst a patogenezi obou nosologických jednotek.*

*Dalším zajímavým a klinicky důležitým tématem (navazujícím na problematiku rizikového terénu pro vznik karcinomu ledvin) je vztah karcinomu k dědičným syndromům. Kromě již zmiňovaného karcinomu ledvin v rámci VHL byl popsán i podstatně vzácnější hereditární papilární karcinom (HPRC), a recentně byly popsány další dva familiální syndromy s výskytem karcinomu ledvin – syndrom Birt-Hogg-Dubé a syndrom fumarát hydratázy. Z širšího hlediska je možno k těmto nádorům přiřadit i karcinom ledvin v rámci tuberózní sklerózy (Henske, 2004). Nové poznatky z patogeneze karcinomu ledvin v rámci VHL jsou důležité pro pochopení mechanismu jeho vzniku obecně. VHL je vzácné dědičné onemocnění s autosomálně dominantním typem přenosu, které má multiorganový charakter postižení (vznik cerebelárních hemangioblastomů, angiomů v sítnici, feochromocytomů a cyst/nádorů v ledvinách). Přibližně u poloviny nemocných s VHL se vyvíjejí karcinomy ledvin, které jsou výlučně ze světlých buněk, často multicentrické a oboustranné. U všech nemocných s VHL lze nalézt zárodečné mutace v genu VHL; v případě přítomnosti karcinomu ledvin u těchto nemocných lze prokázat ztrátu heterozygocie (LOH) v důsledku delece divokého typu alely v lokusu VHL. Důležité je, že i u většiny osob se sporadicky vzniklým karcinomem ledvin (tedy u osob, které netrpí VHL) lze pozorovat tuto ztrátu heterozygocie v lokusu VHL, avšak za současné inaktivace zbylé alely. Je tedy nepochybné, že gen VHL se uplatňuje v patogenezi karcinomu ledvin dědičného i sporadického. Samotný gen VHL kóduje tumor-supresorový protein, který tvoří komplex, navazující se za přítomnosti kyslíku na hypoxii navozovatelný faktor (HIF) a následně způsobuje jeho destrukci. Při podmínkách hypoxie dochází k akumulaci HIF; HIF stimuluje tvorbu různých proteinů, jako jsou VEGF, transformující růstový faktor  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1), destičkový růstový faktor  $\beta$  (PDGF- $\beta$ ), erythropoetin aj. Je-li protein VHL (produkt) nepřítomen, např. v důsledku mutačních změn v genu VHL, spouští se kaskáda dějů uvolněných působením HIF s konečným důsledkem*

nadměrné exprese výše uvedených proteinů se všemi klinickými projevy. Valná část nově testovaných molekulárních léčebných prostředků (např. již zmiňovaný bevacizumab) jsou cíleny právě na tyto signální sekvence spouštěné působením HIF.

Oblast léčebných taktik používaných při rozvinutém karcinomu ledvin je v článku rozebrána do značných podrobností, současně je zdůrazněna i ta okolnost, že některé léčebné postupy (podání vysokodávkovaného IL-2) jsou limitovány kromě jiného i náročným způsobem podání, dostupností a/nebo cenou. To je také jistě jedním z hlavních důvodů, proč navzdory nevelké účinnosti v monoterapii IFN- $\alpha$  je i nadále IFN- $\alpha$  věnována velká pozornost (výhodný bezpečnostní profil, mnohočetné mechanismy působení a možnost ambulantního podávání).

Predikce úspěchu při nasazení léčby IL-2 je dnes předmětem diskuse, přičemž důležité jsou především celkový stav nemocného, počet postižených orgánů, přítomnost/absence kostního postižení, preventivní (cytoredukční) léčba, intenzita léčby přidružené trombocytopenie, předchozí léčba IFN a další. Jedním z nadějných faktorů, u kterých se předpokládá, že mohou predikovat úspěšnost léčby IL-2, je CAIX (carbonic anhydrase IX), jejíž exprese v tumorech je ovlivněna HIF-1 $\alpha$  transkripčním komplexem.

Aby bylo možno zhodnotit pokroky dosažené v oblasti léčby karcinomu ledvin, je třeba se alespoň stručně zmínit o léčbě ne-metastazujícího karcinomu. U menších nádorů je dnes snaha o provedení parciální resekce ledvin, u větších je nutná nefrektomie. Dlouhodobé přežití se dnes pohybuje nad 90 %, asi u 10 % dochází k recidivě tumoru. Prognóza je závislá na stadiu, ve kterém je onemocnění diagnostikováno.

Závěrem je možno soublasit se slovy M. B. Atkinse, že ačkoli řada nových léků a klinických studií vztahujících se k (metastazujícímu) karcinomu ledvin vzbuzuje nadějná očekávání, zůstává řada otázek nezodpovězena a dlouhodobé dosažení remise bylo možno prokázat pouze u velmi malého počtu nemocných.

#### Literatura

- Jemal A, Thomas A, Murray T, et al. Cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2002;52:23–47.
- Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med* 2001;345:1655–1659.
- McDermott DF, Atkins MB. Application of IL-2 and other cytokines in renal cancer. *Expert Opin Biol Ther* 2004;4:455–468.
- Yang JC, Haworth L, Sherry RM, et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med* 2003;349:427–434.
- George D, Michaelson D, Oh W, et al. Phase I study of PTK787/ZK 222584 in metastatic renal cell carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:385.
- Henske EP. The genetic basis of kidney cancer: why is tuberous sclerosis complex often overlooked? *Curr Mol Med* 2004;4:825–831.
- Ratain MJ, Flaherty KT, Stadler WM, et al. Preliminary antitumor activity of BAY 43-9006 in metastatic renal cell carcinoma and other advanced refractory solid tumors in a phase II randomized discontinuation trial (RDT). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;23:381.

## Imunosupresivní léčba u glomerulonefritid

Javaid B, Quigg RJ. Treatment of glomerulonephritis: will we ever have options other than steroids and cytotoxics? *Kidney Int* 2005;67:1692–1703.

Autoři Javaid B a Quigg RJ uveřejnili v květnovém čísle *Kidney Int* analýzu současného stavu imunosupresivní léčby u glomerulonefritid (GN). Pojmeme glomerulonefritida byla označena skupina onemocnění vystupujících buď jako primární choroby, či jako sekundární projevy systémových chorob, které spojuje přítomnost zánětlivého procesu v glomerulu. Klinický průběh jednotlivých případů GN lze předvídat velmi obtížně, což činí otázku léčby velmi problematickou.



*Historický úvod:* Thomas Addis v knize *Glomerular Nephritis* v roce 1949 podal návrh léčebných opatření u glomerulárních chorob, přičemž zdůraznil význam „klidového režimu“ a restrikce bílkovin. Úspěšné použití kortikosteroidů (KS) u nemocných s GN popsali poprvé Luetscher a spol. v roce 1950. Po zavedení renální biopsie jako standardní vyšetřovací metody se ukázalo, že u dětí s jinak histologicky normálním vzhledem glomerulů bývá znamenitá odpověď na léčbu kortikosteroidy. U řady dalších nemocných s glomerulonefritidou však byla odpověď na léčbu kortikosteroidy nedostatečná. To byl důvod, proč byla před zhruba čtyřmi desetiletími zahájena éra testování a ověření účinnosti dalších IS či cytostatických látek (6-mercaptopurin, azathioprin, chlorambucil či cyklofosamid). Od té doby došlo k pokroku ve třech hlavních oblastech: 1) Byly provedeny kontrolované studie, které ověřily účinnost IS léčby a umožnily stanovit maximální míru účinku s minimem rizika; 2) Byly testovány možnosti léčby novými IS látkami, jako jsou cyklosporin (Cy), tacrolimus a mykofenolát mofetil (MMF), které lze považovat za látky selektivně imunosupresivní s nízkou toxicitou, a byla prokázána jejich účinnost u některých GN (např. lupoidní nefritidy – LN) (Kuiper-Geertsma, 2003); 3) Standardní současné léčebné praxe se stala opatření podpůrné léčby (především striktní kontrola krevního tlaku). Mezi další metody léčby, které byly studovány, patří především užití plazmaferéz, intravenózních imunoglobulinů a transplantace kmenových buněk. Obecně lze shrnout, že až na malé výjimky (léčba plasmaferézami u Goodpasturova syndromu) se nezdá být jejich účinek natolik mimořádný, aby ospravedlnil jejich běžné užití.

*Cíle budoucí léčby:* Obecně platným mechanismem imunitního poškození glomerulu je antigen-specifická odpověď, následovaná efektorovou zánětlivou fází. Z tohoto mechanismu lze také odvodnit užití nespecifické IS a také řídit úvahy o terapii zaměřené na jednotlivá stadia imunitní odpovědi. Antigen vyvolávající odpověď v rámci GN může být odvozen z organismu hostitele (jako např. DNA u LN či kolagen typu IV u Goodpasturova syndromu), nebo může být exogenní, jako např. infekční agens (streptokoky apod.). V řadě případů je však antigen neznámý (membrano-proliferativní GN, IgA nefropatie), či je úloha antigen-protilátkového systému kontroverzní (ANCA-asociovaná vaskulitida). Nehledě na antigenní složku, vyžaduje imunitní odpověď koordinaci mezi antigen-prezentujícími buňkami a lymfocyty. Různit se mohou způsoby transportu antigenní složky do glomerulu. V další fázi se pak mohou v různé míře projevovat buněčné a protilátkové systémy, coby součást efektorové zánětlivé reakce. Navíc je třeba vzít v úvahu, že nejen že v rámci imunitní reakce může dojít k infiltraci cizorodých buněk do glomerulu, ale mohou se jí účastnit vlastní glomerulární buňky. Konečnou fází GN představuje vývoj fibrotických a sklerotických změn.

Léky uplatňující se v jednotlivých fázích imunitní/zánětlivé reakce GN jsou uvedeny dále.

*Porucha imunitní odpovědi:* Ve snaze dosáhnout úpravy narušené imunitní odpovědi *supresí B lymfocytů* (resp. CD20 antigenu v B lymfocytech) byl s částečným úspěchem podáván preparát rituximab šesti nemocným s lupoidní GN, refrakterních na konvenční IS léčbu (Leandro, 2002). S cílem snížit tvorbu protilátek proti dvojšroubovici DNA u lupoidní nefritidy byla recentně, s povzbudivými výsledky, testována látka LJP 394 (abetimus sodium), která se skládá z molekul dsDNA s navázaným farmakologicky inertním konjugátem (Alarcon-Segovia, 2003); použití látky s obdobnými vlastnostmi je zvažováno i u dalších onemocnění, u nichž je antigenní složka zvláště výrazná (Goodpasturov syndrom). V oblasti *kostimulačních reakcí* jsou hlavní taktiky zaměřeny buď na inhibici CD154 monoklonálními protilátkami, či na využití rekombinantní látky CTLA4 s cílem zamezit interakci CD28 s CD a CD86. Výsledky s látkou označenou IDEC-131 u LN byly provázeny vyšším výskytem tromboembolických příhod. Smyslem tvorby *anti-idiotypových protilátek* je zamezení vazby patogenických protilátek na antigen; v malých klinických studiích byl testován anti-idiotypový účinek vakcinace nemocných se systémovým lupusem myši monoklonální protilátkou 3E10. Jiný metodický přístup cílený na *snížení patogenního účinku imunokomplexu* představuje degradace dsDNA působením dsDNAázy – klinické výsledky nebyly však příliš povzbudivé. *Aktivace komplementu* je prokazatelná u většiny GN (s výjimkou tzv. pauci-imunních GN). V USA byl recentně testován v klinické studii fáze II účinek mono-

klonální protilátky proti C5 složce komplementu (eculizumab) u 122 nemocných s membranózní GN, bohužel bez většího efektu. V případě vzniku zánětlivé reakce v glomerulu, dochází k její potenciaci řadou *cytokinů*. Jedním z cytokinů, které mají v experimentálních pracích zřetelný stimulační účinek na proliferaci buněk a tvorbu matrice, je *PDGF* (destičkový růstový faktor); jeho inhibici by bylo možno zvažovat v rámci léčby některých typů GN také u lidí (např. u IgA nefropatie). Taktiky na ovlivnění *faktoru nekrotizujícího tumoru  $\alpha$*  (TNF $\alpha$ ), který je patrně jedním z klíčových cytokinů při rozvoji zánětlivé reakce u řady GN, spočívají v podání protilátek proti TNF $\alpha$  (infiximab) či rekombinantního receptoru pro TNF $\alpha$  (etanercept). Zatímco výsledky dvou menších nekontrolovaných studií s podáním infiximabu u Wegenerovy granulomatózy naznačovaly účinnost blokády TNF $\alpha$ , nebyl tento efekt potvrzen větší kontrolovanou studií s podáním etanerceptu (WGET, 2005). Zkušenosti s dalšími cytokiny, jako např. *IL-10*, či s některými dalšími látkami, *regulujícími funkci cytokinů* (např. bindarit), jsou v humánních studiích velmi limitované. Také účinek látek zaměřených na *inhibici adhezních molekul, na blokádu celulární proliferace* (jejichž roli lze předpokládat u řady GN) či na zbrždění *procesů fibrotizace či sklerotizace* nebyl doposud předmětem výzkumu na „renálních“ pacientech, anebo jejich výzkum nepřesáhl rámec experimentálních studií.

## KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Miroslav Merta, CSc.

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

*Článek podává přehled o vývoji léčebných taktik u glomerulonefritid, které se postupem doby měnily, souběžně s tím se rozvíjely naše poznatky o patogenezi GN. Zkušenosti s nespecifickou imunomodulační léčbou jsou uvedeny v poměrně obecné rovině, zatímco podrobněji jsou rozebírány teoretické předpoklady, na kterých stojí zavedení některých léčebných taktik v budoucnosti i konkrétní klinické zkušenosti. Současná dosti intenzivní snaha o zavedení nových imunopresiv (IS) je motivována především dvěma důvody (které se často prolínají): získání nových IS látek, kterými by bylo možno léčit ty nemocné, u nichž nelze docílit dostatečné odpovědi dosud používanými imunopresivy, nebo včasná nábrada dnes používaných IS látek, které jsou sice dostatečně účinné, avšak jejichž užití je spojeno se závažnými/nepříjemnými nežádoucími účinky.*

*Z hlediska vývoje nových IS léčebných látek je přitom třeba upozornit na dvě skutečnosti:*

- *Převážná část našich představ o jejich působení je odvozena z experimentálních studií na zvířatech. Ačkoli je třeba vzít v úvahu určitá omezení těchto modelů, považují se dnes tyto experimentální přístupy, tak jak*

je bylo možno v dávnější i nedávné minulosti ověřit u řady IS látek (cyklofosfamid, azathioprin, MMF) za velmi příznosné.

- Většina klinických aplikací nových IS se týká především SLE či ANCA-asociované vaskulitidy, takže paušální zobecnění výsledků léčby na další GN není vhodné.

Na okraj úvah o možnostech či zkušenostech s nescifickou IS léčbou je třeba zdůraznit, že značná pozornost je věnována především následujícím látkám: rapamycin, 15-deoxyspergualin, leflunomid/FK 778 a FTY 720 (Schmitt, 2005).

Imunosupresivní účinek gusperimu (15-deoxyspergualin, NKT-01) byl odbalen při testování antibiotika spergualinu, jehož je syntetickým analogem. NKT-01 je látka blokující jak buněčnou, tak protilátkovou odpověď, která je zprostředkována vazbou na HSP 70 (heat shock protein). Původně byl vyvinut jako cytostatikum, hlavní uplatnění ale našel v transplantologii při léčbě KS-rezistentních rejekcí. Hotta a spol. (1999) podávali NKT-01 u různých typů proliferativních glomerulonefritid (IgA nefropatie, membranoproliferativní GN a RPGN) po dobu čtyř týdnů v dávce 0,25–0,5 mg/kg/den. Po aplikaci NKT-01 došlo k výraznému snížení buněk CD16+ v cirkulaci a současně k redukci infiltrace ledvin makrofágy, což může mít pravděpodobně vliv na zmírnění proliferace u těchto typů postižení ledvin. Pozitivní efekt NKT-01 u proliferativních ANCA-asociovaných vaskulitid potvrzuje i práce Bircka (Birck, 2003). Sedmdesát procent nemocných s Wegenerovou granulomatózou, kteří byli rezistentní či měli kontraindikaci pro standardní terapii cyklofosfamidem, odpovědělo kompletní (30%) či parciální (40%) remisi na terapii NKT-01 při minimálních nežádoucích účincích. Potvrzení těchto výsledků se očekává i od evropské studie probíhající v současné době u 42 nemocných.

Opomenout ale nelze ani výše zmíněnou biologickou terapii, kde zejména prospektivní studie Bootha a spol. (2004) ukázala slibné výsledky léčby infliximabem u ANCA-asociovaných vaskulitid již v indukční fázi onemocnění (komentováno v PN 2004;2/č. 3). Kasuistická sdělení již informují i o pozitivních výsledcích léčby rituximabem (anti-CD20 protilátka) jak u lupusové nefritidy, tak u nemocných s Wegenerovou granulomatózou.

V souladu se závěrečnou úvahou autorů komentovaného článku lze souhlasit s tím, že kortikosteroidy a cytotoxické látky budou patrně v nejbližších letech nadále plnit svou klíčovou úlohu účinných a klinickou praxí prověřených IS látek v léčbě GN. Stejně tak je nesporné, že svá místa vedle „tradičních“ látek (typu cyklofosfamidu) postupně ve větší míře zaujmou další zástupci ze skupiny nescifických (či selektivně supresivních) imunomodulačních látek, anebo se prosadí látky nové, působící na různé etáže vývoje GN.

## Literatura

Alarcon-Segovia D, Tumlin JA, Furie RA, et al. IJP 394 for the prevention of renal flare in patients with systemic lupus erythematosus. Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2003;48:442-454.

Birck R, Warnatz K, Lorenz HM, Choi M, et al. 15-deoxyspergualin in patients with refractory ANCA-associated systemic vasculitis: a six-month open-label trial to evaluate safety and efficacy. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:440-447.

Booth A, Harper L, Hannad T, et al. Prospective study of TNF- $\alpha$  blockade with infliximab in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:717-721.

Hotta O, Furuta T, Chiba S, Yusa N, Taguma Y. Immunosuppressive effect of deoxyspergualin in proliferative glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 1999;34:894-901.

Kuiper-Geertsma DG, Derksen RH. Newer drugs for the treatment of lupus nephritis. *Drugs* 2003;63:167-180.

Leandro MJ, Edwards JC, Cambridge G, et al. An open study of B lymphocyte depletion in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2002;46:2673-2677.

Schmitt WH, Birck R, Heinzel PA, et al. Prolonged treatment of refractory Wegener's granulomatosis with 15-deoxyspergualin: an open study in seven patients. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1083-92.

Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET) Research Group. Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med* 2005;352:351-361.

## Jak léčit nově vzniklý diabetes mellitus po orgánových transplantacích?

Wilkinson A, Davidson J, Dotta F, Home FD, Keown P, Kiberd B, Jadine A, Levitt N, Marchetti P, Markell M, Naicker S, O'Connell P, Schnitzler M, Standl E, Torregosa J-V, Ucbida K, Valantine H, Villamif F, Vincenti F, Wissing M. Guidelines for the treatment and management of new-onset diabetes after transplantation. *Clin Transplant* 2005;19:291-298.

Nemocní po orgánových transplantacích jsou vystaveni velkému množství nežádoucích účinků imunosupresivní léčby. Jejich kumulace (hypertenze, hyperlipidémie, obezita, nefrotoxicita) pak ústí ve značně zvýšené kardiovaskulární riziko těchto nemocných. Mezi nejzávažnější z nich patří diabetes mellitus vzniklý u nemocných, u nichž se před transplantací tato metabolická choroba nemanifestovala (nově vzniklý neboli potransplantační diabetes mellitus).

Prevalence potransplantačního diabetu je uváděna ve velmi širokém rozmezí, protože autoři různých prací používali nejednotnou definici této choroby. Autoři tohoto sdělení doporučují používat definici, kterou přijala Světová zdravotnická organizace. Podle ní by měl být potransplantační diabetes diagnostikován u nemocných s glykemií nalačno  $\geq 7$  mmol/l. Glykémie nalačno v rozmezí 6,1–6,9 mmol/l svědčí pro porušenou glukózovou toleranci. Při glukózovém tolerančním testu hodnoty glykémie 7,8–11,1 mmol/l vyšetřené dvě hodiny po glukózové zátěži svědčí rovněž pro porušenou glukózovou toleranci.

V časném potransplantačním období by měla být glykémie nalačno vyšetřena u každého nemocného nejméně jedenkrát týdně. U nemocných s glykemií

v rozmezí 6,1–6,9 mmol/l se doporučuje provést glukózový toleranční test. Další kontroly glykémie nalačno se mají provádět ve třetím, šestém a ve dvanáctém měsíci po transplantaci a pak jedenkrát ročně. Vyšetření glykovaného hemoglobinu ( $HbA_{1c}$ ) není přínosné v prvních třech měsících po transplantaci. Později se provádí současně s vyšetřením glykémie nalačno. U nemocných, u nichž byl diagnostikován nově vzniklý diabetes mellitus, by měla být zvážena úprava imunosupresivní léčby. Největší diabetogenní účinek mají kortikosteroidy, proto se má vždy zvážit jejich vysazení. I když existuje několik studií dokládajících, že vysazení steroidů je bezpečné, není v tomto ohledu jasný konsensus. Každé vysazení steroidů musí být posuzováno v kontextu s rizikem vzniku akutní rejekce. Podávání kalcineurinových inhibitorů (CNI) je rovněž spojeno se zvýšeným rizikem vzniku potransplantačního diabetu. Zdá se, že tacrolimus je více diabetogenní než cyklosporin A. Výsledky některých prací naznačují, alespoň u nemocných po transplantaci ledviny nebo jater, že změna imunosupresivní léčby z tacrolimu na cyklosporin A může vést ke zlepšení regulace glukózového metabolismu. V případech, kdy ani toto opatření nevyústí k jeho úpravě, lze zvážit jejich úplné vysazení s tím, že imunosuprese se omezí na podávání mykofenolát mofetilu a/nebo inhibitorů TOR. Nutno však poznamenat, že vysazení CNI může vést ke zvýšenému riziku rejekce. U nemocných s již diagnostikovaným diabetem je základním opatřením kontrola glykémie samotnými pacienty (četnost je velmi individuální). Koncentrace  $HbA_{1c}$  by měla být kontrolována jednou za tři měsíce s tím, že hodnoty 6,5 % a vyšší by měly vést k terapeutické intervenci. Výsledky tohoto testu musejí být posuzovány opatrně u anemických nemocných a u nemocných se sníženou funkcí ledvin. Dalším opatřením je kontrola lipidového metabolismu. Podle Americké diabetologické společnosti (ADA) by měly být koncentrace lipidů kontrolovány alespoň jedenkrát ročně. Všichni nemocní s potransplantačním diabetem by měli být ročně vyšetřeni s cílem odhalit komplikace diabetu (včetně očního vyšetření a vyšetření dolních končetin).

Nemocní s akutní hyperglykemií (> 20 mmol/l) musejí být hospitalizováni a léčeni intenzivně inzulinem. Příjemci štěpů s „chronickou hyperglykemií“ by měli být léčeni jako diabetici 2. typu podle doporučení ADA. Léčba spočívá ve farmakologických i nefarmakologic-

kých postupech – především v monoterapii perorálními antidiabetiky (PAD), jejich kombinaci nebo kombinaci PAD a inzulinu. Nutno však poznamenat, že o léčbě PAD u nemocných po orgánových transplantacích existuje jenom málo publikovaných zpráv. Doposud nebyly publikovány žádné kontrolované studie kombinované léčby PAD u těchto subpopulací diabetiků. Proto nelze uvést žádné doporučení založené na důkazech. Život ohrožující laktátová acidóza je známa u léčby biguanidy, metforminem, zvláště u nemocných se selháním ledvin, sepsí nebo kardiovaskulárními chorobami.

Všichni nemocní s nově vzniklým DM by měli být agresivně léčeni hypolipidemiky. Současné podávání CNI a většiny statinů vede k různým interakcím. Fibráty jsou indikovány hlavně u nemocných s hypertriglyceridemií > 6,8 mmol/l. Všechny látky této skupiny, kromě gemfibrozilu, jsou potenciálně nefrotoxické. V případech, kdy nebylo dosaženo cílových koncentrací LDL cholesterolu nebo triglyceridů, lze použít kombinovanou léčbu statiny s fibráty. Při této kombinaci musejí být nemocní velmi pečlivě sledováni, aby se včas odhalila potenciální interakce. Hypertenze je dalším rizikovým faktorem kardiovaskulárních chorob zvláště u diabetiků. Krevní tlak by měl být udržován v hodnotách nejvýše 130/80 mm Hg. Nejlépe je zahájit léčbu hypertenze inhibitory ACE. Zvláštní pozornost by měla být věnována této léčbě v prvních šesti měsících, kdy jsou nemocní vystaveni vyšším koncentracím kalcineurinových inhibitorů nebo je zvýšené riziko stenózy renální arterie.

#### KOMENTÁŘ MUDr. Štefan Vítko, CSc.

*Přestože je diabetes mellitus již mnoho let velmi známou komplikací transplantací solidních orgánů, až v poslední době byla pochopena jeho velmi velká závažnost. V několika recentních studiích byly identifikovány rizikové faktory, které u vnímavých nemocných vedou ke vzniku diabetu po transplantaci. Velmi významné místo mezi nimi patří zejména imunosupresivním lékům. Doposud chyběla doporučení pro sledování a léčbu diabetu u transplantovaných pacientů. V roce 2003 byla publikována mezinárodní doporučení pro transplantaci ledviny, protože většina studií byla provedena u této populace. Tato práce rozšiřuje doporučení i na ostatní transplantabilní orgány.*