

# POSTGRADUÁLNÍ NEFROLOGIE

VÝBĚR ZE SVĚTOVÉ LITERATURY S KLINICKÝMI KOMENTÁŘI

Ročník 2 Číslo 2

Duben 2004

**Řídí redakční rada:**

**Předseda:**

**MUDr. Štefan Vítko, CSc.,**  
Transplantcentrum IKEM, Praha

**Členové:**

**Prof. MUDr. Sylvie Sulková, DrSc.,**  
I. interní klinika 3. LF UK  
a Interní oddělení VFN Strahov, 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 Víklík, 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 © 2004  
Medical Tribune CZ, s. r. o.

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

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

**OBSAH**

- **50. výročí objevu imunologické tolerance ..... 3**
- **Práva pacientů na dialýze – jak je formulovat a jak je zajistit ..... 4**
- **Teorie a praxe terapie antihypertenzivy  
u dialyzovaných pacientů ..... 5**
- **Můžeme kyselina listová snížit výskyt kardiovaskulárních  
příhod u pacientů s chronickým selháním ledvin? ..... 8**
- **Jaká je optimální udržovací léčba u pacientů  
s lupusovou nefritidou? ..... 9**
- **Postižení ledvin při Fabryho onemocnění  
a náhradní enzymatická léčba ..... 11**
- **Účinnost léčby kortikosteroidy při IgA nefropatii ..... 14**



Vydávají:  
Česká nefrologická společnost a Česká transplantační společnost



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



## 50. výročí objevu imunologické tolerance

Morris PJ, Monaco AP. Tolerance comes of age. Editorial comment. *Transplantation* 2003; 76:1407–1409.

Billingham RE, Brent L, Medawar PBF. 'Actively acquired tolerance' of foreign cells. *Transplantation* 2003; 76:1409–1412.

Hasek M. Vegetative hybridization of animals by joint blood circulation during embryonal development. *Transplantation* 2003; 76:1412–1421.

Fabre JW. The 50th anniversary of tolerance. *Transplantation* 2003; 76:1421–1423.

Brent L. Commentary on the „birth“ of immunologic tolerance half a century ago. *Transplantation* 2003; 76:1423–1424.

McLaren A. International rapprochement, 50 years ago. *Transplantation* 2003; 76:1425.

Ivanyi J. Comments from the translator of Hasek's article. *Transplantation* 2003; 76:1425.

V posledním listopadovém čísle časopisu *Transplantation* v roce 2003 vyšla série článků a komentářů věnovaná 50. výročí objevu imunologické tolerance. V úvodníku editoři *Transplantation* popisují význam původních objevů skupin kolem Owena, Medawara, Burneta a Haška z počátku padesátých let. V roce 1960 obdrželi Burnet a Medawar za příspěvek k objevu imunologické tolerance Nobelovu cenu za fyziologii a medicínu. Právě klíčová práce Medawarovy skupiny byla otištěna v loňském listopadovém čísle *Transplantation* v tom znění, v jakém byla publikována v roce 1953 v *Nature*. Práce Bellinghama, Brenta a Medawara vycházela původně z překvapivých pozorování publikovaných Owenem v roce 1945 o častém výskytu hematologických chimér u dvojčat skotu. Při pokusech na skotu, myších a kuřatech bylo zjištěno, že tato zvířata nereagují v dospělosti k cizím antigenům v případech, kdy byly vystaveny přítomnosti těchto antigenů v průběhu vývoje plodu. Navíc zjistili, že nereagují nejen k buněčné suspenzi geneticky cizího organismu, která byla injikována do cévního systému plodu, ale že v dospělosti nereagují ani na kožní štěp odebraný z organismu o stejném genetickém pozadí, jako bylo použité inokulum. Významným zjištěním bylo, že takto popsána získaná tolerance je aktivním, imunologicky specifickým procesem.

Vůbec poprvé byla do angličtiny přeložena práce Milana Haška publikovaná v *Československé biologii* rovněž v roce 1953. I když původní cíle práce byly jiné než práce Medawarovy skupiny, popsal Hašek podobný fenomén. Hašek použil zcela unikátní metodu, kdy spojil embrya dvou geneticky odlišných druhů kuřat a rovněž kachny a kuřete. Takto vzniklé organismy pak byly nazývány parabionty. Následně Hašek zjistil, že parabionti po vzájemné imunizaci svými séry nevytváří žádné protilátky. V diskusi Hašek správně spekuloval o příčině svého pozorování, i když, pochopitelně, nevěděl o imunologické toleranci. Na Haškově článku je kromě obsahu zajímavý styl úvodu a diskuse, které jsou politicky velmi korektní k tehdejšímu politickému systému. V článku je totiž obsažena řada kritických poznámek na adresu západ-

ních genetických koncepcí, které nebyly považovány komunisty za vědecké.

John Fabre pak v následujícím komentáři popisuje význam obou prací a v závěru se přiklání k názoru P. Medawara, že Haškova práce vychází z publikovaných Owenových pozorování.

V dalším komentáři pak Leslie Brent jako jediný žijící autor uvedené Bellinghamovy práce popisuje svůj přínos k objevu a názor na Haškovu práci. Brent nastoupil do Medawarovy skupiny jako postgraduální student a tématem jeho Ph.D. studia byla imunologická tolerance.

Brent ve svém komentáři popsal Haškovu práci a dále zmínil, jak Hašek po setkání s Medawarem a Brentem na mezinárodním embryologickém kongresu změnil svou kritiku západní genetiky reprezentované Weissmanem a Morganem a že sám začal používat termínu tolerance. Závěrem obhajuje originalitu Haškovy práce, protože o původních pracích Owena neměl Hašek ve své době (za železnou oponou) žádné informace.

V krátkém komentáři Anne McLarenová (pracující v té době v Medawarově skupině) popisuje setkání s Jaroslavem Šterzlem na Římském mikrobiologickém kongresu v roce 1953, kdy se poprvé dozvěděla o Haškových experimentech s parabionty. Následně pak Medawar vyzval Haška k publikování svých výsledků ve Velké Británii, což se pak následně stalo v roce 1966. Sama se domnívá, že Haškovým cílem nebylo studium dědičnosti, ale pokusy s tzv. vegetativní hybridizací, tedy křížením dvou geneticky odlišných živočichů výše popsanou parabiózou.

V posledním komentáři pak Juraj Ivanyi, jeden z Haškových žáků a reprezentant slavné Pražské imunologické školy, popisuje zajímavý fenomén. O Haškově práci se vědci na Západě dozvěděli z vyprávění a z osobních setkání na odborných konferencích a nikoli z anglicky psané literatury v prestižních časopisech. Ivanyi dále současným čtenářům vysvětluje politicky motivované řádky v Haškově práci.

Uvedenými články se jako tenká nit vine nevyslovená myšlenka: Měl získat Milan Hašek za svůj přínos k objevu imunologické tolerance spolu s Medawarem a Burnetem Nobelovu cenu? Jistě jedním z faktů, který přispěl k tomu, že se tak nestalo, byl ten, že jeho práce nevyšla v anglickém jazyce a v prestižním časopise. Mnohé asi sehrála politická situace padesátých let. Je možno též souhlasit s názorem, že ne všichni, kteří se na objevech podíleli, byli oceněni (např. Owen či Bilingham). Ze současného pohledu je významný fakt, že i ve velmi těžkém období začátku padesátých let položili Hašek a jeho kolegové základy imunologické školy, která byla ve světě uznávána a široce respektována. Věhlas této školy však utrpěl po srpnové okupaci a odchodu řady imunologů na západní univerzity.

Závěrem ještě jednu poznámku: O výročí objevu imunologické tolerance jsem se dozvěděl takřka náhodou při listování podzimními čísly *Transplantation*.

Velmi mě potěšilo, že je Haškovu přínosu věnován v komentářích tak velký prostor a že vůbec poprvé mají čtenáři možnost se seznámit s jeho originální prací v anglickém jazyce. Je totiž velmi důležité, že pamětníci Haškových objevů předali zprávu o jeho přínosu mladší generaci. Snad se stanou tyto řádky a uvedené úvodníky v *Transplantation* platformou pro další připomenutí významu Milana Haška i pro českou transplantologii.

MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

## Práva pacientů na dialýze – jak je formulovat a jak je zajistit

Andreucci VE, Kerr DNS, Kopple JD. Rights of chronic renal failure patients undergoing chronic dialysis therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:30–38.

Jeden z nejvýznamnějších a u nás poměrně dobře dostupných odborných nefrologických časopisů, *Nephrology Dialysis Transplantation* (oficiální časopis ERA-EDTA, European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association), přináší v prvním čísle letošního roku první komplexní materiál zabývající se sice „nevědeckou“, ale mimořádně významnou oblastí – právy pacientů s chronickým selháním ledvin, léčených dialýzou či transplantací.

Článek obsahuje celkem dvacet bodů, resp. definovaných práv, rozčleněných do čtyř oblastí. První se týká potřeby a výběru léčby, další se věnují hemodialýze, peritoneální dialýze a transplantaci.

V první části, věnované potřebě a výběru metody náhrady funkce ledvin, jsou uvedena práva na rovnocenný přístup k léčbě, včasné zařazení, možnost spolurozhodování při volbě metody a právo na nezávislost a soukromí. Hned první odstavce však překvapí větou, že by bylo ideální, pokud by všichni pacienti, kterým může dialýza prospět, k ní měli bezplatný přístup. Toto se pro ekonomicky vyspělé země (včetně naší) může zdát samozřejmostí, ale v mnoha dalších zemích tomu tak není.

Pro poskytování dialyzační léčby není rozhodující, zda se provádí v neziskových či ziskových zařízeních („for-profit“, „non-profit“), ale kvalita musí být srovnatelná a nesmí být vyžadována další platba od pacienta. Není přípustný žádný „waiting list“ pro vstup do dialýzy.

Hemodialýza a peritoneální dialýza jsou navzájem komplementární, obě mají při vzájemném porovnání své relativní „výhody“ či „nevýhody“. V rozhodování by neměly být upřednostňovány nemedicínské okolnosti a pacient by měl být informován o obou možnostech.

S pacientem je třeba o dialyzačním léčení opakovaně mluvit a vše mu vysvětlit, včetně principů i detailů léčby. Měl by znát jména těch, kteří ho léčí a ošetřují.

Měl by mít možnost odmítnout léčbu (a být informován o důsledcích), odmítnout účast ve výzkumných studiích a v neposlední řadě znát výsledky léčby, včetně laboratorních a dalších vyšetření.

Oddíl o hemodialyzační léčbě začíná potřebou dostupnosti – hemodialyzační středisko by mělo být dosažitelné z pacientova domova do 30 minut. Pacient má právo na léčbu poskytovanou kvalifikovaným personálem, ten by měl mít i znalosti z intenzivní medicíny (kardiopulmonální resuscitace). Dialyzační pracoviště může poskytovat až čtyři dialyzační směny za den, avšak noční směna by měla být jen pro pacienty, kteří si ji zvolí.

Dialyzační středisko má být vybaveno moderními přístroji, které jsou včas obměňovány, doba amortizace však není definována. Doporučovaná přístrojová rezerva je jeden monitor na 10 dialyzačních lůžek a samozřejmě je potřeba úpravny vody. Každé tři měsíce je potřeba testování na sérologii hepatitid.

Všechna dialyzační pracoviště mají usilovat o dodržování a respektování doporučených postupů vytvořených na národní úrovni.

Pacient, jehož zdravotní stav vyžaduje hospitalizaci, by měl být přijat na nefrologické oddělení, kde by byl léčen a ošetřován kvalifikovaným personálem. Měl by mít neproblémový přístup i na oddělení akutní medicíny.

Pro hemodialyzační léčbu je třeba zajistit dobře funkční cévní přístup. Středisko by mělo usilovat o to, aby 80–90 % pacientů zahajujících léčbu, mělo nativní arteriovenózní fistuli, tj. minimalizovat dočasné katetry. Trombóza cévní spojky by měla být řešena do 24 hodin. Při nutnosti katetrizace centrální žíly by před prvním použitím katétru měla být poloha zkontrolována zobrazovací technikou.

Pacientovi by měla být věnována i psychologická podpora, včetně rozpoznání a léčby deprese.

Dávka dialýzy by měla odpovídat doporučením K/DOQI, i když samo o sobě zvýšení dialyzační dávky pro zlepšení prognózy a kvality života nestačí a je třeba věnovat pozornost mnoha dalším potenciálním komplikacím. Délka dialýzy by měla umožnit hemodynamickou stabilitu při ultrafiltraci a odstraňování středních molekul, včetně eliminace fosfátů. Doporučovaná délka je 3–4 hodiny, případně déle (vysoké přírůstky hmotnosti, sklon k hyperkalemii), přitom 90 % pacientů střediska by podle doporučení mělo být dialyzováno třikrát týdně. Dialyzátor by měl mít dostatečnou plochu, měl by být dostatečný průtok krve, doporučuje se 300 ml/min.

Další doporučení se týkají čistoty vody pro dialýzu, kontroly krevního tlaku, adekvátní nutrice (příjem proteinů a energie podle K/DOQI, tj. alespoň 1,2 g proteinu/kg tělesné hmotnosti a současně 30–35 kcal/kg denně).

Podrobně je rozebírána korekce anémie a prevence a terapie renální osteopatie, pro obojí jsou sestaveny doporučené postupy v rámci iniciativy DOQI, resp.

K/DOQI, a v článku jsou z nich uvedeny podstatné body.

Pro peritoneální dialýzu jsou uvedeny pouze základní pravidla, týkající se zahájení léčby (pokud týdně Kt/V klesne pod 2,0), dále požadavek na dostatečné prostorové a personální zajištění střediska. Doporučuje se, aby pracoviště hemodialýzy a peritoneální dialýzy byla funkčně propojena. Pacient by měl mít možnost využít nové metody léčby, včetně automatizované peritoneální dialýzy a nových typů roztoků.

Transplantace by měla být možností pro všechny pacienty, kteří o ni projeví zájem a nejsou kontraindikováni ze zdravotních důvodů.

Publikovaný materiál byl schválen výborem předsedů národních nadací pro onemocnění ledvin (Board of Directors of the IFKF) a v závěru autoři opět konstatují, že je potřeba na něj nahlížet pouze jako na pracovní podklad, který bude modifikován v souladu s novými poznatky lékařské vědy, technologie, ale i společenských potřeb a etických postojů.

## KOMENTÁŘ

**Prof. MUDr. Sylvie Sulková, DrSc.**

*Článek o právech pacientů je vhodný k zamyšlení přinejmenším ze dvou úhlů pohledu. První důvod je medicínský: velká část textu uvádí výčet parametrů, které by pro dialyzovaného pacienta měly být zajištěny (cévní přístup, technické dialyzační parametry, dialyzační dávka, nutriční požadavky, léčba anémie, léčba osteopatie, kontrola krevního tlaku atd.). V tomto směru se vlastně jedná o velmi zjednodušené připomenutí stávajících doporučených postupů na mezinárodní úrovni a pokud jsou čtenáři tato doporučení známa, nedoví se nic nového, snad jen si zopakuje, pro které oblasti byla již doporučení sestavena a jaké jsou jejich základní charakteristiky. Autoři však současně upozorňují, že pro konkrétní aplikaci těchto doporučení je vhodné mít modifikace dle jednotlivých zemí a hlavně, rozšiřují povědomí o existenci doporučujících postupů, resp. informují o nich i nelékařskou (pacientskou) veřejnost.*

*Druhý důvod k zamyšlení je celospolečenský. Znovu ukazuje, a to pro čtenáře překvapivě hned v úvodu prvních doporučení, že dostupnost dialyzační léčby v celosvětovém měřítku je stále problémem. V ekonomicky strádajících zemích se stále provádí výběr, ale i v bohatých zemích je stále co řešit (např. více než polovina HDS v UK neměla volné kapacity pro rekreační dialýzu). Povolené čtyři směny za den jsou z tohoto úhlu pohledu méně zarážející, přesto však by neměly být pravidlem.*

*První dva autoři článku jsou členy „Patient Advocacy Committee“ (volně přeloženo „Výbor na ochranu práv pacientů“), třetí je současným předsedou International Federation of Kidney Foundations“, Mezinárodní federace národních nadací pro onemocnění ledvin). Hned v úvodu připomínají, že se jedná o výchozí, ja-*

*kýsi „pilotní“ podklad, určený k široké diskusi, na jejímž podkladě budou vznikat další iniciativy a doplnění. Na text tedy lze pohlížet jako na první impuls pro zřejmě složitou diskusi odborníků i veřejnosti o dialýze, jejích přímosech, ale též o jejích stále existujících limitech.*

## Teorie a praxe terapie antihypertenzivy u dialyzovaných pacientů

*Griffith TF, Chua BSY, Allen AS, Klassen PS, Reddan DN, Szczech LA. Characteristics of treated hypertension in incident hemodialysis and peritoneal dialysis patients. Am J Kidney Dis 2003;42:1260–1269.*

**H**ypertenze provází prakticky všechny chronické nefropatie a její výskyt u pacientů vstupujících do dialyzačního programu se udává mezi 60–100 %. Podstatně méně informací však máme o tom, jak vlastně je tato hypertenze medikamentózně léčena, které preparáty se v klinické praxi u pacientů se selháním ledvin v léčbě používají, v jakých kombinacích a s jakými výsledky.

Cílem studie Griffitha a spol. bylo charakterizovat preskripci antihypertenziv v souboru dialyzovaných pacientů, popsat demografická data pacientů léčených antihypertenzivy, dále je charakterizovat podle skupiny předepsaných antihypertenziv a pokusit se vyhodnotit, zda některé z antihypertenziv je pro pacienty léčené hemodialýzou či peritoneální dialýzou výhodnější než ostatní.

Data byla získána subanalýzou z registru USRDS (United States Renal Data System), resp. z prospektivní studie „Dialysis morbidity a mortality study wave 2“. Studie zahrnovala celkem 1 938 hemodialyzovaných a 2 037 peritoneálně dialyzovaných pacientů, kteří vstoupili do dialyzačního programu v období mezi lednem 1996 a březnem 1997, prospektivní sledování trvalo do listopadu 2000. Všichni byli při zahájení dialyzační léčby starší než 17 let.

V podrobné charakteristice u každého z pacientů byl zaznamenán i údaj o přítomnosti kardiovaskulárního onemocnění, tj. pokud měli pacienti pozitivní alespoň jedno z následujících kritérií: prokázanou ischemickou chorobu srdeční, stav po akutním infarktu myokardu, stav po revaskularizaci koronárních tepen, stav po angioplastice, anamnézu či přítomnost městnavé srdeční slabosti a/nebo cerebrovaskulární onemocnění.

U pacientů byla analyzována medikace antihypertenzivy, tyto preparáty byly rozděleny do sedmi tříd: inhibitory ACE či blokátory AT<sub>1</sub> receptoru pro angiotenzin II (tj. obě tyto skupiny byly zvažovány společně), blokátory kalciových kanálů na bázi dihydropyridinu, jiné (nedihydrinopyridinové) blokátory kalciových kanálů, beta-blokátory, centrální alfa-agonisté, periferní

alfa-antagonisté, a léky jiné než uvedené v předchozím výčtu.

V případě úmrtí byla analyzována příčina. Za kardiovaskulární příčinu úmrtí byl považován infarkt myokardu či jiná forma ischemické srdeční choroby, kardiomyopatie, cerebrovaskulární onemocnění, srdeční arytmie a náhlá srdeční smrt

Výsledky jsou v článku členěny do pěti oddílů: klinická a demografická charakteristika souboru, charakteristika předepisovaných antihypertenziv, analýza hodnot krevního tlaku, vztah medikace a dalších ukazatelů a přežívání (délka života při sledování).

Z celkového počtu 4 024 dialyzovaných pacientů (1 938 hemodialyzovaných a 2 037 peritoneálně dialyzovaných) v iniciální studii jich 2 877 užívalo antihypertenziva. Těchto 71,5 % pacientů celého souboru bylo zařazeno do vlastního sledování a z nich 46 % bylo diabetiků, u 25 % byla základní nefrologickým onemocněním vaskulární postižení renálních cév v rámci hypertenze, třetí nejčastější příčinou selhání ledvin byla glomerulonefritida. Anamnéza kardiovaskulárního onemocnění byla pozitivní u 51 % pacientů, více u hemodialyzovaných (58 %) než u peritoneálně dialyzovaných (43,5 %).

Průměrný počet předepsaných typů antihypertenziv u hemodialyzovaných byl 1,96, u peritoneálně dialyzovaných 1,76 (tedy významně méně). Inhibitory ACE byly předepisovány pacientům nižšího věku a diabetikům, naopak u diabetiků byly méně časté beta-blokátory.

Jen jeden druh antihypertenziv (tj. monoterapii bez ohledu na kategorii antihypertenziva) mělo 48 % pacientů (ze všech, kteří byli antihypertenzivy léčeni). Nejčastěji předepisovanou skupinou přitom byly dihydropyridinové blokátory kalciových kanálů (což je terapeutický postup, který u nás prakticky nenajdeme, neboť je považován za nevhodný). Ve 20 % případů byly v monoterapii podávány inhibitory ACE, v dalších 13 % jiné blokátory kalciových kanálů a „jen“ u 12 % beta-blokátory (beta-blokátory užívala jen jedna třetina pacientů, kteří měli pozitivní anamnézu ischemické choroby srdeční). Dvě či více typů antihypertenziv užívalo 52 % pacientů.

I přes medikamentózní léčbu byla průměrná hodnota krevního tlaku 153,5/79,5 mm Hg u hemodialyzovaných pacientů a 145,5/63,8 mm Hg u peritoneálně dialyzovaných pacientů (zdá se tedy, že kontrola krevního tlaku při peritoneální dialýze byla lepší, a to i při nižším průměrném počtu předepisovaných antihypertenziv).

Cílový krevní tlak (= v této analýze nižší než 140/90 mm Hg) byl zaznamenán pouze u 31,6 % pacientů souboru, neboli více než dvě třetiny pacientů léčených antihypertenzivy mělo i při antihypertenzivní terapii hodnoty TK vyšší, než je přípustná doporučovaná horní hranice (přitom pro pacienty s renálním poškozením nižšího stupně bychom pochopitelně za cílové hodnoty považovali hodnoty nižší než 140/90 mm Hg).

Bylo zaznamenáno 1 538 úmrtí (tj. mortalita 53 %, přes poměrně krátké sledované období!). Celkem 732 úmrtí (47,6 %) bylo z kardiovaskulárních příčin. Mezi počtem předepsaných antihypertenziv a mortalitou nebyl nalezen žádný vztah. Rovněž při sledování vztahu celkové mortality a kategorie předepsaných antihypertenziv nebyly zjištěny žádné souvislosti, neboli žádná z uvedených sedmi kategorií antihypertenziv neznamenal výrazný přínos pro riziko úmrtí v daném souboru. U pacientů s kardiovaskulárním onemocněním však byla nižší mortalita u těch, kteří byli léčeni blokátory kalciových kanálů (obě podkategorie). Blokátory kalciových kanálů byly rovněž i nejčastěji užívanou skupinou antihypertenziv (byly předepsány více než 70 % pacientů souboru).

V diskusi autoři uvádějí, že oproti doporučením podávat pacientům s kardiovaskulárním onemocněním preferenčně inhibitory ACE a beta-blokátory pro jejich kardioprotektivní efekt, nebyly ve sledovaném souboru tyto skupiny antihypertenziv rutinně používány. Protektivní účinek pro kardiovaskulární systém byl však prokázán u osob s normální funkcí ledvin a jeho platnost pro pacienty se selháním ledvin se pouze odvozuje, není však přímo prokázána.

U těch pacientů souboru, kteří inhibitory ACE a/nebo beta-blokátory užívali, nebyl zjištěn vliv na mortalitu. Jako možné vysvětlení autoři uvádějí, že se mohlo jednat již o tak pokročilé postižení (akcelerovanou) aterosklerózou, že se protektivní účinek nemohl uplatnit. Jinou možností je, že prokázaný přínos u osob se zdravými ledvinami nelze aplikovat na selhání ledvin. A konečně – je možný (a dost pravděpodobný) i vliv metodiky sběru dat a jejich interpretace: K faktorům, které je nutno při analýze výsledků brát v úvahu, patří například následující: nebyla sledována reziduální diuréza, nebyla sledována reálná medikace v čase resp. její úpravy a skutečné užívání (studie použila jen vstupní jednorázové záznamy o předepsaných lécích).

Velmi podstatné a současné i varující je zjištění, že jen jedna třetina pacientů léčených

antihypertenzivy (bez ohledu na počet a typ léků) měla krevní tlak kompenzovaný! Autoři uzavírají, že stále zůstává nejasné, zda doporučené postupy v léčbě hypertenze platné pro pacienty s normální funkcí ledvin lze aplikovat pro pacienty s nezvratným selháním ledvin.

## KOMENTÁŘ

**Prof. MUDr. Sylvie Sulková, DrSc.**

*Prevalence hypertenze u pacientů s chronickým renálním onemocněním je 60–100 %. Prevalence hypertenze u hemodialyzovaných se udává až 80 %, ovšem je vysoce závislá na dosažení adekvátních postupů v ultrafiltraci, neboť primární je upravit objem extracelulární tekutiny (stanovení skutečné „suché“ hmotnosti daného pacienta a její dosažení se současným zajištěním hemodynamické stability při dialýze).*

Cílový krevní tlak u hemodialyzovaných i peritoneálně dialyzovaných je podle současných doporučení 140/90 mm Hg a v léčbě spolu s adekvátní ultrafiltrací lze použít všechny skupiny antihypertenziv. Průměrný krevní tlak v souboru studie HEMO při prvním sledování u prvních 1 000 zařazených pacientů byl však 152/82 mm Hg, neboli zdaleka ne ušichni byli kompenzováni. Skutečností tedy zůstává, že ani u peritoneálně dialyzovaných ani u hemodialyzovaných pacientů není hypertenze optimálně kontrolována, i když jednotlivá pracoviště se mohou výskytem hypertenze podstatně lišit. "

Změněn je i denní profil hodnot krevního tlaku. Výčet 37 studií, zabývajících se celodenním monitorováním krevního tlaku a sledováním cirkadiánního rytmu, ukázal následující zjištění: ve čtyřech studiích cirkadiánní rytmus buď zcela chyběl či byl oslaben, nebo dokonce jeho charakteristika oproti zdravým osobám byla invertována, normální průběh byl zaznamenán jen ve dvou studiích. Čtrnáct studií udává charakteristiku proměnlivou, fyziologické variace denního tlaku (s nočním poklesem) zde bylo zjištěno pouze u části pacientů (mezi 30–70 % pacientů daných souborů).

Z epidemiologický studií je přitom zřejmé, že hypertenze je negativním prognostickým faktorem pro délku života pacientů se selháním ledvin. Například Foley (1996) ukázal, že relativní riziko koncentrické hypertrofie levé komory při hypertenzi je 1,48, stejně takové riziko je pro dilataci levé komory a riziko pro ischemii myokardu je 1,39.

Další komplikující skutečností je, že pro hodnotu krevního tlaku dialyzovaných pacientů byla též zjištěna tzv. „U“ křivka rizika, tj. zvýšené riziko při vysokém, ale i při „nízkém“ krevním tlaku. Podle jedné studie se dokonce při predialyzačním systolickém tlaku nižším než referenční (tj. 140 mm Hg) mortalita zvyšovala (pro hodnoty 110–119 mm Hg dokonce více než dvojnásobně a při systolickém tlaku nižším než 110 mm Hg dokonce více než trojnásobně). Pro diastolický krevní tlak byla souvislost analogická, avšak méně výrazná. Sledování bylo provedeno v letech 1992 až 1996 u více než 5 400 pacientů a tyto nálezy jsou stále široce diskutovány a cílová hodnota krevního tlaku se vlastně stále hledá. Sice se jeví, že je vyšší než pro osoby s normální hodnotou funkce ledvin, ale v dlouhodobém horizontu proti tomu stojí stále vysoká kardiovaskulární mortalita dialyzovaných pacientů.

V denní praxi medikamentózní léčby hypertenze se vychází ze skutečnosti, že účinná jsou všechna skupiny antihypertenziv. Není přímo prokázáno, že by některá ze skupin měla obzvláštní výhodu. Indikace pro volbu jednotlivých skupin jsou analogické jako u pacientů běžné populace. U některých je třeba uzpůsobit dávku. Tu snižujeme u některých beta-blokátorů (acebutol se doporučuje snížit na 30–50 %; pro atenolol se doporučuje podat pouze 30–50 % denní dávky, a to jedenkrát za 72–96 hodin, ovšem se suplementací

25 mg po hemodialýze; naopak dávky metoprololu, pindololu a propranololu se nemění).

Inhibitory ACE se mohou jevit problematické především pro riziko hyperkalémie, ale v klinické praxi jsou obvykle tolerovány dobře. Většinou se doporučuje podávat 25–50 % denní dávky (s výjimkou fosinoprilu, kde se dávkování nemění). Pro upřesnění dávek (resp. jejich změn) blokátorů receptorů AT<sub>1</sub> pro angiotenzin II zatím nejsou potřebné zkušenosti. Blokátory kalciových kanálů vesměs nevyžadují modifikaci dávek, stejně jako periferní alfa-blokátory (prazosin, terazosin). Z dalších vazodilancií se nejspíše volí minoxidil (50% dávka) či hydralazin (75% dávka). Pro clonidin (centrální afla-agonista) se doporučuje snížení o 50 %.

Ze studie by při letmém čtení mohlo pro čtenáře vyplynout, že pokud je některé antihypertenzivum výhodné z hlediska mortality dialyzovaných pacientů, jsou to blokátory kalciových kanálů (a přitom není rozdíl, zda se jedná o preparáty první či další generace). Při pečlivém čtení metodiky a jednotlivých nálezů je však závěr jiný: snižování hodnot krevního tlaku je stále nedostatečné a velký počet pacientů má vyšší než doporučené hodnoty, a to přes preskripce antihypertenziv. Ve shodě se závěry autorů platí, že dosud není ověřeno, jaký je vlastně nejuhodnější způsob farmakologické léčby hypertenze u pacientů léčených dialýzou.

#### Literatura:

- Bianchi G. Hypertension in chronic renal failure and end-stage renal disease patients treated with haemodialysis or peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(Suppl 5):105–110.
- Charra B, Chazot C, Laureat G, Caemard E, Tartar JC, Vanel T, Jean G, Ruffet M. Clinical assessment of dry weight. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:16–19.
- Charra B, Bergstrom J, Scribner BH. Blood pressure control in dialysis patients: importance of the lag phenomenon. *Am J Kidney Dis* 1998;32:482–487.
- Efrati S, Zaidenstein R, Dishy V, et al. ACE inhibitors and survival of hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002;40:1023–1029.
- Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Dent FM, Murray DC, Barre PC. Impact of hypertension on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1996;49:1379–1385.
- Gunal AI, Duman S, Ozkahya M, et al. Strict volume control normalizes hypertension in peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001;37:588–593.
- Kenstenbaum B, Gillen DL, Sherrard DJ, et al. Calcium channel blocker use and mortality among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 2002;61:2157–2164.
- Knoll GA, Saghal A, Nair RC, et al. Renin-angiotensin system blockade and the risk of hyperkalemia in chronic hemodialysis patients. *Am J Med* 2002;112:110–114.
- Mailloux LU, Levey AS. Hypertension in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998;32(Suppl 3):120–141.
- Ritz E, Koomans HA. New insights into mechanisms of blood pressure regulation in patients with uremia. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11(Suppl 2):52–59.
- Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients: the heart outcomes prevention evaluation study investigators. *N Engl J Med* 2000;342:145–153.
- Zager PG, Nikolic J, Brown RH, et al. „U“ curve association of blood pressure and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1998;54:561–569.

## Můžeme kyselina listová snížit výskyt kardiovaskulárních příhod u pacientů s chronickým selháním ledvin?

Wrone EM, Hornberger JM, Zebnder JL, et al. Randomized trial of folic acid for prevention of cardiovascular events in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:420–426.

**Z**výšené koncentrace homocysteinu v séru jsou pokládány v běžné populaci za rizikový faktor kardiovaskulárních onemocnění. U pacientů s chronickým selháním ledvin není vztah mezi sérovými koncentracemi homocysteinu a výskytem kardiovaskulárních příhod jednoznačně prokázán.

V dvojité slepé studii bylo 510 chronicky dialyzovaných pacientů (468 hemodialyzovaných a 42 pacientů léčených CAPD) z 10 dialyzačních středisek v severní Kalifornii randomizováno k léčbě 1, 5 nebo 15 mg listové kyseliny se současným podáváním multivitaminové směsi (obsahující 12,5 mg pyridoxinu, 6 mg kobalamínu, 60 mg kyseliny askorbové, 1,5 mg tiaminu, 20 mg niacinamidu, 10 mg pantotenové kyseliny a 0,3 mg biotinu) jednou denně ve všech skupinách a sledováno 24 měsíců. Ze studie byli vyloučeni pacienti, kteří dostávali v průběhu hemodialýzy parentální výživu, pacienti před plánovanou příbuzenskou transplantací ledvin, pacienti užívající epileptika, hospitalizovaní pacienti a pacienti v terminální fázi onemocnění. Pacienti byli při randomizaci stratifikováni podle věku (18–54 let, 55–69 let, více než 70 let), pohlaví, diabetu (179 pacientů mělo diabetes 2. typu a 26 pacientů mělo diabetes 1. typu) a koncentrace homocysteinu (> 37 mmol/l, při normální hladině homocysteinu 2,8–13,5 mmol/l). Hodnocen byl také význam C677T genotypu metylentetrahydrofolát reduktázy (MTHFR). Dodržování doporučené medikace bylo kontrolováno sledováním hodnot kyseliny listové.

Hlavními sledovanými parametry byly mortalita, výskyt kardiovaskulárních příhod (infarkt myokardu, cévní mozková příhoda dokončená i transientní, koronární intervence, endarterektomie karotidy, amputace končetin) a koncentrace homocysteinu. Během sledování zemřelo 189 pacientů a u 121 pacientů se vyskytla minimálně jedna kardiovaskulární příhoda. Studii nedokončilo 58 pacientů, protože byli transplantováni, 37 pacientů se odstěhovalo a u dvou pacientů došlo k obnově renální funkce. Složený parametr skládající se z mortality a výskytu kardiovaskulárních příhod se mezi pacienty léčenými různými dávkami kyseliny listové významně nelišil (43,7 % ve skupině léčené 1 mg kyseliny listové, 38,6 % ve skupině léčené 5 mg kyseliny listové a 47,1 % ve skupině léčené 15 mg kyseliny listové. Mezi jednotlivými skupinami nebyl rozdíl ani v samostatně hodnocené mortalitě a výskytu kardiovaskulárních příhod, ani ve výskytu trombóz cévního přístupu.

Vyšší koncentrace homocysteinu byly překvapivě spojeny s nižším výskytem mortality a kardiovaskulárních příhod (pro jednotlivé kvartily klesal výskyt z 54,5 %, přes 41,8 % a 41,2 % k 34,7 %). Tento trend byl statisticky významný jak pro mortalitu, tak pro výskyt kardiovaskulárních příhod. Pacienti s různými genotypy MTHFR se ani v mortalitě ani ve výskytu kardiovaskulárních příhod významně nelišili. Studie tedy neprokázala přímý vztah mezi mortalitou a výskytem kardiovaskulárních příhod a koncentrací homocysteinu v séru. Léčba kyselinou listovou neměla na mortalitu a výskyt kardiovaskulárních příhod žádný vliv.

Koncentrace homocysteinu v séru klesla po 2, 6 a 18 měsících ve všech třech větvích. U pacientů léčených 15 mg kyseliny listové byl ve srovnání s pacienty léčenými 5 mg a 1 mg kyseliny listové pokles koncentrace homocysteinu v séru výraznější (o 3,7 mmol/l vs. 4,3 mmol/l vs. 10,2 mmol/l) a tento rozdíl byl statisticky významný. Na konci 18. měsíce léčby však nebyl mezi jednotlivými skupinami rozdíl v procentuálním zastoupení pacientů s hodnotou homocysteinem v séru < 15 mmol/l (7,7 % vs. 6,9 % vs. 10 %).

Pro každý vzestup sérového homocysteinu o 1 mmol/l klesalo riziko mortality a kardiovaskulární morbidity o 1,4 %. Při hodnocení většího počtu rizikových faktorů mortality a kardiovaskulární morbidity (věk, pohlaví, koncentrace homocysteinu, genotyp MTHFR, léčba různou dávkou kyseliny listové, albumin, kuřáctví, BMI, etnicita, krevní tlak, typ dialyzační léčby, koncentrace cholesterolu) zůstaly ale nezávislými prediktivními faktory jen věk, etnicita a koncentrace albuminu. Průměrná koncentrace albuminu v séru byla sice u pacientů s nižší koncentrací homocysteinu nižší, ale negativní vztah mezi hodnotou homocysteinu a mortalitou a kardiovaskulární morbiditou zůstával zachován i u pacientů s nízkou koncentrací albuminu.

### KOMENTÁŘ Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

*Koncentrace homocysteinu v séru je u pacientů s chronickým selháním ledvin často zvýšena, ale údaje o vztahu mezi hodnotami homocysteinu a kardiovaskulární mortalitou a morbiditou jsou u pacientů s chronickým selháním ledvin rozporné. Zatímco dle některých menších studií (Boston et al., 1997; Mallamaci et al., 2002) je zvýšená sérová koncentrace homocysteinu kardiovaskulárním rizikovým faktorem i u pacientů s chronickým selháním ledvin, v jiných studiích byl u pacientů s chronickým selháním ledvin pozorován inverzní vztah mezi sérovým homocysteinem a kardiovaskulární mortalitou a morbiditou (Suliman et al., 2000, Wrone et al., 2001, Kalantar-Zadeh et al., 2004). Koncentrace homocysteinu lze v běžné populaci i u dialyzovaných pacientů snížit podáváním kyseliny listové, dialyzovaní pacienti vyžadují pravděpodobně podávání vyšších dávek a normalizo-*

vat hodnoty homocysteinu se daří jen u menšiny pacientů (Bostom et al., 1997).

V komentované studii nemělo zvýšení dávky kyseliny listové nad 1 mg/den vliv na mortalitu a kardiovaskulární mortalitu. Vzhledem k menšímu poklesu sérového homocysteinu u pacientů léčených vyšší dávkou folátu, než bylo možno očekávat na základě některých dřívějších studií, nelze zcela vyloučit možnost, že by ještě vyšší dávky kyseliny listové mohly mít příznivý efekt, je to však vzhledem k pozorovanému inverznímu vztahu mezi koncentracemi homocysteinu a mortalitou a kardiovaskulární morbiditou spíše nepravděpodobné.

Pozorovaná negativní korelace mezi sérovou koncentrací homocysteinu a mortalitou a kardiovaskulární morbiditou je v rozporu s nálezy u běžné populace, ale v souladu s některými předchozími studiemi u pacientů s chronickým selháním ledvin (Suliman et al., 2000). Podobný „paradoxní“ vztah byl u pacientů s chronickým selháním ledvin pozorován také pro krevní tlak a sérovou koncentrací cholesterolu. Příčiny „paradoxního“ vztahu mezi sérovou koncentrací homocysteinu a kardiovaskulární prognózou nejsou jasné, ale podobně jako u sérového cholesterolu může být jedním z důvodů malnutrice (i v komentované studii měli pacienti s nižší sérovou koncentrací albuminu nižší hodnotu homocysteinu). Ve velké prospektivní studii u 367 dialyzovaných pacientů (Kalantar-Zadeh et al., 2004), ve které byl rovněž pozorován inverzní vztah mezi sérovou koncentrací homocysteinu a mortalitou, korelovala koncentrace homocysteinu s několika nutričními markery (sérovým albuminem, prealbuminem, kreatininem a ureou). Je obtížné vysvětlit, proč v některých jiných studiích u pacientů s chronickým selháním ledvin (studie CREED, Mallamaci et al., 2002) byl pozorován pozitivní vztah mezi sérovou koncentrací homocysteinu a výskytem fatálních i nefatálních kardiovaskulárních příhod. Ze studie CREED ale byli např. vyřazeni pacienti s preexistujícím kardiovaskulárním onemocněním, takže srovnání s komentovanou studií je obtížné.

Léčba kyselinou listovou snížila sice v některých studiích u běžné populace koncentraci homocysteinu v séru a například výskyt restenóz po koronárních angioplastikách (Schnyder et al., 2001), příznivý vliv kyseliny listové na endotelovou dysfunkci ale může být nezávislý na snížení koncentrace homocysteinu (Doshi et al., 2001). Eventuální příznivý vliv léčby kyselinou listovou (v dávce do 1 mg denně) nezávislý na vlivu na homocysteinem nebylo možno v této studii u pacientů s chronickým selháním ledvin jednoznačně vyloučit vzhledem k tomu, že ve studii nebyla placebová skupina. Rozdíly mezi vlivem kyseliny listové na kardiovaskulární morbiditu mezi běžnou populací a pacienty s chronickým selháním ledvin může pomoci vysvětlit právě probíhající studie léčby kyselinou listovou u pacientů s chronickou renální insuficiencí.

## Literatura

Bostom AG, Shemin D, Verhoef P, et al. Elevated fasting total plasma homocysteine levels and cardiovascular disease outcomes in maintenance dialysis patients. A prospective study. *Arterioscler Thromb Biol* 1997;17:2554–2558.

Doshi SN, McDowell IF, Moat SJ, et al. Folate improves endothelial function in coronary artery disease: an effect mediated by reduction of intracellular superoxide? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:1196–1202.

Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys MH, et al. A low, rather than a high, total plasma homocysteine is an indicator of poor outcome in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:442–453.

Mallamaci F, Zoccali C, Tripepi G, et al. Hyperhomocysteinemia predicts cardiovascular outcomes in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002;61:609–614.

Schnyder G, Roffi M, Pin R, et al. Decreased rate of coronary restenosis after lowering of plasma homocysteine levels. *N Engl J Med* 2001;345:1593–1600.

Suliman ME, Quresh AR, Barany P, et al. Hyperhomocysteinemia, nutritional status, and cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000;57:1727–1735.

Wrone EM, Zehnder JL, Hornberger JM, et al. An MTHFR variant, homocysteine, and cardiovascular comorbidity in renal disease. *Kidney Int* 2001;60:1106–1113.

## Jaká je optimální udržovací léčba u pacientů s lupusovou nefritidou?

Contreras G, Pardo V, Leclercq B, et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2004;350:971–980.

**D**louhodobá léčba cyklofosfamidem sice zlepšuje šanci na udržení renální funkce, ale za cenu závažných nežádoucích účinků. Je proto velmi důležité hledat alternativní způsoby udržovací léčby.

V komentované studii randomizovali autoři v jednom centru 59 pacientů s lupusovou nefritidou (12 s histologickým typem III, 46 s typem IV a 1 s typem Vb), u nichž byla dosažena indukční léčbou kortikosteroidy a cyklofosfamidem (maximálně 7 pulsů intravenózního cyklofosfamidu v dávce 0,5–1 g/m<sup>2</sup>, většina pacientů dostala 6 pulsů cyklofosfamidu v měsíčních intervalech, střední dávka cyklofosfamidu v pulsu byla 541 ± 40 mg/m<sup>2</sup>) remise onemocnění, k jedné ze tří větví udržovací léčby: pulsům cyklofosfamidu v čtvrtletních intervalech, perorální léčbě azathioprinem (1–3 mg/kg denně) nebo perorální léčbě mykofenolátem (500–3 000 mg denně) po dobu jednoho roku až tří let. Střední dávka mykofenolátu v prvních 12 měsících byla 1 500 mg denně a v dalším období byla postupně snižována. Ve všech třech větvích byli pacienti současně léčeni kortikosteroidy v maximální dávce 0,5 mg/kg/den. Průměrná dávka prednisonu v udržovací fázi byla v cyklofosfamidové skupině signifikantně vyšší než ve skupině mykofenolátové, resp. azathioprinové (0,21 mg/kg/den vs. 0,12 mg/kg/den, vs. 0,15 mg/kg/den). Před randomizací byli pacienti stratifikováni do dvou skupině (pacienti černošského původu a ostatní). Ze studie byli vyloučeni pacienti s clearance kreatininu nižší než 0,33 ml/s, závažnými

infekčními komplikacemi v indukční fázi léčby, těhotné ženy a pacienti, kteří dostali v indukční fázi více než 7 pulsů cyklofosfamidu.

Pacienti ve všech třech větvích měli podobné vstupní parametry, pacienti léčení v udržovací fázi pulsy cyklofosfamidu, ale měli o 1,9 bodu nižší index chronicity. Pacienti ve všech třech větvích se mezi sebou nelišili ani na začátku udržovací léčby s výjimkou nižšího titru antinukleárních protilátek u pacientů léčených v udržovací fázi cyklofosfamidem.

Během udržovací fáze zemřelo pět pacientů (čtyři ve skupině léčené cyklofosfamidem a jeden ve skupině léčené mykofenolátem) a chronické selhání ledvin (definované v této studii jako alespoň 4 měsíce trvající vzestup sérového kreatininu na dvojnásobek nejnižší hodnoty dosažené indukční terapií nebo potřeba náhrady funkce ledvin) se vyvinulo u pěti pacientů (3 v cyklofosfamidové skupině a po jednom v azathioprinové a mykofenolátové skupině). U pacientů léčených v udržovací fázi mykofenolátem a azathioprinem byl ve srovnání s pacienty léčenými v udržovací fázi pulsy cyklofosfamidu vyšší počet pacientů, u nichž ani po 72 měsících nedošlo k úmrtí ani vývoji chronického selhání ledvin. Po 72 měsících sledování přeživalo s funkcí ledvin nezávislou na dialýze 90 % pacientů léčených mykofenolátem, 80 % pacientů léčených azathioprinem a jen 45 % pacientů léčených i v udržovací fázi pulsním cyklofosfamidem (rozdíl mezi mykofenolátem i azathioprinem a pulsním cyklofosfamidem byl statisticky významný).

U pacientů léčených mykofenolátem byla ve srovnání s pacienty léčenými cyklofosfamidem také významně delší doba, v níž nedošlo k vývoji relapsu onemocnění, který byl definován jako vzestup poměru proteinurie/kreatinin alespoň o 50 % na dobu alespoň jednoho měsíce, nebo jako vzestup sérové koncentrace kreatininu alespoň o 50 % trvající alespoň jeden měsíc. Po 48 měsících zůstávalo bez relapsů onemocnění 75 % pacientů léčených mykofenolátem, 55 % pacientů léčených azathioprinem a asi 45% pacientů léčených pulsním cyklofosfamidem. Rozdíl mezi mykofenolátem a pulsním cyklofosfamidem byl statisticky významný.

Pacienti léčení mykofenolátem a azathioprinem měli ve srovnání s pacienty léčenými cyklofosfamidem významně nižší počet hospitalizací, výskytu amenorey, infekcí, nauzey a zvracení.

Krátkodobá indukční léčba pulsním cyklofosfamidem s následnou léčbou perorálním mykofenolátem nebo azathioprinem se tak autorům jeví jako účinnější a bezpečnější než dlouhodobá léčba pulsním cyklofosfamidem.

## KOMENTÁŘ

**Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.**

*Prognóza neléčené proliferativní lupusové nefritidy je špatná. Pacienti, kteří nezemřou, vyvinou zpravidla*

*chronické selhání ledvin (Appel et al., 1987). Dlouhodobá léčba proliferativní lupusové nefritidy cyklofosfamidem prodlužuje život léčených nemocných a výrazně snižuje riziko vývoje chronického selhání ledvin, má však závažné nežádoucí účinky (Boumpas et al., 1992). Studie z 80. a začátku 90. let ukázaly, že indukční léčba cyklofosfamidem navozuje remise nefrotické proteinurie a zlepšuje (nebo stabilizuje) renální funkci lépe než léčba samotnými kortikosteroidy a že indukční léčba cyklofosfamidem s udržovací léčbou samotnými kortikosteroidy je z hlediska dlouhodobého udržení renální funkce méně účinná než udržovací léčba kombinující kortikosteroidy s podáváním pulsů cyklofosfamidu ve čtvrtletních intervalech (Boumpas et al., 1992).*

*Některé studie (Chan et al., 1995; Chan et al., 2000) ukázaly, že cyklofosfamid může být po navození remise nahrazen azathioprinem nebo mykofenolátem se srovnatelnou účinností a snížením výskytu závažných nežádoucích účinků. Dokonce i indukční léčba proliferativní lupusové nefritidy mykofenolátem byla u asijských pacientů z hlediska navození remise srovnatelně účinná jako indukční léčba cyklofosfamidem (Chan et al., 2000), při dalším sledování se však ukázalo, že pacienti léčení v indukční fázi mykofenolátem měli ve srovnání s pacienty léčenými v indukční fázi cyklofosfamidem častější výskyt relapsů onemocnění (Chan et al., 2001).*

*Prezentovaná studie (Contreras et al., 2004) ukazuje, že udržovací léčba mykofenolátem (nebo azathioprinem) je z hlediska účinnosti a bezpečnosti přinejmenším srovnatelně účinná jako udržovací léčby pulsy cyklofosfamidu, při použití některých parametrů (přežívání bez selhání ledvin, přežívání bez relapsu onemocnění) je mykofenolát ve srovnání s pulsním cyklofosfamidem dokonce účinnější. Účinnost cyklofosfamidu v této studii ale mohla být menší, než by bylo možno očekávat na základě dostupných dat pravděpodobně proto, že autoři použili menší než doporučovanou dávku cyklofosfamidu (Balow, Austin, 2004). Vyšší výskyt infekčních komplikací u pacientů léčených pulsním cyklofosfamidem mohl být způsoben vyšší průměrnou dávkou kortikosteroidů, kterou tito pacienti dostali.*

*Velmi strážlivé hodnocení by tedy mělo být, že mykofenolát (a azathioprin) lze bezpečně použít místo cyklofosfamidu v udržovací léčbě proliferativní lupusové nefritidy. Rozsáhlejší kontrolované studie s delší dobou sledování však budou pro definitivní určení optimální udržovací léčby proliferativní lupusové nefritidy nezbytné.*

## Literatura

Appel GB, Cohen DJ, Pirani CL, et al. Long-term follow-up of patients with lupus nephritis: a study based on the classification of the World Health Organization. *Am J Med* 1987;83:877–885.

Balow JE, Austin HA III. Maintenance therapy for lupus nephritis – something old, something new. *N Engl J Med* 2004;350:1044–1046.

Boumpas DT, Austin HA III, Vaughan EM, et al. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet* 1992;340:741–745.

Chan T-M, Li F-K, Wong RWS, et al. Sequential therapy for diffuse proliferative and membranous lupus nephritis: cyclophosphamide and prednisolone followed by azathioprine and prednisolone. *Nephron* 1995;71:321–327.

Chan TM, Li FK, Tang CSO, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2000; 343:1156–1162.

Chan T-M, Wong W-S, Lau C-S, et al. Prolonged follow-up of patients with diffuse proliferative lupus nephritis (DPLN) treated with prednisolone and mycophenolate mofetil (MMF). *J Am Soc Nephrol* 2001;12:195A.

## Postižení ledvin při Fabryho onemocnění a náhradní enzymatická léčba

*Siamopoulos K.C.: Fabry disease: Kidney involvement and enzyme replacement therapy. Kidney Int 2003; 65:744–753.*

**T**ématem „Nephrology forum“ tohoto čísla *Kidney International* byla problematika ledvinného postižení v rámci onemocnění Anderson-Fabry (AF) a různé aspekty náhradní enzymatické léčby (enzyme replacement therapy – ERT) rekombinantním enzymem, nahrazujícím chybějící aktivitu vlastní  $\alpha$ -galaktosidázy A ( $\alpha$ -gal).

Úvodem jsou uvedeny dvě kasuistiky pacientů s AF a chronickým selháním ledvin, u nichž byla zavedena léčba ERT. V prvním případě se jednalo o 50letého pacienta, u něhož byla před 17 měsíci zahájena léčba kontinuální peritoneální dialýzou (CAPD) pro chronické selhání ledvin nejspíše na podkladě AF. V dětství se onemocnění projevilo nejdříve akroparesteziemi a bolestivými krizemi provázenými teplotami (považovanými za psychosomatické poruchy). Objevily se rovněž angiokeratomy a astma. Diagnóza AF byla stanovena před 15 lety průkazem očních projevů při vyšetření šterbinovou lampou (nález tzv. cornea verticillata, lentikulárních opacit). Ve 39 let se projevila hypertrofická kardiomyopatie s arytmiemi (a nutností zahájení antiarytmické léčby). Zhruba ve stejném věku se objevila renální nedostatečnost s proteinurií kolem 2,5 g/24 hodin. Mírná hypertenze byla uspokojivě korigována inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACE). V posledních 10 letech docházelo k postupnému úbytku glomerulární filtrace rychlostí 7,9 ml/min za rok. Měsíc před první kúrou ERT byla zahájena léčba peritoneální dialýzou, které byla s ohledem na malý vzrůst pacienta (156 cm, 54 kg hmotnosti) vedena podáváním malých objemů roztoků (4 × 1 l/den). V té době dosahovala echokardiograficky stanovená masa levé komory (LVM) a ejekční frakce (EF) důvodu renálního a kardiálního postižení a byla zahájena léčba ERT nitrožilním podáváním agalsidázy  $\beta$  (Fabrazym®) v úvodní dávce 1mg/kg hmotnosti/1× 14 dní. Během 15 měsíců ERT došlo k následujícím změnám: týdenní reziduální clearance kreatininu ( $wC_{kr}$ ) z vý-

chozích hodnot 29 l/týdně/1,73 m<sup>2</sup> stoupla na 80 l/týdně/1,73 m<sup>2</sup>, reziduální diuréza stoupla z 400 ml na 550 ml/24 hodin, proteinurie klesla z 300 na 200 mg/24 hodin, plazmatické hladiny  $\alpha$ -globotriacylceramidu (GL-3) poklesly za 6 měsíců z 10,9 mmol/l na 4 mmol/l (normální rozmezí 1,6–3,3 mmol/l); LVM se zmenšila z 430 na 345 g a EF stoupla ze 47 % na 79 %. Pacient přibral na hmotnosti 5 kg, cítil se dobře, neměl bolesti a hodnoty arteriálního krevního tlaku a hemoglobinu byly v uspokojivém rozmezí bez léčby. V druhém případě byl uveden bratr předchozího pacienta, 51letý muž, u kterého bylo podezření na AF vzneseno již v dětství na podkladě přítomnosti angiokeratomů a akroparestezií; ve 30 let byla diagnóza potvrzena kožní biopsií a očním vyšetřením šterbinovou lampou. Přibližně ve stejné době se objevily poprvé kardiální obtíže – angina pectoris způsobená postižením jedné koronární tepny, později vývoj hypertrofie myokardu, bradykardie (s nutností implantace kardiostimulátoru). Z dalších obtíží se objevily vertigo, hypohidróza a nesnášenlivost zvýšených teplot. V 39 letech byly zaznamenány první projevy chronické renální nedostatečnosti (koncentrace kreatininu stoupla na 1,3 mg/dl = 109 mmol/l, byla přítomna mikroalbuminurie 150 mg/24 hodin), byla přítomna arteriální hypertenze uspokojivě korigovaná na anti-hypertenzivní léčbě (bez inhibitorů ACE). V dalších 10 letech došlo k postupnému úbytku glomerulární filtrace rychlostí 2,4 ml/min/ročně. S předpokládanou diagnózou AF (provedení renální biopsie odmítl), při reziduální clearance kreatininu ( $C_{kr}$ ) 45 ml/min byla zahájena ERT stejným způsobem jako v předchozím případě. Během 15 měsíců ERT došlo k následujícím změnám:  $C_{kr}$  z výchozích hodnot 45 ml/min stoupla na 65 ml/min, mikroalbuminurie zůstala beze změny, plazmatické koncentrace  $\alpha$ -globotriacylceramidu (GL-3) poklesly za 6 měsíců z 9,1 mmol/l na 3,7 mmol/l (normální rozmezí 1,6–3,3 mmol/l); LVM se zmenšila z 503 na 490 g a EF stoupla ze 46 % na 56 %. Pacient přibral na hmotnosti 4 kg, cítil se dobře, hodnoty arteriálního krevního tlaku byly v uspokojivém rozmezí bez léčby, přestal pociťovat závratě, poprvé v životě se potil a očekával bez obav příchod letního období a zvýšených venkovních teplot. U obou pacientů bylo molekulárně geneticky prokázáno, že se jedná o hemizygoty mající stejnou „missense“ (chybnou) mutaci (T385P v exonu 7); enzymatická aktivita  $\alpha$ -gal byla výrazně snížena (0,7–0,8 nmol/hodina/ml). Léčba rekombinantním enzymem byla tolerována bez vedlejších projevů.

V další části Nefrologického fóra uvedl K. Siamopoulos základní informace o AF. Toto onemocnění vázané na chromosom X je podmíněno sníženou aktivitou  $\alpha$ -gal, což je homodimerický glykoprotein o velikosti 101 kD a následnou akumulací neutrálních glykosfingolipidů, zvl. GL-3 – primárně v tělesných tekutinách, dále lysosomech mnohých buněk (zvl. renálních epitelálních buňkách, endotelálních buňkách, kardio-

myocytech, nervových buňkách...). Frekvence výskytu (prevalence) se odhaduje na 1 : 40 000 až 1 : 117 000 mužů. Jednou z nejčastějších a nejzávažnějších komplikací je funkční postižení ledvin vedoucí do chronického selhání ledvin; ERT dnes představuje reálnou možnost, jak zvrátit průběh dříve neléčitelného postižení. Genovým podkladem jsou mutace v genu pro  $\alpha$ -gal A, lokalizovaném na Xq22.1 a obsahujícím 7 exonů – doposud bylo popsáno 271 mutací (především charakteru záměny nukleotidu – např. missense mutace, méně mikrolece, vzácně rozsáhlé léze). Recentně byl zkonstruován model lidského  $\alpha$ -gal A. Struktura  $\alpha$ -gal A proteinu dosud známa není, přičemž se předpokládá, že dva typy mutací určují jeho účinek na  $\alpha$ -gal: bodové mutace (snižují aktivitu působením na aktivní část enzymu, aniž by nutně měnily jeho strukturu) a „skladebné“ mutace a destabilizující enzym tím, že poškozují jeho hydrofobní korovou část (mírnější varianta AF?). Geneticky se onemocnění popisuje jako X-vázané recesivní onemocnění, v jehož rámci je u postižených mužských jedinců výrazně snižena (až chybějící) aktivita  $\alpha$ -gal A a u nichž je přítomen „klasický“ fenotyp (první projevy AF v dětství – angiokeratomy, an/hypohidróza, akroparestezie; později korneální/lentikulární komplikace a závažné kardiální komplikace (srdeční selhání, arytmie, infarkt myokardu), cerebrovaskulární postižení (závratě, transitorní ischemické ataky, CMP). U přeživších se ve čtvrté dekádě rozvíjí postižení ledvin do chronického selhání ledvin. Lze rozeznat dvě základní varianty klasického fenotypu u mužů: renální (mírnější fenotyp, extrarenální příznaky málo výrazné – snad až 1–2 % všech chronicky dialyzovaných pacientů) a kardiální (vývoj hypertrofické kardiomyopatie ve středním věku, spolu s určitým stupněm ledvinového funkčního postižení – až 6,3 % všech pacientů s kardiomyopatií této věkové kategorie). Třetí variantu tvoří heterozygotní ženy; z nichž většina je asymptomatická, u části se mohou vyvinout méně závažné projevy AF (korneální dystrofie ve tvaru závitnice, angiokeratomy, akroparestezie) a u menšiny projevy kardiální a renální (až 12 % chronicky dialyzovaných pacientů v USA s diagnózou AF byly ženy). Stanovení korelace genotyp – fenotyp u AF je obtížné, vzhledem k tomu, že řada mutací je privátních (v rámci jedné rodiny) a vzhledem k tomu, že stejné mutace mají různé klinické projevy. Ledvinové postižení se projevuje sníženou schopností koncentrovat moč, proteinurií a progredující renální nedostatečností. Průměrný věk, kdy se (ne-nefrotická) proteinurie objeví je 34 let, průměrný věk vzniku chronického selhání ledvin 47 let. Až u 30 % pacientů s AF se vyskytuje arteriální hypertenze. V histologickém obrazu se GL-3 deponuje především v podocytech a epiteliálních buňkách distálního tubulu; zřetelná akumulace GL-3 je patrná rovněž v buňkách endotelu a hladké svaloviny cév. V moči lze prokázat deskvamoované distální tubulární buňky naplněné GL-3. U nemocných s AF ve stadiu chronického selhání led-

vin jsou patrné sklerotické změny glomerulů a arteriol, tubulární atrofie a tubulointersticiální fibróza. První klinická studie ERT (Replagal, odvozený od lidských buněčných linií) proběhla v roce 2001. Šestiměsíční léčba podávaná nitrožilně v dávce 0,2 mg/kg/hmotnosti  $1 \times 14$  dní u 26 hemizygotních pacientů s AF vedla k vzestupu počtu normálních glomerulů o 21 % ve srovnání s výchozím stavem, zatímco v kontrolní (placebo) skupině došlo k poklesu o 27 % ( $p = 0,01$ ). Také změny v rozsahu inkluzí GL-3 a změny glomerulární filtrace byly prokazatelné ve prospěch skupiny pacientů léčených ERT, na druhou stranu proteinurie se významně neměnila. Druhá studie proběhla u 58 pacientů léčených  $\alpha$ -gal B (Fabrazym, odvozený od křeččích buněčných linií), podávaným v dávce 1 mg/kg/hmotnosti. U pacientů s normální či lehce sníženou glomerulární filtrací byl primárním cílem stanovení vymizení mikrovaskulárních endoteliálních depozit GL-3 z bioptických vzorků po pěti měsících léčby. Tohoto cíle bylo dosaženo u 69 % pacientů ze skupiny ERT proti 0 ze skupiny kontrolní. V druhé navazující části studie byla léčba ERT hodnocena po 6 měsících – k vymizení GL-3 z endotelu (jakož i z mesangiálních buněk glomerulu a intersticiálních buněk) došlo u 98 % bioptovaných pacientů; v menší míře došlo k „vymytí“ buněk hladké svaloviny cév a ještě méně podocytů a distálních tubulárních buněk. Prokazatelné hladiny cirkulujících protilátek IgG proti rekombinantnímu enzymu  $\alpha$ -Gal A neměly za následek vznik imunokomplexů. Léčba ERT nevedla ke změně glomerulární filtrace v obou fázích studie. Účinnost a bezpečnost léčby oběma typy ERT byla prokázána v rámci obou studií, přičemž došlo v obou případech k poklesu plazmatických a močových koncentrací GL-3. Určitý příznivý účinek ERT na funkci ledvin bylo možno pozorovat i u obou kasuisticky zmíněných pacientů, přičemž přetrvávala mikroalbuminurie u druhého pacienta (podobný trend jako u pacientů léčených Replagalem – snad účinek velmi opožděného „vymývání“ GL-3 z podocytů).

#### **OTÁZKY A ODPOVĚDI (VÝBĚR):**

*Existující doporučené postupy (guidelines) k zahájení ERT?*

Podle některých recentních prací (1) by bylo vhodné zahájit náhradní enzymatickou léčbu u všech pacientů s AF. V ideálním případě by bylo vhodné zahájit léčbu, jakmile se objeví klinické příznaky. Také postižené děti a přenašečky s výraznými klinickými projevy by měly být léčeny. Léčení by měli být rovněž pacienti na chronické hemodialýze a pacienti po transplantaci, aby se vyhnuli závažným kardiálním a cerebrovaskulárním komplikacím.

*Jakými zásadami se řídit z hlediska dávkování? Jsou koncentrace GL-3 v krvi vhodným a citlivým ukazatelem?* Na podkladě recentního přehledu (1) jsou u  $\alpha$ -gal A (Replagal) doporučovány dávky 0,2 mg/kg/hmotnosti

1× 14 dní a u  $\beta$ -gal A (Fabrazyme) 1 mg/kg/hmotnosti 1× 14 dní. Léčba by pravděpodobně měla být vedena s cílem normalizovat plazmatické koncentrace GL-3. U dětí by léčba mohla být monitorována dle výskytu příznaků (bolest apod.).

*Je u pacientů s chybějící aktivitou endogenního enzymu zvýšené riziko vzniku imunitní reakce na přítomnost ERT? Mají protilátky proti  $\alpha$ -gal A neutralizující účinek? Jak ovlivňují účinnost a bezpečnost ERT?*

U  $\alpha$ -gal A a  $\beta$ -gal A se výskyt protilátek, převážně charakteru IgG pohybuje kolem 64, resp. 88 %. Nezdá se, že by přítomnost těchto protilátek ovlivňovala účinnost ERT. Vedlejší reakce, vázané na podání infzí se u  $\beta$ -gal A snižují v průběhu času z 20 na 10 %.

*Může vést transplantace jater k tvorbě dostatečného množství  $\beta$ -gal A?*

Po transplantaci fetálních jater u tří pacientů – hemizygotů s AF – nedošlo ke změnám koncentrací  $\beta$ -gal A v krvi a leukocytech. Údaje o transplantacích kostní dřeně u lidí nejsou k dispozici.

*Výsledky transplantací ledviny jsou u AF srovnatelné s jinými chorobami ledvin. Jak se mění aktivita endogenní  $\alpha$ -gal A po transplantaci a jaká je situace z hlediska rekurence AF ve štěpu? Je léčba ERT vhodná po transplantaci ledviny?*

Po transplantaci ledviny lze pozorovat dlouhodobě uspokojivou funkci štěpu. Zatímco normální aktivita  $\alpha$ -gal A ve štěpu je schopna katabolizovat endogenní glykosfingolipidové substráty, není enzym účinný vůči systémovým projevům AF. Transplantaci ledviny od pacientů s AF není vhodná, vzhledem k tomu, že ledviny obsahují depozita GL-3. Žádná reprezentativní studie se doposud nezabývala problematikou ERT u pacientů v hemodialyzačním léčení či po transplantaci ledviny. Pozorování u menšího počtu pacientů po transplantaci ledviny naznačují, že i v tomto případě je léčba ERT účinná a bezpečná, vedoucí ke zlepšení řady ukazatelů včetně hypertrofie levé komory.

*Jaký je optimální diagnostický přístup k ženám z rodin s AF?*

Detekce žen-přenašček s AF stanovením enzymatické aktivity  $\alpha$ -gal A není spolehlivá, jelikož řada obligátních heterozygotek má normální aktivitu  $\alpha$ -gal A. Proto je nezbytné vyloučit ženy-heterozygotky molekulárně biologicky.

## KOMENTÁŘ

**Doc. MUDr. Miroslav Merta, CSc.**

*Téma ledvinného postižení u AF a léčba rekombinantním enzymem  $\alpha$ -gal A je dnes mimořádně aktuální, jelikož z oblasti klinických zkoušek se tato léčba dostává do klinické praxe (schválení léčby v ČR se předpokládá v roce 2004). Otázkou přestává být, zda je*

*ERT účinná (resp. zda ERT není provázena příliš závažnými vedlejšími účinky), ale spíše dilemma, na které cílové osoby (či skupiny osob postižených AF) se přednostně zaměřit. Cena léčby ERT v době jejího zavedení do klinické praxe bude pravděpodobně natolik vysoká, že ji nebude možno poskytnout ihned všem osobám s AF (v Evropě stojí roční léčba zhruba 160 000 USD ročně). Znalost přirozeného vývoje onemocnění a ledvinného postižení zvláště (jako jednoho z nejzávažnějších orgánových projevů – ne-li nejzávažnějšího vůbec) nabývá proto na významu, jelikož vytváří pomocné vodítko pro odhad prognózy (jak celkové, tak prognózy renální) pacientů s AF a tím i pro úvahy o „potřebnosti“ léčby ERT. Do určité míry stoupá význam všech diagnostických metod (včetně molekulárně biologických, ale i invazivních, jako je renální biopsie), které mohou prognózu upřesnit. Do zcela nového světla se také dostávají screeningové a depistážní aktivity, cílené na odhalení nepoznaných a nedagnostikovaných pacientů s AF. Těmto pacientům (či alespoň části z nich) lze dnes nabídnout účinnou léčbu.*

– Pokud se zaměříme na obě kasuisticky zmiňované pacienty s AF léčené ERT, je zřejmé, že je možno pozorovat příznivý účinek na (zbytkovou) funkci ledvin jak ve fázi CHSL (u prvního pacienta léčeného CAPD), tak ve fázi chronické renální insuficience (u druhého pacienta, léčeného konzervativně). Kromě příznivého ovlivnění funkce ledvin se ERT uplatňuje i na mimoledvinných projevech AF (zvl. u zřetelný efekt u druhého zmiňovaného pacienta).

– Z hlediska informací poskytnutých v rámci fóra o onemocnění AF stojí za zmínku odstavec věnovaný dvěma velkými studiím, které doposud byly uskutečněny u nemocných s AF léčených ERT. V obou studiích byl pozorován příznivý účinek na funkci ledvin u nemocných se vstupními hodnotami glomerulární filtrace, která byla normální či jen lehce snižena. V současnosti probíhá další studie zaměřená specificky na posouzení účinnosti rekombinantního  $\alpha$ -gal A ve snižujících se dávkách na odstranění GL-3 z cévního endotelu ledvin; studie se účastní i česká pracoviště. Lze předpokládat, že v další fázi budou probíhat rovněž rozsáhlejší studie zaměřené na posouzení účinnosti ERT i u pacientů s pokročilou renální insuficiencí, ve stadiu chronického selhání ledvin (ať již dialyzovaných či po transplantaci ledviny). V mezidobí se budou naše zkušenosti opírat o kasuistická pozorování a/či výsledky léčby u malých skupin pacientů.

– Z hlediska otázek a odpovědí si zasluhují komentář především dvě témata:

- Co se týká doporučených postupů k zabránění ERT, uvádí se, že cílem by mělo jednak zabránit vzniku klinických projevů AF (u mladých jedinců) a u pacientů s pokročilejší fází onemocnění zabránit progresi choroby a pokusit se o odstranění projevů onemocnění. V konečném důsledku to znamená

uvažovat o ERT prakticky u všech osob s AF. Patrně ne náhodou tato situace poněkud připomíná vývoj diskusí v posledních 15 letech týkajících se indikací léčby rekombinantním erythropoetinem u nemocných s anémií renálního původu (jejichž výsledkem je dnes doporučení léčit rekombinantním erythropoetinem velkou většinu nemocných s anémií renálního původu s cílem dosáhnout cílových hodnot erythropoézy blízcí hodnotám u zdravé populace).

- Velmi důležité je, že nebyl pozorován negativní klinický důsledek vzniku protilátek proti  $\alpha$ -gal A. To je jistě velmi příznivý předpoklad dlouhodobé účinnosti léčby ERT.

Závěrem lze konstatovat, že téma ERT u AF je nejen zajímavé, ale je aktuální i pro české pacienty s AF, které bude možno zanedlouho tímto způsobem léčit (resp. již dnes jsou někteří z nich léčeni v rámci klinických studií).

#### Literatura

1. Desnick RJ, Brady R, Barranger J, et al. Fabry disease, an under-recognized multisystem disorder: Expert recommendation for diagnosis, management, and enzyme therapy. *Ann Intern Med* 2003; 138:338–346.

## Účinnost léčby kortikosteroidy při IgA nefropatii

Pozzi C, Andrulli S, Del Vecchio L, Melis P, Fogazzi GB, Altieri P, Ponticelli C, Locatelli F. Corticosteroid effectiveness in IgA nephropathy: Long-term results of a randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 157–163.

V úvodu autoři revokují práce zabývající se hodnocením účinnosti léčby kortikosteroidy při IgA nefropatii (IgAN) – nejrozšířenějšího glomerulárního onemocnění, vedoucího až v 50 % k nezvratnému selhání ledvin v průběhu 20 let. Výsledky dříve publikovaných studií byly nejednoznačné. Hodnocené soubory byly poměrně malé, zahrnovaly jak děti, tak dospělé, onemocnění se vyznačovalo různým stupněm závažnosti a rozdílnou proteinurií. V roce 1999 publikovali Pozzi a spol. výsledky pětiletého sledování léčby u souboru nemocných s IgAN léčených po dobu 6 měsíců kortikosteroidy. Z hlediska funkčního (hodnoceno dle rizika, že dojde ke dvojnásobení plazmatické koncentrace kreatininu), tak i na podkladě posuzování proteinurie byly změny statisticky významně příznivé u léčených pacientů léčených kortikosteroidy ve srovnání s pacienty neléčenými. Předmětem této očekávané práce je hodnocení výsledků léčby po 10 letech sledování.

*Soubor a metody:* Vstupní kritéria byla podrobně publikována dříve (1); v letech 1987–1995 bylo do studie zahrnuto 86 dospělých pacientů s biopticky ověřenou diagnózou IgA nefropatie, s proteinurií 1 až 3,5 g/24 hodin a hodnotami kreatininu v séru ( $S_{kr}$ ) <

1,5 mg/dl (126 mmol/l). Pacienti byli randomizováni do dvou skupin: skupina aktivní léčby kortikosteroidy (n = 43, léčba 1 g methylprednisolonu po dobu tří následujících dnů v úvodu léčby a v měsících 2 a 4, kromě toho perorální léčba prednisonem v dávce 0,5 mg/kg/každý druhý den po dobu 6 měsíců) a skupina podpůrné léčby (n = 43). U všech nemocných byla v úvodu provedena renální biopsie, u nemocných obou skupin byla povolena léčba diuretiky, antihypertenzivy (včetně inhibitorů ACEI – a/nebo blokátorů receptoru pro angiotensin II – ARB) a antiagregačními preparáty. Kromě standardních údajů, jako jsou hodnoty  $S_{kr}$  a arteriálního krevního tlaku, byly hodnoceny rovněž histologické parametry závažnosti renálního postižení (na podkladě bodového hodnocení stupně a rozsahu glomerulární sklerózy, přítomnosti srpků, tubulární atrofie a infiltrátů, intersticiální fibrózy a vaskulární sklerózy) – jako mírné postižení bylo označeno skóre 0–7, střední postižení odpovídalo skóre 8–14 a závažné postižení skóre 15–21. Primárním sledovaným ukazatelem (end-point) byl vzestup  $S_{kr}$  o 100 % nad výchozí hodnotu, sekundární end-point představovala proteinurie (pokles na < 1 g/24 hodin představoval minimální odpověď a pokles na < 0,5 g/24 hodin představoval optimální odpověď). Z hlediska statistických metod stojí za zmínku snaha o zjištění možného vztahu mezi účinkem kortikosteroidů a histologickými změnami v renální biopsii.

*Výsledky: Ledvinné přežití:* 10leté (renální) přežití bylo zřetelně vyšší u pacientů léčených kortikosteroidy (97 % versus 53 %, p = 0,0003). U 1/43 (2,3 %) pacientů léčených kortikosteroidy a u 13/43 (30,2 %) pacientů ze skupiny bez kortikosteroidů došlo ke vzestupu  $S_{kr}$  o 100 % nad výchozí hodnotu za dobu období s mediánem sedm let; u 1/43 pacientů ve skupině s kortikosteroidy a u 5/43 pacientů ve skupině kontrolní byla zahájena dialyzační léčba. Metodou Coxovy multivariační regresní analýzy bylo možno prokázat, že nezávislé prediktivní faktory představují: 1) léčba kortikosteroidy, 2) nízké histologické skóre v renální biopsii, 3) pokles proteinurie po 6 měsících léčby, 4) absence vzestupu proteinurie v průběhu sledování. *Proteinurie a léčba kortikosteroidy:* Minimální odpovědi (pokles proteinurie na < 1 g/24 hodin) bylo dosaženo po 6 měsících u 19/43 (44 %) pacientů léčených kortikosteroidy a u 9/43 (21 %) pacientů v kontrolní skupině (p = 0,04); po jednom roce bylo této odpovědi dosaženo u 31/43 (72 %) pacientů léčených kortikosteroidy a u 13/43 (30 %) pacientů v kontrolní skupině (p < 0,01). Optimální proteinurickou odpověď byla pozorována po 6 měsících u 8/43 (19 %) pacientů léčených KS a u 2/43 (5 %) neléčených pacientů (p = 0,09); po 12 měsících byla odpověď pozorována u 11/43 (26 %) a u 2/43 (5 %) (p = 0,014). Medián hodnot proteinurie v celém sledovaném období dosáhl 0,8 g/24 hodin ve skupině pacientů léčených kortikosteroidy a 1,7 g/24 hodin ve skupině kontrolní, přičemž (pouze) ve skupině bez

kortikosteroidů stoupla variabilita proteinurie. Pouze u 2/43 pacientů léčených kortikosteroidy došlo k vzestupu proteinurie na hodnotu vyšší než 1 g/24 hodin proti průměrné hodnotě proteinurie v sledovaném období (ani v jednom případě však pacienti nedosáhli tzv. primárního end-pointu); naopak ve skupině kontrolní se zvýšila proteinurie u 5/43 pacientů, přičemž u všech došlo ke zdvojení hodnoty  $S_{kr}$ . **Proteinurie a vývoj onemocnění:** Vstupní proteinurie se mezi soubory pacientů s progredující formou IgA nefropatie (tj. těch, kteří dosáhli primárního cíle,  $n = 14$ ) a pacientů s neprogredující formou ( $n = 72$ ) nelišila (1,7 g/24 hodin versus 1,9 g/24 hodin). V průběhu dalšího sledování však proteinurie významně poklesla pouze u 72 pacientů s neprogredující formou IgA nefropatie (na medián 1,1g/24 hodin po 6 měsících a na 0,6 g/24 hodin po sedmi letech sledování). U 14 pacientů s progresí IgAN se proteinurie zvýšila po 6 měsících na 2 g/24 hodin a na 3,3 g/24 hodin po pětiletém mediánu sledování. Také medián proteinurie za dobu sledování se významně lišil mezi oběma skupinami (1 g/24 hodin u skupiny léčené kortikosteroidy a 3,3 g/24 hodin u skupiny kontrolní). **Histologické skóre a progresse nefropatie:** Rozložení tří histologických stupňů (třídy) postižení (mírné, střední, závažné) bylo obdobné u obou skupin pacientů (s kortikosteroidy a bez kortikosteroidů), přičemž nejčastější bylo postižení mírné (u 57 % všech pacientů), méně časté postižení středního stupně (35 %) a nejméně často bylo postižení závažné (8 %). Z pacientů léčených kortikosteroidy měl pouze jeden progredující formu IgA nefropatie; jeho vstupní histologické postižení bylo střední závažnosti. Z pacientů bez kortikosteroidů ( $n = 43$ ) se do skupiny s progredující formou nemoci ( $n = 13$ ) dostalo 6/26 (23 %) pacientů s mírným postižením, 5/15 (33 %) se středním stupněm postižení a 2/2 (100 %) se závažným stupněm postižení. **Hypertenze a léčba inhibitory ACE:** Celkově 62 % pacientů celého souboru mělo arteriální hypertenzi (krevní tlak > 140/90 mm Hg) – ať již při vstupu do studie či v jejím průběhu. Podíl pacientů s hypertenzí se významně nelišil mezi oběma sledovanými soubory (s kortikosteroidy a bez kortikosteroidů). Celkem 47 pacientů užívalo inhibitory ACE, a to po dobu nejméně 6 měsíců, při vstupu do studie pouze 6 pacientů z každé podskupiny bylo léčeno inhibitory ACE.

**Diskuse:** Ačkoli léčebný účinek kortikosteroidů je prokazatelný jak z hlediska funkčního (primární end-point), tak z hlediska proteinurie (sekundární end-point), je obtížné předem stanovit ty pacienty, u nichž dojde ke spontánní remisi, a naopak ty, kteří na léčbu kortikosteroidy neodpovdí. Přesnějším prediktivním ukazatelem než výchozí hodnota proteinurie samotná jsou v tomto směru změny proteinurie v průběhu léčby. To je v souladu se závěry velké studie u 298 pacientů s IgAN, které vyzdvihují nezávislý prediktivní význam hodnot proteinurie a výše arteriálního krev-

ního tlaku v průběhu sledování na progresi onemocnění (2). Rozdíly ve výši arteriálního krevního tlaku ani efekt inhibitorů ACE se neuplatnily na odlišném vývoji onemocnění u některých pacientů (progredující forma IgAN versus neprogredující forma onemocnění) v rámci studie. Histologické skóre u pacientů neléčených kortikosteroidy představovalo významný prognostický faktor, přičemž riziko zdvojnásobení vstupní hodnoty kreatininu stoupalo z mírného k závažnému typu histologického postižení; ani při mírném stupni postižení nebyl vyloučen vývoj progredující formy IgAN (až 23 % pacientů této podskupiny). Při léčbě kortikosteroidy je situace poněkud odlišná – ani u jednoho pacienta s těžkým stupněm histologického skóre nedošlo k vývoji progredující formy IgA nefropatie. Léčbu kortikosteroidy (přínejmenším při  $S_{kr} < 1,5$  mg/dl) nelze proto indikovat pouze na podkladě histologického skóre. Na podkladě příznivých výsledků studie byla vypracována taktika zahájení léčby kortikosteroidy u všech pacientů s IgAN s proteinurií > 1 g/24 hodin. Mechanismus působení kortikosteroidy není jasný – lze uvažovat nejspíše o potlačení proliferativních změn navozených akutní fází nemoci. Nežádoucí účinky léčby kortikosteroidy nebyly ani po 10 letech sledování zaznamenány (1 případ vzniku diabetu).

## KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Miroslav Merta, CSc.

*Studie Pozziho představuje nejreprezentativnější práci zabývající se účinkem léčby kortikosteroidy u IgA nefropatie. Je přesto možno přijmout její závěry bez hlubší analýzy a přistoupit mechanicky na doporučovanou léčebnou taktiku (založenou na výsledcích studie) a podávat všem pacientům s IgAN a proteinurií >1 g/24 hodin KS? Pravděpodobně nikoli, přičemž zvláštní pozornost si zaslouhují především tyto aspekty:*

- hodnocení kvality studie,
- vztah k ostatním studiím zabývajícím se účinkem KS u IgAN,
- vztah léčby KS k ostatním léčebným postupům u IgAN v rámci Pozziho studie (zvl. podávání inhibitorů ACE/blokátorů  $AT_1$  receptorů),
- stanovení místa kortikosteroidů v léčebném arzenálu používaném v rámci IgAN.

**Hodnocení kvality studie:** Rada autorů (3,4) podrobila kritickému rozboru práce zabývající se tématem léčby u IgAN a souhrnně lze uvést, že se shodují na tom, že prací, které by splňovala dnes požadovaná náročná kritéria (především z hlediska designu a metodologie studie), tak aby mohla být považována za kvalitní, je zřetelný nedostatek. Přísně vzato, závěry z většiny publikovaných prací v této oblasti mohou být považovány za nepřesvědčivé/nepřesvědčivé. Důvodů může být více, jedním z nich je nepochybně skutečnost, že ačkoli z pohledu nefrologie se může IgA nefropatie jevit jako onemocnění časté, je to

z pohledu širšího přece jen onemocnění relativně vzácné na to, aby bylo možno snadno získat velké reprezentativní soubory pacientů s porovnatelnými parametry (ať již z hlediska funkčního/histologického či jiného). Pozziho studie (která má charakter PRCT – prospective randomized controlled trial – tedy prospektivní randomizované kontrolované studie) se blíží snad nejvíce požadovaným parametrům kvalitní studie.

*Vztah k ostatním studiím zabývajícím se účinkem KS u IgAN:* Ačkoli prací zabývajících se léčbou kortikosteroidy u IgAN je více, a některé z nich byly publikovány již v 80. letech, je obtížně srovnávat jejich výsledky. Pomineme-li fakt, že se jedná o práce s menšími soubory pacientů, liší se dosud publikované práce především jednak vstupními parametry (odlišná závažnost postižení z hlediska vstupní proteinurie), jednak odlišnou taktikou léčby, avšak zejména délkou sledování. Dlouhodobé výsledky Pozziho studie v tomto směru zřetelně předčí ostatní dosud publikované práce. Je vhodné připomenout, že Pozziho práce se zabývá problematikou léčby kortikosteroidy u nemocných s prakticky normální funkcí ledvin a nelze její výsledky automaticky extrapolovat na situaci u nemocných s pokročilejším poklesem glomerulární filtrace.

*Vztah léčby KS k ostatním léčebným postupům u IgAN v rámci Pozziho studie (zvl. podávání inhibitorů ACE/blokátorů AT<sub>1</sub> receptorů):* Analyzujeme-li u Pozziho studie vstupní parametry z hlediska arteriálního krevního tlaku a použitých antihypertenzivních léků, autoři studie obecně konstatují, že oba hodnocené podsoubory (kortikosteroidy versus podpurná léčba) se z tohoto hlediska nelišily. Na druhou stranu autoři uvádějí, že inhibitory ACE bylo při vstupu do studie léčeno pouze po šesti pacientech v obou podskupinách, přičemž kritéria hypertenze byla volena (z dnešního pohledu) jako málo přísná. Jinými slovy, je pravděpodobné, že plný potenciál antihypertenzivního/antiproteinurického účinku inhibitorů ACE (nemluvě o možné potenciaci kombinací ACEI + blokátory AT<sub>1</sub> receptorů) nebyl ve studii využit. Lze předpokládat, že hlavním důvodem je především ta okolnost, že v době vzniku studie (tj. zhruba před 10 lety) nebyl příznivý účinek této podpurné léčby plně znám či doceněn.

*Stanovení místa kortikosteroidů v léčebném arzenálu používaném v rámci IgAN:* Co je tedy hlavním poselstvím Pozziho práce z hlediska možného užití kortikosteroidů u IgAN? Hlavním přínosem je průkaz a potvrzení faktu, že léčba kortikosteroidy vede k poklesu proteinurie a snižuje progresi renální insuficience – mechanismem sice ne zcela jasným (nejspíše útlumem proliferativních lézí v akutní fázi nemoci), avšak nezávislým na ovlivnění arteriální hypertenze u IgA nefropatie. Tento mechanismus se uplatňuje v časných

fázích nemoci. Je přitom zřetelný, vázaný na jednorázovou léčbu (půlroční léčbu) a má dlouhodobý efekt (zřetelný stabilizující efekt na funkční parametry a proteinurii). Je jistě otázkou, zda a případně nakolik se tento efekt může uplatnit i v pokročilejších fázích IgA nefropatie. Pozziho studie však nedává odpověď na některé otázky, které se mohou v této souvislosti objevit především ve vztahu k dalším léčebným alternativám (pro stručnost zmiňuji především inhibitory ACE/blokátory receptorů AT<sub>1</sub>, ačkoli by bylo možno zmínit i další léčebné prostředky, jako např. „fish oil“). Je léčba kortikosteroidy alternativou léčby inhibitory ACE/blokátory receptorů AT<sub>1</sub>? Nebo je vhodnější uvažovat o sekvenční léčbě (nejdříve nasazení kortikosteroidů a poté inhibitorů ACE/blokátorů receptorů AT<sub>1</sub> – případně obráceně?). Případně nebyla by optimální léčba kombinovaná léčba (kortikosteroidy + ACE/blokátory receptorů AT<sub>1</sub>)? V současné době probíhá řada studií, jejichž cílem je dát odpověď na tyto otázky. Stručně lze konstatovat, že z důvodu jejich (malého) rozsahu, (nedostatečné) kvality ani (krátké) délky sledování účinku nelze na jejich podkladě jednoznačně volit ani jednu z uvedených léčebných variant. Je pravděpodobné, že do té doby, než budou k dispozici výsledky studií majících zásadnější výpočetní hodnotu, bude se léčebná taktika opírat o plné využití potenciálu ACE/blokátory receptorů AT<sub>1</sub> (anti-hypertenzivní/antiproteinurický efekt) v případné kombinaci s kortikosteroidy (při výraznější proteinurii, v případech předpokládané aktivity onemocnění na podkladě klinického průběhu a/či histologického obrazu). Pro úplnost je třeba dodat, že samostatnou kapitolu v léčebných taktikách tvoří přítomnost nekrotizujících lézí v histologii a/či progredující renální insuficience (zde se uplatňuje kombinovaná imunosupresivní léčba). Sporný je účinek kortikosteroidů podávaný u nemocných s IgA nefropatií v pokročilejší fázi chronické renální insuficience.

Závěrem lze uvést, že s ohledem na skutečnost, že patogeneze IgAN není dosud plně objasněna lze přirozený průběh onemocnění a prognózu odhadnout jen zčásti a volba optimálních léčebných postupů (včetně kortikosteroidů), podložených především empirickými zkušenostmi, je proto často nejistá.

#### Literatura

1. Pozzi C, Bolasco PG, Fogazzi GB, Andrulli S, Altieri P, Ponticelli C, Locatelli F. Corticosteroids in IgA nephropathy: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353(9156):883–887.
2. Bartosik LP, Lajoie G, Sugar L, Cattran DC. Predicting progression in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2001;38(4):728–35.
3. Strippoli GFM, Manno C, Schena FP. An „evidence-based“ survey of therapeutic options for IgA nephropathy: assessment and criticism. *Am J Kidney Dis*. 2003;41:1129–1139.
4. Floege J Evidence based recommendations for immunosuppression in IgA nephropathy: handle with caution. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2003; 18:241–245.