

POSTGRADUÁLNÍ NEFROLOGIE

VÝBĚR ZE SVĚTOVÉ LITERATURY S KLINICKÝMI KOMENTÁŘI

Ročník XII Číslo 1

Březen 2014

Řídí redakční rada:

Předseda:

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

Členové:

Prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.
I. interní klinika FN, Plzeň

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.
Hemodialyzační středisko
FN Hradec Králové

Prof. MUDr. Sylvie Opatrná, Ph.D.
I. interní klinika LF UK Praha a FN Plzeň

Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.
Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN, Praha

Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.
Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN, Praha

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.
Klinika nefrologie TC IKEM, Praha

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

Informační bulletin
Postgraduální nefrologie

Vydává 4x ročně

 **MEDICAL TRIBUNE CZ**
GLN SKOPNY  Süddeutscher Verlag

Redakce:

Mgr. D. Lipovská, Bc. Jitka Štěrbová

Vydání umožňuje vzdělávací grant
společnosti Medonet Pharma, s.r.o.

Zástupce:

PharmDr. Martin Veselý

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

Copyright © 2014

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.

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

- **Komplexní péče o dialyzované pacienty..... 2**

KOMENTOVANÉ ČLÁNKY

- **Kombinace inhibitoru ACE a sartanu není u pacientů s diabetickou nefropatií
více renoprotektivní než monoterapie sartanem a má více nežádoucích účinků..... 4**
- **Vliv analogu somatostatinu na progresi autosomálně dominantní
polycystické choroby ledvin..... 6**
- **Tradiční čínská medicína v léčbě membranózní nefropatie: šarlatánství
či vědecky podložené výsledky? 7**
- **Perorální nutriční podpora během dialýzy a mortalita hemodialyzovaných
pacientů 9**
- **Koncentrace IL-6 v dialyzátu predikuje zvyšování peritoneálního transportu
u pacientů léčených peritoneální dialýzou 10**
- **Překvapivé informace o asociaci králičího antithymocytárního globulinu
s aterosklerózou..... 12**
- **Účinek konverze z cyklosporinu na tacrolimus na endoteliální progenitorové
buňky u dlouhodobě stabilních příjemců transplantované ledviny..... 13**

KASUISTIKA

- **Hemoragická horečka s renálním syndromem (HFRS) imitující
hemolyticko-uremický syndrom (TTP/HUS) – diferenciálně
diagnostický oříšek..... 15**



www.nefrol.cz

Vydávají:

Česká nefrologická společnost a Česká transplantační společnost
Vydání umožňuje vzdělávací grant společnosti Medonet Pharma, s.r.o.

MEDONET partner



Česká
Transplantační
Společnost

www.transplant.cz

Komplexní péče o dialyzované pacienty

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.

Dialyzační lékař se zabývá nejen dialýzou, ale i mnoha klinickými problémy (pravidelné dialyzační léčení není jen dialýza). Existuje však jen velmi málo zdrojové literatury o tom, co spadá do komplexní péče o dialyzované pacienty a jak se vlastně o tyto pacienty starat. Uvádíme nástin této problematiky, zpracovaný podle rubriky „Core Curriculum“ (AJKD, 2013). Text může být užitečným podkladem pro praxi. Na druhou stranu, ani zde nelze najít odpovědi na všechny konkrétní otázky a ani obsahem nemůže být přijímán bez výhrad. Je však užitečné se s ním seznámit.

Imunizace

Imunizace je nedílnou částí komplexní péče o nemocné se selháním ledvin, neboť riziko přenosných infekcí je u nich vysoké. Dialyzovaní pacienti mají sníženou odpověď na vakcinaci; tvorba ochranných protilátek je často nedostatečná. Přesto je doporučeno dialyzované pacienty očkovat. Existují celkem tři způsoby, jimiž lze odpověď na vakcinaci u dialyzovaných pacientů zvýšit: změna imunizačního schématu, zvýšení dávky podávané vakcíny, přidání adjuvantní látky (která vede k vyšší buněčné a humorální odpovědi na vakcínu). Je popsán i synergický účinek simultánní vakcinace proti více patogenům.

Vakcinace proti hepatitidě B je stále významná, i když hromadné nákazy, ke kterým docházelo v sedmdesátých a osmdesátých letech na dialyzačních pracovištích, již dnes nevidíme. Ochranný titr protilátek po vakcinaci vytvoří 34–88 % dialyzovaných pacientů, a to i při aplikaci vyšších dávek. Vyšší odpověď je dosažena po adjuvantní vakcíně (u nás nyní přípravek Fendryx). Pacienti, kteří odpověděli na vakcinaci a získali ochrannou hladinu protilátek, která však v čase klesla, dostávají „booster“ dávku. Pacienti, kteří na základní očkovací schéma neodpověděli, mohou být dále očkováni (není však pevně stanoveno, jakým způsobem – zdali podat celé očkovací schéma, či jen jednotlivé dávky). Je známo, že lepší výsledky dává vakcinace v časnějších fázích chronických nemocí ledvin (očkování v predialýze, nikoli až po vstupu do dialyzačního programu).

Očkování proti chřipce (včetně vakcinace proti kmenu H1N1) je spojeno s ochranným titrem protilátek u 36–90 % (resp. u 33–64 % pro H1N1) pacientů. Takto vysoká variabilita je vysvětlována rozdíly mezi kohortami pacientů i rozdíly v potenciálu jednotlivých vakcín. Vakcinace proti chřipce je poměrně bezpečná, zatímco mortalita dialyzovaných pacientů při chřipce H1N1 je relativně vysoká. Podle dokumentu Core Curriculum se doporučuje každoroční očkování, i když neexistují data, která by prokazovala, že očkování dialyzovaní pacienti mají celkově lepší prognózu.

Další oblastí je *očkování proti tetanu, pneumokokům, varicella-zoster a papillomaviru*. V tomto kontextu je u dialyzovaných pacientů jen velmi málo konkrétních informací. Protilátková odpověď je i zde nižší než v běžné populaci. V České republice se v současné době dokončuje společný dokument vakcinologů a nefrologů, který by stanovil doporučení, jak postupovat při očkování dialyzovaných pacientů.

Screening nádorových onemocnění

Riziko karcinomu ledvin je pro ESRD pacienty 3,6–24,1krát vyšší; je spojeno s tzv. získanými cystami ledvin dialyzovaných

pacientů (acquired cystic kidney disease). Karcinom močového měchýře a močovodu je 1,5–16,4krát častější, je uváděna souvislost s nadužíváním analgetik, tzv. balkánskou nefropatií a rovněž s perorálním užíváním cyklofosfamidu. Mnohočetný myelom je přibližně čtyřikrát častější (je však otázkou, zda vzniká *de novo*, či zda jde o pacienty primárně s myelomem a následně se selháním ledvin). Vyšší je i výskyt děložního karcinomu a karcinomu jater (souvislost s hepatitidou B i C). O něco vyšší (přibližně 2,3krát) je i výskyt tumorů štítné žlázy a dalších endokrinních orgánů. Naopak, zřejmě není zvýšeno riziko karcinomu prostaty (riziku výskytu 0,9–2,1). Celkově není vyšší riziko kolorektálního karcinomu ani karcinomu prsu.

V běžné populaci jsou screeningové programy doporučovány podle výskytu nemoci ve vztahu k riziku screeningu, senzitivitě a specifitě testů, a také podle toho, zda s uplatněním screeningu je skutečně dosažen výsledek, tj. je snížena mortalita. Běžné screeningové postupy je tedy potřeba aplikovat individuálně, s přihlédnutím k věku a k dalším nemocem dialyzovaného pacienta (neboli k jeho prognóze). Lze doporučit mamografické vyšetření u žen ve věku nad 40 let a současně zařazených v transplantačním programu a gynekologické vyšetření každé dva roky (u žen na čekací listině na transplantaci každý rok). Screening kolorektálního karcinomu není indikován ve věku nad 75 let a při očekávané délce života kratší než 10 let; naopak u pacientů zařazených do čekací listiny je žádoucí. U ostatních pacientů postupujeme individuálně.

Sluch a zrak

Porucha sluchu je u dialyzovaných pacientů významně častější než v běžné populaci. Často si neuvědomujeme, že špatný sluch má nejméně polovina (ale až tři čtvrtiny) dialyzovaných pacientů. Ke ztrátě sluchu přispívají elektrolytové abnormality, hypertenze, expozice radiokontrastním látkám, ototoxická medikace (cave! i velké dávky furosemidu) a zřejmě též polyneuropatie spojená se selháním ledvin. Vztah k délce dialyzačního léčení či k sérovým koncentracím močoviny nebyl doložen. U některých pacientů zjišťujeme i vestibulární poškození (zejména po předchozí léčbě aminoglykosidy). Pro všechny dialyzované pacienty je doporučováno periodické vyšetření sluchových funkcí s navazující další péčí.

Rovněž oční onemocnění jsou u dialyzovaných pacientů častější než v běžné populaci. Spadá sem katarakta, subkonjunktivální a rohovkové kalcifikace (detekovatelné štěrbínovou lampou), neuropatie n. opticus, mikrovaskulární a diabetická retinopatie a makulární degenerace. Některá onemocnění ledvin jsou s očním poškozením přímo sdružena (stejně jako u některých sluchových poruch) – příkladem je Alportův syndrom.

Antikoagulace heparinem při mimotělní eliminační proceduře je obecně považována za bezpečnou – nebylo doloženo, že by závažné oční hemoragické komplikace byly spojeny s podáváním heparinu. Jsou však popsány případy akutního zhoršení glaukomu při hemodialýze (léčebně se podává acetazolamid). Ze všech výše uvedených důvodů vyplývá, že je žádoucí, aby dialyzovaní pacienti byli pravidelně kontrolováni očním specialistou. Zejména nutně to je u diabetiků.

Dentální zdraví

S chronickým onemocněním a selháním ledvin jsou často spojeny periodontitida, porušení zubní skloviny a další abnormality, včetně například xerostomie. Zubní hygiena často vážne. Bylo opakovaně popsáno, že zánětlivé onemocnění v ústní dutině, zejména periodontitida, jsou spojena se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem (mikrozánět se systémovými důsledky).

Příčiny časté periodontitidy u dialyzovaných pacientů nejsou zcela jasné. Uvádí se souvislost s komplexní poruchou imunity, ale i s antikoagulací, kdy častěji dochází ke krvácení z dásní a následné bakteriální kolonizaci. Kromě systémové zánětlivé odezvy může špatný stav chrupu pragmaticky vyústit v malnutrici. Další abnormalitou, naštěstí u nás nijak častou, jsou kostní změny až charakteru „hnědých“ tumorů při hyperparatyreóze. Častěji se setkáváme i s parodontitidou. Xerostomii může indukovat a akcentovat chronická medikace (beta-blokátory a alfa-blokátory; antidepresiva; antihistaminika apod.), ale i kouření a alkohol. Z uvedeného vyplývá doporučení pro pravidelné stomatologické vyšetření a ošetření u dialyzovaných pacientů (Akar, 2011).

Zlomeniny a pády

Zlomeniny krčku femuru jsou u dialyzovaných pacientů až čtyřikrát častější ve srovnání s běžnou populací. Rizikovými faktory jsou pokročilý věk, nízký BMI, nízký sérový albumin (malnutrice), ischemická choroba srdeční a ischemická choroba dolních končetin; dále i nízká funkční zdatnost (závislost na pomoci druhých osob). Fraktury krčku (ale i jinde lokalizované fraktury) jsou spojeny s významně horší prognózou. Uvádá se, že až polovina dialyzovaných pacientů ve věku nad 50 let prodělala zlomeninu kosti.

V současné době se intenzivně diskutuje o tom, jaký význam má u dialyzovaných pacientů stanovení kostní denzity metodou DXA. Je známo, že i při snížené pevnosti kosti může být u dialyzovaných pacientů denzita prakticky normální, resp. že densitometrické vyšetření nemá tak silnou hodnotu pro predikci fraktur jako v běžné populaci (i když jsou fraktury u dialyzovaných čtyřikrát častější než v běžné populaci, dochází k nim i u pacientů bez poklesu kostní denzity).

Fraktury jsou důsledkem nejen porušení struktury a pevnosti kostí, ale i řady dalších okolností včetně častého výskytu pádů u dialyzovaných osob. Pády jsou u dialyzovaných pacientů přibližně dvakrát častější než u nedialyzovaných osob vysokého věku. Rizikové faktory jsou věk a komorbidita. Pokud již k pádu došlo, je pravděpodobné, že k němu opět dojde (proto je potřeba se pacientů ptát – riziko pádu se dá takto rozpoznat).

Hemodialyzační procedura sama o sobě může riziko pádů zvyšovat! Riziková je postdialyzační hypotenze, arytmie, postdialyzační únava a vyčerpání. Naopak, vhodnými se jeví léčba vitamínem D a cvičení, resp. fyzická aktivita. Již aktivní postoj dialyzačního střediska může riziko pádů minimalizovat (uzpůsobení pracovního prostředí).

Křehkost (frailty)

Termínu frailty je nyní v nefrologii věnována stále větší pozornost. Původně byl popsán u starých osob, kde predikoval hospitalizaci a mortalitu. Původní definice vyžadovala přítomnost tří či více z následujících kritérií: nechťená ztráta hmotnosti, svalová slabost, únava a vyčerpání, nízká fyzická aktivita a nefyziologicky pomalá chůze. U dialyzovaných pacientů se zjistilo, že tuto definici splňují až dvě třetiny z nich. Tento syndrom by u dialyzovaných pacientů měl být aktivně detekován, nefrologové by o něm měli vědět a aktivně ho rozpoznávat. V pozadí tohoto stavu totiž může být jiné chronické onemocnění, které je při časném zachytu možno řešit.

Rady pro zdraví (cvičení, prevence a léčba obezity, alkohol, kouření)

Dialyzovaní pacienti již z podstaty léčby mění životní styl. Často si neuvědomujeme, že mnozí z nich tráví svůj mezidialyzační čas pasivně. Jen 13 % dialyzovaných pacientů splňuje představu o minimální potřebné fyzické aktivitě (tříkrát týdně chůze 30 minut). Jen necelá polovina nefrologů doporučuje svým dialyzovaným pacientům pohyb. V tomto kontextu jsou velké rezervy. Fyzické cvičení je možné a vhodné dokonce během hemodialýzy.

Data o výskytu a tíži obezity u našich dialyzovaných pacientů nejsou známa. V USA se uvádí, že obezní je třetina dialyzovaných pacientů.

Až jedna čtvrtina dialyzovaných pacientů měla pozitivní výsledek testu, který detekoval abúzus alkoholu (na podkladě dotazníku MAST), zatímco odhad pro běžnou populaci je 5–10 %. Nejsou k dispozici konkrétní data, jak k alkoholismu dialyzovaných pacientů přistupovat; prognóza v dialyzačním programu, ale i po transplantaci, je zhoršená.

Kouření je prokazatelně negativní prognostický faktor, zejména kardiovaskulární. Pro dialyzované pacienty neexistují žádné studie o tom, zda a jak úspěšně je odvykání kouření. Velmi omezené jsou i informace o možnostech farmakoterapie. Bupropion zřejmě podávat lze, ale ve třetinové dávce; vareniclin v denní dávce maximálně 0,5 mg. Všechny tyto postupy však patří do rukou specialistů.

Kognitivní funkce a deprese

Porucha kognitivních funkcí u dialyzovaných pacientů je častá, což zkušené dialyzační lékaře nepřekvapí (výskyt nejméně u jedné čtvrtiny až třetiny pacientů).

Delirium (akutní specifická porucha kognitivních funkcí) je na rozdíl od kognitivních funkcí akutním stavem s měnlivým průběhem. Riziková je i určitá farmakoterapie (tramadol, gabapentin, hypnotika a sedativa). Delirium může nasedat na demenci a přispět vlastně k jejímu rozpoznání.

Deprese je častá i v běžné populaci (je uvedeno 10–20 %). U hemodialyzovaných pacientů je častější (20–30 %). Tito pacienti mají horší kvalitu života, nižší funkční zdatnost a častěji trpí bolestmi. Jsou častěji hospitalizováni a mají horší prognózu. Je však obtížné říci, že deprese znamená vyšší komorbiditu. Je pravděpodobnější, že pacient s řadou přidružených nemocí je více disponován pro depresivní reakci.

Je důležité si uvědomit, že deprese negativně ovlivňuje kognitivní funkce! Deprese zhoršuje spolupráci pacienta, jeho akceptaci našich rad, adherenci k léčbě včetně užívání předepsané medikace. Často pacientům opakujeme, že je nezbytné, aby dodržovali léčebný režim, omezili tekutiny, sůl, fosfor a draslík. A pacienti naše rady často zanedbávají. Zdaleka se nemusí jednat o nespokojenost. Naši pacienti našim radám nemusejí rozumět či jim ani nejsou schopni rozumět. Nezbyvá, než požadavky co nejvíce zjednodušit a vysvětlit je opakovaně, pomalu a trpělivě.

Dalším důležitým aspektem je somatizace deprese. Pokud si pacient stěžuje na určitý symptom, vždy se jím zabýváme. V pozadí však může být vědomá či nevědomá somatizace. K takovému obtížím patří únava, poruchy spánku, ztráta energie, nechutenství, porucha koncentrace. Pro diagnózu deprese jsou zapotřebí ještě další kritéria (anhedonie, depresivní nálada).

Je žádoucí, aby tito nemocní byli včas rozpoznáni a léčeni. Autoři upozorňují na existenci screeningových nástrojů k orientačnímu rozpoznání deprese. Přesná diagnostika i léčebný plán a postup je v kompetenci psychiatrů (Hedayti, 2012). Doporučuje se rovněž alespoň orientační vyšetření kognitivních funkcí, nejznámějším je

Mini-Mental State Examination (MMSE); které však nerozpozná počínající poruchu exekutivních funkcí (přitom při vaskulární demenci jsou exekutivní kognitivní funkce významně porušeny).

Poslední část je zaměřena na „advance care planning“ neboli na závěrečnou fázi života. Pro rozhodování je důležité, jaká je kvalita života. U nás není běžné, aby se předem diskutovalo o konci života a o tom, jakým způsobem si pacient přeje postupovat, až tato situace nastane.

Literatura

Abdel-Rahan EM, Turgut F, Turkmen K, et al. Falls in elderly hemodialysis patients. QJM 2011;104:829–838.

Akar H, Akar GC, Carrero JJ, et al. Systemic consequences of poor oral health in chronic kidney disease patients. In depth review. Clin J Am Soc Nephrol 2011;6:218–226.

Evans RD, Rosner M. Ocular abnormalities associated with advanced kidney disease and haemodialysis. Semin Dial 2005;18:252–257.

Hedayti SS, Yalamanchili V, Finkelstein FO, et al. A practical approach to the treatment of depression in patients with chronic kidney disease and end-stage renal disease. Kidney Int 2012;81:247–255.

Holley JL. General medical care of the dialysis patient: Core Curriculum 2013. Am J Kidney Dis 2013;61:171–183.

Holley JL. Screening, diagnosis, and treatment of cancer in long-term dialysis patients. Clin J Am Soc Nephrol 2007;2:604–610.

Tamura MK, Yaffe K. Dementia and cognitive impairment in ESRD: diagnostic and therapeutic strategies. Kidney Int 2010;79:14–22.

Thodi C, Thodis E, Danielides V, et al. Hearing in renal failure. Nephrol Dial Transplant 2006;21:3023–3030.

KOMENTOVANÉ ČLÁNKY

Kombinace inhibitoru ACE a sartanu není u pacientů s diabetickou nefropatií více renoprotektivní než monoterapie sartanem a má více nežádoucích účinků

Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. N Engl J Med 2013;369:1892–1903.

Diabetická nefropatie je v USA a západní a střední Evropě hlavní příčinou terminálního selhání ledvin, a proto byla v posledních letech možností prevence progresu diabetického onemocnění ledvin věnována velká pozornost. Inhibice systému renin-angiotensin snižuje u diabetické nefropatie proteinurii i rychlost ztráty glomerulární filtrace (cca o 30 % – např. Brenner et al., 2001). Sekvenční terapie kombinací inhibitoru angiotensin konvertujícího enzymu (ACE) a blokátoru receptoru AT₁ pro angiotensin II, tj. sartanu (dále ARB) má větší antiproteinurický účinek než monoterapie, a mohla by tedy být i více renoprotektivní (Kunz et al., 2008). Ve studii ONTARGET nebyl ale u pacientů se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem pozorován žádný přídatný kardiovaskulární (The ONTARGET Investigators, 2008) ani renální (Mann et al., 2008) prospěch kombinační terapie ramipilem a telmisartanem a pacienti užívající kombinační léčbu měli vyšší riziko hyperkalémie a akutního poškození ledvin vyžadujícího dialyzační léčbu. Příznivý vliv kombinace inhibitoru ACE a ARB byl ale v předchozích malých studiích pozorován pouze u pacientů s proteinurií a většina pacientů ve studii ONTARGET byla normoalbuminurických nebo mikroalbuminurických.

Komentovaná multicentrická (32 amerických VA center), dvojitě zaslepená, randomizovaná kontrolovaná studie Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes (VA NEPHRON-D) se proto zaměřila na studium event. vlivu kombinační léčby losartanem a lisinopilem na progresi renální insuficience u pacientů s proteinurickou diabetickou nefropatií.

Do studie byli randomizováni pacienti s diabetem 2. typu, odhadovanou glomerulární filtrací (eGF) (na základě vzorce ze studie MDRD) v rozmezí 30–89 ml/min/1,73 m² a poměrem albumin/kreatinin v náhodném vzorku moči alespoň 300 mg/g (tj. cca 30 mg/mmol). Ze studie byli vyloučeni pacienti se známým nediabetickým onemocněním ledvin, kalémií > 5,5 mmol/l a ne-
možností vysadit další terapii zvyšující kalémii.

V run-in fázi studie všichni pacienti užívali losartan, jehož dávka byla postupně zvýšena na 100 mg denně, pokud u pacientů nedošlo k vzestupu kalémie nad 5,5 mmol/l a vzestupu sérového kreatininu o 30 % (stejnou dávkou losartanu užívali pacienti v aktivní větvi studie RENAAL). Pacienti tolerující léčbu 100 mg losartanu pak byli (po 30 dnech) randomizováni k léčbě lisinopilem (která byla dle tolerance – na základě monitorace kalémie a kreatininu – postupně během měsíce zvýšena z 10 mg na 40 mg denně) nebo užívání placebo. Pacienti zařazení do studie byli stratifikováni podle glomerulární filtrace, proteinurie a dále podle toho, zda v době zařazení do studie užívali, nebo neužívali kombinaci inhibitoru ACE a ARB.

Pacienti zařazení do studie na stabilní dávce ARB a inhibitoru ACE byli kontrolováni jednou za tři měsíce a dávky ostatních antihypertenziv byly upravovány tak, aby byl cílový systolický krevní tlak (TK) udržován v rozmezí 110–130 mm Hg a diastolický TK < 80 mm Hg. Aby se minimalizovalo riziko závažné hyperkalémie, byla u všech pacientů s kalémií 5–6 mmol/l upravena dieta a dávka diuretik a dalších léčiv.

Primárním sledovaným cílovým parametrem byl pokles eGF o ≥ 30 ml/min/1,73 m², pokud byla vstupní eGF v době randomizace ≥ 60 ml/min/1,73 m², nebo relativní pokles eGF o ≥ 50 %, pokud byla vstupní eGF v době randomizace < 60 ml/min/1,73 m², nebo vývoj terminálního selhání ledvin (definovaného jako nutnost zahájit chronickou dialyzační léčbu nebo eGF < 15 ml/min/1,73 m²) nebo smrt. Sekundárním renálním cílovým parametrem byl pokles eGF nebo vývoj terminálního selhání ledvin. Změna eGF musela být potvrzena po nejméně čtyřech týdnech léčby potenciálních reverzibilních faktorů. Pacienti, u nichž byl vývoj primárního cílového parametru charakterizován poklesem eGF, užívali studijní medikaci až do vývoje terminálního selhání ledvin nebo smrti. Terciárními sledovanými parametry byly kardiovaskulární příhody (infarkt myokardu, cévní mozková příhoda, hospitalizace pro srdeční selhání), rychlost poklesu eGF a změna albuminurie po roce léčby.

Statistická analýza počítala původně s nutností randomizovat během tří let alespoň 1 850 pacientů s minimální dobou sledování dva roky, aby bylo možno prokázat s 85% statistickou silou 18% snížení primárního sledovaného parametru u pacientů na kombinační léčbě. Vzhledem k prodloužení náběru pacientů na 4,25 roku a trvající minimální době sledování, bylo nově odhadnuto, že je potřeba randomizovat minimálně 1 644 pacientů.

Nakonec bylo do studie zařazeno 1 648 pacientů a randomizováno 1 448 pacientů (724 pacientů v každé větvi). Z randomizovaných pacientů 182 zemřelo nebo progredovalo do terminálního

selhání ledvin (60 pacientů léčených monoterapií a 63 pacientů na kombinační léčbě zemřelo) a 143 pacientů ze studie z různých důvodů vystoupilo.

Vstupní charakteristiky pacientů v obou větvích byly podobné. Střední poměr albumin/kreatinin byl 847 mg/g, 662 pacientů mělo poměr albumin/kreatinin > 1 000 mg/g. Méně pacientů v kombinační větvi než v placebové větvi bylo schopno užívat plnou cílovou dávku lisinoprilu nebo placeba (89,6 % vs. 93,4 % užívalo na konci období určeného ke stabilizaci užívané dávky alespoň 10 mg lisinoprilu nebo placeba). Na konci studie užívalo 10 mg lisinoprilu nebo placeba 83,9 % pacientů v placebové větvi a 73,9 % pacientů ve větvi s lisinopilem. Vstupní kontrola TK byla v obou větvích srovnatelná. V průběhu studie ale měli pacienti léčení kombinací lehce nižší TK (maximálně o 2 mm Hg) než pacienti na monoterapii. Změna eGF v prvních třech měsících léčby byla v obou větvích srovnatelná. Studie byla na základě doporučení výboru monitorujícího bezpečnost léčby předčasně zastavena v říjnu 2012, zejména pro zvýšené riziko závažných nežádoucích účinků, hyperkalémie a akutního poškození ledvin v kombinační větvi ve srovnání s pacienty léčenými monoterapií a malou nadějí prokázat příznivý vliv kombinační léčby na primární sledovaný parametr. Dle výboru monitorujícího bezpečnost léčby bylo absolutní riziko závažných nežádoucích účinků větší než potenciální přínos snížení primárního sledovaného parametru, a to i pokud by se předpokládalo, že se příznivý vliv projeví v průběhu dalšího sledování. Střední doba sledování pacientů byla v době předčasného ukončení studie 2,2 roku.

Primární sledovaný parametr se vyskytl u 152 pacientů léčených monoterapií (21 %) a u 132 pacientů na kombinační léčbě (18,2 %), což odpovídalo 10,8 události na 100 paciento-roků při monoterapii a 9,5 události na 100 paciento-roků při kombinační léčbě. K významné změně eGF došlo u 78 pacientů léčených monoterapií a u 59 pacientů na kombinační léčbě, z toho u 31, resp. 23 pacientů došlo k poklesu eGF o ≥ 30 ml/min/1,73 m² a u 47, resp. 36 pacientů došlo k poklesu eGF o ≥ 50 %. Terminální selhání ledvin se vyvinulo u 23, resp. u 18 pacientů a 55, resp. 51 pacientů zemřelo. Riziko primárního sledovaného parametru se v obou skupinách nelišilo. Sekundární renální cílový parametr (pokles eGF nebo vývoj terminálního selhání ledvin) se vyskytl u 101 pacientů léčených monoterapií (14 %) a u 77 pacientů na kombinační léčbě (10,6 %). Celkově se u pacientů léčených monoterapií vyskytlo 7,2 renální události na 100 paciento-roků, u pacientů na kombinační léčbě to bylo 5,5 renální události na 100 paciento-roků. Léčebný účinek kombinační léčby se začínal objevovat až po 6–12 měsících a v průběhu delšího sledování se snižoval. Mezi oběma skupinami nebyly významné rozdíly v mortalitě ani v riziku vývoje terminálního selhání ledvin, ale počet pacientů, u nichž se vyvinulo terminální selhání ledvin, byl nízký.

Mezi oběma skupinami nebyly statisticky významné rozdíly ve výskytu kardiovaskulárních příhod. Odhadovaná GF klesala v průběhu sledování v obou skupinách, rychlost ztráty eGF byla $-2,7$ ml/min/1,73 m²/rok u pacientů na kombinační léčbě a $-2,9$ ml/min/1,73 m²/rok u pacientů na monoterapii, rozdíl mezi oběma skupinami nebyl statisticky významný. Poměr albumin/kreatinin klesl v průběhu run-in fáze na monoterapii losartanem z 959 mg/g na 807 mg/g ($p = 0,001$) a v průběhu prvního roku studie dále klesl, a to více při kombinační léčbě (z 786 mg/g na 517 mg/g) než při monoterapii (z 829 mg/g na 701 mg/g). Rozdíl mezi oběma skupinami byl statisticky významný ($p < 0,001$).

Závažné nežádoucí účinky byly častější u pacientů na kombinační terapii než u pacientů na monoterapii (98 vs. 82 událostí/100

paciento-roků). Akutní poškození ledvin se vyskytlo ve 190 případech u 130 pacientů na kombinační léčbě (12,2 události na 100 paciento-roků), ale jen ve 105 případech u 80 pacientů léčených monoterapií (6,7 události na 100 paciento-roků). Relativní riziko vývoje akutního poškození ledvin bylo statisticky významně 1,7krát vyšší u pacientů na kombinační léčbě než u pacientů na monoterapii ($p < 0,001$). Hyperkalémie byla u pacientů na kombinační léčbě dokonce 2,8krát častější než u pacientů na monoterapii ($p < 0,001$).

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Pacienti léčení kombinací losartanu a lisinoprilu měli tedy ve srovnání s pacienty léčenými jen losartanem častěji závažné nežádoucí účinky: akutní poškození ledvin a hyperkalémii. Kombinační léčba nesnížila významným způsobem riziko progresu renální insuficience, mortality ani kardiovaskulárních onemocnění. Vzhledem k tomu, že byla studie zastavena předčasně, nelze zcela vyloučit potenciální příznivý účinek kombinační léčby. Kalkulace vycházejících ze stavu v okamžiku předčasného ukončení studie ale předpokládá, že by event. příznivý vliv kombinační léčby nebyl ani v případě plánovaného ukončení studie statisticky významný. Co se týče sekundárního renálního cílového parametru, byl u pacientů léčených kombinační léčbou zaznamenán trend ke snížení rizika, který se ale zřejmě po delší době užívání postupně oslabil (byl přítomen po 24 týdnech, ale nebyl již přítomen po 42 měsících léčby).

Výsledky této studie jsou v zásadě v souladu s výsledky studie ONTARGET s kombinací ramiprilu a telmisartanu (ONTARGET Investigators, 2008) a studie ALTITUDE (Parving et al., 2012) s kombinací losartanu a aliskirenu, které obě ukázaly na zvýšené riziko, ale žádný renální ani kardiovaskulární přínos kombinační léčby blokující systém renin-angiotensin. Vzhledem k tomu, že monoterapie inhibitory ACE nebo ARB zpomaluje progresi proteinurické diabetické nefropatie, ale nemá vliv na progresi neproteinurického onemocnění ledvin (Rahman et al., 2005), předpokládali autoři komentované studie, že by i kombinační léčba mohla mít příznivý účinek u proteinurické diabetické nefropatie, přestože neměla ve studii ONTARGET vliv na progresi převážně normoalbuminurického nebo mikroalbuminurického (neproteinurického) renálního onemocnění. Ve studii ONTARGET měli pacienti léčení kombinační léčbou ve srovnání s pacienty léčenými monoterapií vyšší riziko zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu, potřeby léčby dialýzou nebo smrti kvůli zvýšenému riziku akutního poškození ledvin vyžadujícího léčbu dialýzou. Ve studii ONTARGET bylo renální riziko nejvyšší u pacientů léčených kombinační léčbou, kteří neměli albuminurii, u diabetiků s proteinurií bylo renální riziko u pacientů na kombinační léčbě nominálně (statisticky nevýznamně) nižší než u pacientů na monoterapii.

Do studie VA NEPHRON-D byli zařazeni pacienti s vysokým renálním rizikem, s reziduální proteinurií i přes léčbu plnou dávkou ARB. I v této skupině ale významný nárůst výskytu závažných nežádoucích účinků převýšil nevýznamný trend k příznivému účinku z hlediska renálního cílového parametru. Riziko hyperkalémie bylo u pacientů na kombinační léčbě ve srovnání s monoterapií více než dvojnásobné. Studie ALTITUDE byla podobně jako studie VA NEPHRON-D předčasně ukončena pro vyšší výskyt cévních mozkových příhod a renálních nežádoucích účinků u pacientů na kombinační léčbě losartanem a aliskirenem. Akutní poškození ledvin bylo nejčastějším závažným nežádoucím účinkem i ve studii VA NEPHRON-D. Příčinou zvýšeného výskytu akutního poškození

ledvin u pacientů na kombinaci léčby ve studiích ALTITUDE a VA NEPHRON-D je zřejmě neschopnost pacientů s účinnou bloádou systému renin-angiotensin zvýšit reabsorpci sodíku a vody za podmínek deplece tekutin. Akutní poškození ledvin zvyšuje riziko progresu chronického onemocnění ledvin a může zcela neutralizovat případný přímý příznivý účinek kombinaci léčby na rychlost ztráty glomerulární filtrace.

Podobně jako ve studii ONTARGET a ALTITUDE snížila i ve studii VA NEPHRON-D kombinaci léčba ve srovnání s monoterapií albuminurii, ale bez příznivého vlivu na zpomalení progresu chronické renální insuficience. Interpretace tohoto nálezu není zcela jasná, jednou z možností je, že redukce albuminurie není spolehlivým prediktorem dlouhodobé renoprotekce, jinou možností je, že snížení albuminurie může přispět ke zpomalení progresu chronické renální insuficience, ale že u pacientů na kombinaci léčby byl tento vliv neutralizován zvýšeným výskytem akutního poškození ledvin. V každém případě tyto studie ukazují, že krátkodobé studie demonstrující antiproteinurický účinek léků nebo kombinace léků nepředikují nutně dlouhodobý příznivý účinek těchto látek nebo jejich kombinací a nemusí včas odhalit potenciální rizika takovéto léčby, je-li podávána dlouhodobě.

Na základě studie VA NEPHRON-D nelze tedy ve shodě se staršími studiemi doporučit léčbu diabetiků s proteinurií kombinací inhibitoru ACE a blokátoru receptoru AT₁ pro angiotensin II. Eventuální příznivý vliv kombinaci léčby na progresi renální insuficience je malý a zřejmě časově přechodný a je doprovázen výrazně zvýšeným rizikem závažných nežádoucích účinků, zejména hyperkalémie a akutního poškození ledvin.

Literatura

- Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861–869.
- Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, et al. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med* 2008;148:30–48.
- Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008;372:547–553.
- The ONTARGET Investigators: Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547–1559.
- Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012;367:2204–2213.
- Rahman M, Pressel S, Davis BR, et al. Renal outcomes in high-risk hypertensive patients treated with an angiotensin-converting enzyme inhibitor or a calcium channel blocker vs a diuretic: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* 2005;165:936–946.

Vliv analoga somatostatinu na progresi autosomálně dominantní polycystické choroby ledvin

Caroli A, Perico N, Perna A, Antiga L, Brambilla P, Pisani A, Visciano B, Imbriaco M, Messa P, Cerutti R, Dugo M, Cancian L, Buongiorno E, De Pascalis A, Gaspari F, Carrara F, Rubis N, Prandini S, Remuzzi A, Remuzzi G, Ruggenenti P. Effect of long-acting somatostatin analogue on kidney and cyst growth in autosomal dominant polycystic kidney disease (ALADIN): a randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2013;382:1485–1495.

Pacienti s autosomálně dominantní polycystickou chorobou ledvin (ADPKD) tvoří 8–10 % pacientů s terminálním selháním ledvin. Zatím neexistuje léčba, která by progresi renální insuficience jednoznačně zpomalila a oddálila selhání ledvin.

V tomto článku byly shrnuty výsledky tříleté randomizované, multicentrické, zaslepené, placebem kontrolované studie ALADIN

(A Long-Acting somatostatin on Disease progression in Nephrology due to autosomal dominant polycystic kidney disease). Studie se zúčastnilo 79 pacientů z pěti různých nemocnic v Itálii s odhadovanou glomerulární filtrací 83,4 ml/min/1,73 m². Požadovaná glomerulární filtrace pro vstup do studie byla > 40 ml/min/1,73 m². Průměrný věk souboru byl 37 let. Nábor pacientů probíhal v letech 2006–2008. Rozdělení pacientů k podávání oktreotidu v podobě dlouhodobě působící depotní injekce (LAR) nebo placeba proběhlo počítačem v poměru 1 : 1. Do studie nebyli přijati pacienti s proteinurií > 1 g/24 h, infekcí močových cest, urolitiázou a diabetici. Dále byli vyloučeni pacienti s cholecystitidou nebo nádory a ženy, které chtěly v budoucnu ještě otěhotnět. Do aktivní větve bylo náhodně zařazeno 39 pacientů, kteří dostávali dvě 20mg intramuskulární injekce oktreotidu jedenkrát za 28 dnů. Pacienti na placebo dostávali dvě intramuskulární injekce 0,9% roztoku NaCl.

Primárním cílem bylo zjištění změn objemu ledvin a objemu cyst hodnoceno magnetickou rezonancí za jeden rok a za tři roky. Sekundárním cílem bylo měření funkce ledvin dynamickou scintigrafií za použití iohexolu. Každých šest měsíců byl kontrolován krevní tlak, základní biochemické parametry a ultrazvuk břicha.

Studii dokončilo 37 pacientů užívajících oktreotid LAR a 36 pacientů na placebo. Dva pacienti z obou větví ze studie odstoupilo, dva pacienti na placebo neabsolvovali všechna vyšetření a jeden pacient z aktivní větve měl příhodu významné hypoglykémie.

Po prvním roce studie celkový objem polycystických ledvin významně méně vzrostl u pacientů užívajících oktreotid (46,2 ml) oproti pacientům na placebo (143,7 ml; $p = 0,032$). Po třech letech studie objem ledvin u pacientů na terapii vzrostl také méně (220,1 ml) než u pacientů na placebo (453,3 ml). Tento rozdíl ale nebyl statisticky významný ($p = 0,25$). Obdobné změny byly zjištěny v nárůstu objemu cyst. Po prvním roce se růst cyst významně zpomalil u pacientů na oktreotidu (nárůst 146,9 ml vs. 179,4 ml u placebo; $p = 0,016$). Na konci studie tento rozdíl ve zpomalení nárůstu objemu cyst již významný nebyl (166,6 ml vs. 218,5 ml u placebo; $p = 0,153$).

Měřená glomerulární filtrace klesla u 10,8 % pacientů léčených oktreotidem a u 9,7 % na placebo po prvním roce léčby. V dalších dvou letech však u pacientů v aktivní větvi zůstala glomerulární filtrace stabilnější a klesala v průměru o 50 % pomaleji než u pacientů na placebo (2,28 vs. 4,32 ml/min/1,73 m² za rok; $p = 0,03$). U léčené skupiny pacientů dokonce byla prokázána negativní korelace mezi poklesem glomerulární filtrace v prvním roce a poklesem glomerulární filtrace v následujících dvou letech. Po prvním roce došlo v oktreotidové skupině k významnému poklesu BMI, krevního tlaku a koncentrace hemoglobinu a močoviny. Na konci studie však tyto změny již významné nebyly.

Výskyt nežádoucích účinků byl v obou větvích obdobný (92,5 % v aktivní větvi, 82,1 % u placebo). Čtyři případy cholelitiázy nebo akutní cholecystitidy se však vyskytly pouze v aktivní větvi. U pacientů na oktreotidu byly dále častější průjemy, nadýmání, bolesti břicha a hypoglykémie. Nežádoucí gastrointestinální symptomy byly většinou mírné a ustoupily po prvním měsíci užívání léku. V placebové větvi se naopak častěji vyskytovaly nežádoucí účinky spojené s ADPKD, jako bolesti v bocích a zádech, močové infekce a infekce cyst či nefrolitiáza.

Závěrem byl tedy prokázán jednoznačně pozitivní vliv oktreotidu LAR na nárůst objemu polycystických ledvin po prvním roce podávání. I po třech letech byl nárůst objemu o 50 % menší u léčených pacientů. U léčených pacientů došlo ke zpomalení poklesu glomerulární filtrace.

■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

Mechanismus tvorby cyst u ADPKD je komplexní, zahrnuje hyperproliferaci epiteliálních buněk, transepiteliální sekreci tekutiny do cyst a pericystickou neovaskularizaci. Všechny tyto změny jsou potencovány akumulací cAMP intracelulárně, poruchou homeostázy intracelulárního kalcia a zvýšenou aktivací různých signálních cest (jako mTOR a různých kináz).

Somatostatin je cyklický peptid složený z 21 aminokyselin. Má velmi krátký poločas působení (asi 3 min). Je produkován buňkami pankreatických ostrůvků, ale i v trávicím traktu, nervovém systému a ve štítné žláze. V tubulárních buňkách distálního nefronu a sběrných kanálků v ledvinách a v hepatocytech se váže na receptory SSTR2. Inhibuje adenylcyklázu, což vede ke snížení tvorby cAMP, a tím ke snížení sekrece tekutiny do cyst a zpomalení proliferace buněk v cystách. Oktreotid je syntetický derivát somatostatinu s delším poločasem (9–12 h) a po subkutánním podání působí 8–12 h. Oktreotid LAR se pomalu uvolňuje z polymeru a při podávání jedenkrát za 28 dní dosahuje stabilních koncentrací.

S deriváty somatostatinu zatím proběhly tři menší a kratší studie (6–24 měsíců), které primárně hodnotily vliv na objem polycystických jater (Caroli, 2010; Hogan, 2010; Van Keimpema, 2009). Objem jater se v průměru zmenšil o 4,5–5,9 %, největší vliv byl u žen mladších než 48 let (8 %). Vliv na objem ledvin byl hodnocen v těchto menších souborech až sekundárně, nebyly odpovídající kontroly na placebo a byla hodnocena pouze odhadovaná glomerulární filtrace.

ALADIN je první studií s derivátem somatostatinu, v níž je primárně hodnocen magnetickou rezonancí objem ledvin a cyst a měřena glomerulární filtrace. Podobně jako s jinými léky (tolvaptan) dochází k významnému zmenšení objemu polycystických ledvin v prvním roce, dále už je zmenšení statisticky nevýznamné, i když i na konci třetího roku je v léčené větvi o 50 % menší nárůst objemu ledvin a cyst. Tento snížený vliv může být způsoben down-regulací receptorů. Bylo ale popsáno i největší snížení sekrece tekutiny do cyst během prvních tří týdnů, které se následně stabilizuje. Otázkou tedy zůstává, jak dlouho léčbu pacientům podávat, aby byla ještě účinná.

Dalším významným zjištěním této studie byl pokles glomerulární filtrace během prvního roku léčby, který byl větší v léčené skupině pacientů. Somatostatin může vést k akutnímu snížení glomerulární filtrace i u zdravých jedinců, u diabetiků a pacientů s jaterní cirhózou pravděpodobně hemodynamicky inhibicí sekrece růstového hormonu. U pacientů s ADPKD oktreotid pravděpodobně sníží maladaptivní hyperfiltraci ve zbylých, funkčních glomerulech. Z toho potom pacienti s ADPKD dlouhodobě profitují. Proto u pacientů s nejvýraznějším poklesem glomerulární filtrace v prvním roce byl v následujících dvou letech pozorován největší vliv oktreotidu na zpomalení poklesu glomerulární filtrace.

Nežádoucí gastrointestinální účinky, jako průjem a nadýmání, byly většinou mírné a ustoupily po prvním měsíci užívání. Pouze jeden pacient vystoupil ze studie pro opakované hypoglykémie. Pravidelně musejí být pacienti kontrolováni kvůli cholecystolitíaze a akutní cholecystitidě. Je otázkou, zda by pacienti s cholecystolitíazou před zahájením léčby neměli podstoupit cholecystektomii.

Před rokem se po publikování studie TEMPO zdál velmi nadějný přípravek tolvaptan. Nyní si FDA vyžádal další studii s tolvaptanem ke sledování poklesu glomerulární filtrace a toxicity přípravku. Při delším podávání však byla u malého procenta pa-

cientů s ADPKD zjištěna významná jaterní toxicita. Tato toxicita není zcela jasná, protože receptory pro tolvaptan nejsou na hepatocytech přítomny. V Evropě vypadá schválení tolvaptanu nadějně.

Přesto limitem této nadějně studie s derivátem somatostatinu zůstává omezený počet pacientů a doba trvání studie. Určitě by měly následovat další rozsáhlejší studie s deriváty somatostatinu u pacientů s ADPKD.

Literatura

Caroli A, Antiga L, Cafaro M, et al. Reducing polycystic liver volume in ADPKD: effects of somatostatin analogue octreotide. Clin J Am Soc Nephrol 2010;5:783–789.
Hogan MC, Masyuk TV, Page LJ, et al. Randomized clinical trial of long-acting somatostatin for autosomal dominant polycystic kidney and hepatic disease. J Am Soc Nephrol 2010;21:1052–1061.

Van Keimpema L, Nevens F, Vanslebrouck R, et al. Lanreotide reduces the volume of polycystic liver: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Gastroenterology 2009;137:1661–1668.

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

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

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

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

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

Positivní dopad na snížení proteinurie při použití těchto rostlin byl popsán ve studiích na zvířatech, ale dosud ne ve studiích humánních (Wojcikowski, 2009). Rostlinný extrakt nazvaný TJ-96 byl testován v otevřené kontrolované studii u nemocných s IgA nefropatií. V komentované studii použili autoři k léčbě IMN tzv. Shenqi částice (SP – Shenqi particle), což je směs výtažků z 13 bylin, které byly vybrány na základě dlouholetých zkušeností starších lékařů praktikujících tradiční čínskou medicínu. Tyto extrakty by měly (podle tradiční čínské medicíny) vybalancovat jin-jang pacienta, redukovat „vlhkost“ organismu a snižovat „teplo“ v těle. Základními bylinami tohoto extraktu je právě *A. membranaceus* a *A. sinensis*. Studie byla prospektivní, multicentrická (7 nemocničních center), randomizovaná a kontrolovaná a probíhala v letech 2008–2011. Na začátku studie bylo vyšetřeno celkem 231 nemocných s IMN (randomizováno bylo nakonec 190 pacientů, 95 v každé větvi), kteří měli proteinurii $\geq 3,5$ g/den a glomerulární filtraci (GF) > 30 ml/min. Nemocní se sekundárními formami membranózní GN nebyli do studie zařazeni. Používání inhibitorů ACE či sartanů bylo zakázáno; pokud jimi byl nemocný léčen před zařazením do studie, musela se tato léčba vysadit alespoň dva týdny před randomizací. Nemocní ve větvi léčené SP dostávali účinnou látku v dávce 9,6 g třikrát denně. Pacienti v kontrolní skupině byli léčení kombinací prednisonu v sestupné dávce a intravenózními pulsy CFA (0,8–1,0 g/m² jednou měsíčně celkem šestkrát, poté jednou za 3 měsíce celkem dvakrát). Kumulativní dávka CFA se pohybovala v rozmezí 9–12 g/m², což lze považovat za středně velkou dávku. Celková doba léčby byla 48 týdnů. Primárním cílovým ukazatelem studie byl pokles proteinurie a procento navozených remisí, a to jak kompletních, tak parciálních (kompletní byla definována jako pokles proteinurie $\leq 0,3$ g/den; parciální jako proteinurie 0,3–3,5 g/den a současně pokles proteinurie o více než 50 % proti nejvyšší hodnotě během sledování). Sekundárními sledovanými ukazateli byly sérové koncentrace albuminu, eGF (kalkulovaná jako MDRD se šesti proměnnými), zdvojnásobení hodnoty sérového kreatininu, progresse do terminálního selhání ledvin a úmrtí.

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

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

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

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

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

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

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

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

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

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

Literatura

- Fervenza FC, Abraham RS, Erikson SB, et al. Rituximab therapy in idiopathic membranous nephropathy: A 2-year study. Clin J Am Soc Nephrol 2010; 5: 2188–2198.
- Maisonneuve P, Agodoa L, Gellert R, et al. Distribution of primary renal diseases leading to end-stage renal failure in the United States, Europe, and Australia/New Zealand: results from an international comparative study. Am J Kidney Dis 2000;35:157–165.
- Menon MC, Chuang PY, He JC. Shenqi particle: a novel therapy for idiopathic membranous nephropathy. Am J Kidney Dis 2013;62(6):1027–1029.

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

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

Perorální nutriční podpora během dialýzy a mortalita hemodialyzovaných pacientů

Weiner DE, Tighiouart H, Ladik V, Meyer KB, Zager PG, Johnson DS. Oral intradialytic nutritional supplement use and mortality in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 2014;63:276–285.

Neadekvátní stav nutrice je u dialyzovaných velmi častý – dosahuje prevalence 18–75 % (Fogue, 2008). Hypalbuminémie, která může reflektovat zejména nedostatečný stav nutrice, zvýšenou zánětlivost a retenci tekutin, je – společně například s úbytkem hmotnosti – silným prediktorem zvýšeného rizika úmrtí, na rozdíl od jiných markerů (např. vyšší sérové koncentrace kreatininu a vyšší BMI), které jsou spojeny s lepším přežíváním.

Hemodialyzační procedura sama o sobě navozuje katabolismus. V několika malých studiích nutriční suplementace během dialýzy tento katabolický stav zlepšila. Ve studii publikované v roce 2012, do které bylo zařazeno 5 227 pacientů a 5 227 kontrolních subjektů, pozorovali autoři u intervenované skupiny, která při dialýze dostávala nutriční podporu, snížení relativního rizika úmrtí o 34 % (Lacson, 2012).

Vycházejíc z této a dalších menších studií zavedla síť dialyzačních center (Dialysis Clinic Inc.) v USA v roce 2010 protokol nutriční podpory (s obsahem 15 g proteinu) při hemodialýze u nemocných se sérovou koncentrací albuminu < 35 g/l. Cílem bylo dosáhnout zvýšení sérového albuminu na 40 g/l. Pacienti dostávali nutriční podporu do doby, než tohoto cíle dosáhli, nebo jeden rok. Při event. dalším poklesu albuminu pod 35 g/l byla nutriční podpora znovu zahájena.

Ve 101 hemodialyzačních centrech pečujících celkem o 6 453 pacientů akceptovalo tento protokol nutriční podpory 2 700 pacientů. K nim bylo následně z databáze přiřazeno 1 278 pacientů, kteří se pro nutriční podporu nerozhodli, jako párová kontrola podle shody v základních demografických, antropometrických, klinických a laboratorních parametrech. Skupiny se nelišily ve věku (61 let), poměru mužů/žen, příčině selhání ledvin, typu cévního přístupu pro hemodialýzu, trvání dialyzačního léčení, systolickém tlaku, koncentracích albuminu, kreatininu, hemoglobinu, feritinu, železa, indexu Kt/V ani počtu leukocytů. Intervenovaní nemocní měli vyšší hodnotu diastolického krevního tlaku a bylo mezi nimi více Afroameričanů.

Ve skupině léčených pacientů došlo za 14 měsíců k 258 úmrtím, v kontrolní skupině k 310. Preskripce nutriční suplementace byla spojena s 29% snížením rizika mortality ze všech příčin (HR 0,71; 95% interval spolehlivosti [CI] 0,58–0,86; neadjustovaná intention-to-treat analýza). Další adjustace na demografické charakteristiky, hladinu albuminu, klinické charakteristiky, anamnézu, laboratorní hodnoty a charakteristiky centra měly na klinické výsledky zanedbatelný vliv. Statisticky signifikantní byl pouze vliv počtu leukocytů – u pacientů, kteří měli vyšší hodnoty, byl vliv nutriční suplementace patrný více. Při as-treated analýze obou kohort byla preskripce nutriční podpory spojena s 21% snížením mortality ze všech příčin. Při intention-to-treat analýze v lineárním smíšeném modelu se koncentrace albuminu zvyšovala pouze ve skupině s nutriční podporou (0,06 g/l/měsíc; p = 0,001). Při

as-treated analýze docházelo ke zvýšení hodnoty albuminu jak v léčené skupině (0,15 g/l/měsíc; $p < 0,001$), tak i v kontrolní skupině (0,13 g/l; $p < 0,001$).

Autoři uzavírají, že preskripce a užívání nutriční podpory během dialýzy jsou spojeny s podstatným snížením mortality. Tento efekt není pravděpodobně zprostředkován sérovou koncentrací albuminu, protože v prezentované studii byl vzestup albuminu signifikantní jen při intention-to-treat analýze. Je to rozdíl oproti předchozím menším studiím, které podporovaly představu, že suplementace proteinů může sérové koncentrace albuminu zvýšit (Caglar, 2002).

Autoři považují observační charakter této studie za její hlavní omezení.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Opatrná, Ph.D.

Proteino-energetická malnutrice u dialyzovaných je velice častá a těsně koreluje se zvýšeným rizikem úmrtí (Fogue, 2008; Lowrie, 1990; Kalantar-Zadeh, 2005). Přestože existuje řada parametrů, které definují malnutrici, a přestože hladina albuminu je – kromě malnutrice – ovlivněna i stupněm zánětu, retencí tekutin a některých dalších faktorů, zůstává albumin nadále praktickým ukazatelem silně spojeným s morbiditou a mortalitou hemodialyzovaných i peritoneálně dialyzovaných pacientů.

Mnoho faktorů, např. komorbidita, zánětlivé procesy, medikace, anorexie jako důsledek nedostatečně kompenzované urémie a další, mohou přispět k rozvoji uremické malnutrice, stejně jako deprese, chudoba, sociální izolace, zhoršená schopnost sebeobsluhy, problémy se žvýkáním a polykáním. Nutriční podpora během dialýzy může neutralizovat katabolický dopad hemodialyzační procedury, který je podmíněn zejména ztrátami aminokyselin a peptidů do dialyzačního roztoku, ale např. i indukci zánětu v důsledku bioinkompatibility a některými dalšími faktory.

K dnešnímu dni bylo vyvinuto mnoho přípravků perorální nutriční podpory s vysokým obsahem aminokyselin či proteinů a u některých z nich bylo zjištěno, že jejich konzumace vede u hemodialyzovaných pacientů ke zvýšení koncentrace albuminu. V předkládané studii observačního charakteru, velké co do počtu sledovaných pacientů a kontrol, však nutriční intervence albuminěmi nezvýšila. Přesto došlo ke snížení mortality. K prakticky identickým závěrům dospěla i podobná studie publikovaná před rokem (Lacson, 2012). V ní byly též sledovány dvě skupiny hemodialyzovaných pacientů, opět shodné v základních demografických, antropometrických, klinických a laboratorních parametrech. Celkem bylo sledováno více než 10 000 nemocných. První skupina dostávala během dialýzy nutriční podporu, druhá nikoli. V intervenované skupině bylo pozorováno snížení relativního rizika úmrtí na 0,71 před adjustací (95% IS 0,66–0,76) a 0,66 (95% IS 0,61–0,71) po adjustaci, v as-treated analýze. Toto snížení mortality pozorované u obou studií je významný náález, který podporuje představu, že zvýšení příjmu proteinů a kalorií souběžně s hemodialyzační procedurou, tedy obnovení rovnováhy mezi příjmem a výdejem živin, může kompenzovat katabolický dopad hemodialýzy a zlepšit fyziologické procesy tak, že dojde k oddálení úmrtí.

Detailní objasnění příčiny snížení mortality ve vztahu k nutriční podpoře během dialýzy není vzhledem k uspořádání studie možné. Autoři uvádějí, že observační charakter studie považují za její omezení a nevýhodu. Dále připouštějí, že nutriční stav nebyl exaktně měřen, že nemohou vyloučit, že u intervenované skupiny se výrazně zvýšil příjem potravy i mimo dialýzu, dále není

zdokumentováno, kdy v průběhu hemodialýzy nutriční podporu užívali, nejsou k dispozici laboratorní hodnoty zánětlivých parametrů (kromě počtu leukocytů) apod. Přes všechny tyto limity však nelze hlavní náález této a Lacsonovy studie, které zahrnují celkem téměř 14 000 pacientů, ignorovat, i když je zřejmé, že definitivní objasnění této problematiky může přinést pouze prospektivní randomizovaná kontrolovaná studie.

Literatura

Caglar K, Fedje L, Dimmitt R, et al. Therapeutic effects of oral nutritional supplementation during hemodialysis. *Kidney Int* 2002;62:1054–1059.

Fogue D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, et al. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008;73:391–398.

Kalantar-Zadeh K, Kilpatrick RD, Kawae N, et al. Revisiting mortality predictability of serum albumin in the dialysis population: time dependency, longitudinal changes and population-attributable fraction. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1880–1888.

Lacson E, Wang W, Zebrowski B, et al. Outcomes associated with intradialytic oral nutritional supplements in patients undergoing maintenance hemodialysis: a quality improvement report. *Am J Kidney Dis* 2012;60:591–600.

Lowrie 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.

Koncentrace IL-6 v dialyzátu predikuje zvyšování peritoneálního transportu u pacientů léčených peritoneální dialýzou

Cho Y, Johnson DW, Vesey DA, Hawley CM, Pascoe EM, Clarke M, Topley N. Dialysate interleukin-6 predicts increasing peritoneal solute transport rate in incident peritoneal dialysis patients. *BMC Nephrology* 2014;15:8

Interleukin 6 (IL-6) je cytokin s klíčovou úlohou v mnoha imunitních procesech. Mezoteliální buňky peritonea, které představují první linii kontaktu s dialyzačním roztokem napouštěným do peritoneální dutiny i první linii obrany proti infekci, secernují IL-6 po stimulaci ve velkých kvantech. IL-6 reflektuje chronický mikrozánět v peritoneální dutině a jako takový se užívá jako marker biokompatibility peritoneálních dialyzačních roztoků.

Předkládaná studie si vytkla za cíl zjistit trend intraperitoneální koncentrace a „appearance rate“ (AR) IL-6 v závislosti na typu peritoneálního dialyzačního roztoku (biokompatibilní vs. standardní), vztah IL-6 k peritoneálnímu transportu a možnost využití IL-6 k predikci peritonitidy.

Metodika: Pro studii byla využita data pacientů ze studie balANZ (Johnson, 2012). Byli do ní nově zařazeni dospělí pacienti léčení peritoneální dialýzou (PD), zahájenou v předchozích 90 dnech, kteří měli reziduální glomerulární filtraci > 5 ml/min/1,73 m², diurézu alespoň 400 ml/d a byli sledováni alespoň 24 měsíců. Do větve s biokompatibilním roztokem (Balance) bylo zařazeno 42 pacientů, do větve se standardním roztokem (Stay Safe) 46 pacientů. Jako klinické výsledky byly sledovány: 1) peritoneální transport definovaný jako poměr kreatininu v dialyzátu a plazmě (D/P) ve 4. hodině PET, 2) epizody peritonitidy asociované s peritoneální dialýzou v průběhu studie.

Výsledky: Obě skupiny byly dobře srovnatelné co do vstupních charakteristik kromě vyšší ultrafiltrace v kontrolní skupině (se standardními roztoky) (1 050 ml vs. 800 ml; $p = 0,03$) a nižšího peritoneálního transportu ve skupině léčené standardními roztoky (0,64 vs. 0,67; $p = 0,006$).

Trend nárůstu koncentrace IL-6 v dialyzátu: V průběhu studie došlo k signifikantnímu zvýšení koncentrace IL-6 v dia-

lyzátu jak u biokompatibilního, tak u standardního roztoku, trajektorie pro oba typy roztoku byla tedy podobná. Doba léčeni PD zůstala významným a nezávislým prediktorem IL-6 i tehdy, pokud byl typ užívaného PD roztoku přidán do modelu víceúrovňové lineární regrese. Změna koncentrace IL-6 oproti vstupní hodnotě byla se vstupní koncentrací IL-6 asociována negativně (koef. $-0,88$; $p < 0,001$). Koncentrace IL-6 v dialyzátu nebyly ovlivněny poklesem reziduální renální funkce. Jestliže byla analýza provedena u podskupin pacientů, kteří neměli žádnou epizodu peritonitidy, výsledky se nezměnily. Pokud byl užit parametr AR IL-6 (appearance rate, viz výše) místo IL-6, výsledky se také nezměnily.

IL-6 jako prediktor peritoneálního transportu: Změna peritoneálního transportu byla významně vyšší u pacientů s vysokými hodnotami IL-6 ($p = 0,004$), u pacientů léčených standardními PD roztoky ($p = 0,005$) a u pacientů léčených PD delší dobu ($p < 0,001$). Dvousměrná interakce mezi dobou léčeni PD a typem PD roztoku byla významná ($p = 0,007$), takže pacienti, kteří dostávali konvenční roztoky, měli vyšší nárůst peritoneálního transportu, zatímco pacienti na biokompatibilních roztocích si udrželi relativně stabilní peritoneální transport dlouhodobě.

Vstupní koncentrace IL-6 jako prediktor peritonitidy: V průběhu studie došlo ke vzniku 46 epizod peritonitidy u 29 pacientů (u pěti s biokompatibilními a u 24 se standardními PD roztoky). Incidence peritonitidy vyjádřená jako počet epizod na pacienta a rok léčeni byla celkově 0,27 (95% interval spolehlivosti [IS] 0,19–0,36), v biokompatibilní skupině 0,1 (95% IS 0,04–0,20) a v kontrolní skupině 0,41 (95% IS 0,39–0,56). Většina pacientů prodělala první epizodu peritonitidy v průběhu prvních 12 měsíců studie (77,8 %). Vstupní hodnota IL-6 v dialyzátu se mezi pacienty, kteří prodělali peritonitidu a kteří ji neprodělali, nelišila (7,87 vs. 5,75 pg/ml; $p = 0,15$). Užití standardních PD roztoků bylo spojeno s významně kratší dobou do vzniku první peritonitidy ($p = 0,001$), vstupní koncentrace IL-6 v dialyzátu nikoli.

Závěrem: Koncentrace IL-6 v dialyzátu s dobou léčeni peritoneální dialýzou stoupaly a byly signifikantním, nezávislým prediktorem rychlosti peritoneálního transportu. Typ dialyzačního roztoku neměl vliv na koncentrace IL-6 v dialyzátu. Prediktorem kratší doby do vzniku první epizody peritonitidy bylo užití konvenčních PD roztoků, nikoli vstupní koncentrace IL-6. Užití biokompatibilních roztoků sice nemělo vliv na koncentrace IL-6, ale zabránilo zvýšení rychlosti peritoneálního transportu, ke kterému došlo pouze při užití standardních roztoků. Doba do první epizody peritonitidy byla významně nižší při užití biokompatibilních PD roztoků.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Opatrná, Ph.D.

Prezentovaná studie je jedna z největších, které dlouhodobě zkoumaly IL-6 jako prediktor klinických výsledků (v případě této studie rychlost peritoneálního transportu a riziko vzniku peritonitidy) a jako ukazatel biokompatibility peritoneálních dialyzačních roztoků.

Je doloženou a obecně přijatou skutečností, že s postupem doby se rychlost peritoneálního transportu zvyšuje, což vede ke snižování a někdy až k selhání ultrafiltrační schopnosti peritonea jako dialyzační membrány. V této studii bylo zvýšení peritoneálního transportu predikováno jak koncentrací IL-6 v dialyzátu při vstupním vyšetření, tak užitím konvenčních dialyzačních roztoků.

V minulosti bylo již provedeno několik studií, které se snažily osvětlit možný vztah mezi systémovou a intraperitoneální koncen-

trací IL-6 a rychlostí peritoneálního transportu. V zásadě všechny dospěly k tomu, že rychlost peritoneálního transportu koreluje s koncentrací IL-6 v dialyzátu, některé navíc zjistily korelaci peritoneálního transportu a systémového zánětu.

Pecoits-Filho (2002) prokázal, že pacienti s rychlým peritoneálním transportem mají vyšší koncentrace IL-6 jak v dialyzátu, tak v plazmě, a dále že mezi peritoneálním transportem a koncentracemi IL-6 v dialyzátu i plazmě těchto pacientů existuje úzká korelace. Ve své další práci, jednoleté prospektivní observační studii (Pecoits-Filho, 2006), pak zjistil, že intraperitoneální i systémový mikrozánět posuzovaný podle IL-6 narůstá a koreluje s rychlostí peritoneálního transportu. Výsledky této studie mohou být do určité míry zkresleny tím, že zahrnuje i pacienty, kteří prodělali peritonitidu, což vede ke zvýšení IL-6 na několik měsíců samo o sobě (Lai, 2000). Kromě toho byla studie provedena pouze s konvenčními peritoneálními dialyzačními roztoky. Oproti tomu stojí výsledky další studie, kde s charakteristikami peritoneálního transportu korelovaly pouze koncentrace IL-6 v dialyzátu, nikoli v plazmě (Cho, 2010; Rodrigues, 2007).

Prezentovaná studie se od výše uvedených liší delším trváním (24 měsíců). Kromě toho zjistila, že již při vstupním vyšetření lze dle hodnoty IL-6 odhadnout, jak rychle se bude peritoneální transport zvyšovat. Studie navíc potvrzuje, že při užití biokompatibilních roztoků nedochází k tak rychlému narůstání peritoneálního transportu, což je v souladu i se studií Johnsona (Johnson, 2012). Toto zjištění dává naději lékařům i pacientům, že biokompatibilní roztoky oddálí poškození peritonea, oddálí poruchu a selhání ultrafiltrační schopnosti peritonea a umožní delší a bezproblémové fungování peritoneální dialýzy.

Skutečnost, že koncentrace IL-6 v dialyzátu se v prospektivní studii trvající 24 měsíců s opakovanými měřeními výrazně nelišila u konvenčních a biokompatibilních peritoneálních dialyzačních roztoků, a to ani po vyloučení pacientů, kteří prodělali peritonitidu, zpochybňuje IL-6 jako marker biokompatibility peritoneálních dialyzačních roztoků. Souhlasí to s naší studií z roku 2010 (Opatrná, 2010), kdy jsme na základě jednorocního sledování systému IL-6 (tedy IL-6 a jeho solubilních receptorů gp130 a IL-6sR v dialyzátu biokompatibilních roztoků) dospěli k závěru, že izolované stanovování IL-6 pro hodnocení je biokompatibility peritoneálních dialyzačních roztoků problematické. Přitom stanovení IL-6 jako markeru pokračujícího intraperitoneálního zánětu nechybělo v protokolu snad žádné studie, která biokompatibilitu nových peritoneálních dialyzačních roztoků testovala. Tento postup bude nutno přehodnotit.

Literatura

- Cho JH, Hur IK, Kim CHD, et al. Impact of systemic and local peritoneal inflammation on peritoneal solute transport rate in new peritoneal dialysis patients: a 1-year prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:1964–1973.
- Johnson DW, Brown FG, Clarke M, et al. Effects of biocompatible versus standard fluid on peritoneal dialysis outcomes. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:1097–1107.
- Lai KN, Lai KB, Lam CW, et al. Changes of cytokine profiles during peritonitis in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 2000;35:644–652.
- Opatrná S, Lysák D, Trefil L, et al. Intraperitoneal IL-6 signaling in incident patients treated with icodextrin and glucose bicarbonate/lactate-based peritoneal dialysis solutions.
- Pecoits-Filho R, Araujo MR, Lindholm B, et al. Plasma and dialysate IL-6 and VEGF concentrations are associated with high peritoneal solute transport rate. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1480–1486.
- Pecoits-Filho R, Carvalho MJ, Stenvinkel P, et al. Systemic and intraperitoneal interleukin-6 system during the first year of peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2006;26:53–56.
- Rodrigues AS, Martins M, Korevaar JC, et al. Evaluation of peritoneal transport and membrane status in peritoneal dialysis: focus on incident fast transporters. *Am J Nephrol* 2007;27:84–91.

Překvapivé informace o asociaci králičího antithymocytárního globulinu s aterosklerózou

Ducloux D, et al. Polyclonal antithymocyte globulin and cardiovascular disease in kidney transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2014;25. doi: 10.1681/ASN.2013060663, in press.

Králičí antithymocytární globulin (rATG) se využívá v indukční imunosupresi u nemocných s rizikem rejekce transplantované ledviny po mnoho let. Tyto polyklonální protilátky cílí na mnoho různých antigenů na T-lymfocytech, ale i na ostatních buňkách, a navozují depleci CD4+ lymfocytů a expanzi CD8+ lymfocytů. Klinické konsekvence aktivace CD8+ lymfocytů nejsou známy. Přitom je známo, že v procesu aterogeneze hraje roli aktivace lymfocytů. Aktivace CD8+ lymfocytů byla popsána u HIV nemocných a u běžné populace s kardiovaskulárními komplikacemi. Údaje z registru ukazují na větší výskyt kardiovaskulárních komplikací u nemocných léčených rATG. Údaje z registru jsou ale zatíženy selekční chybou. Tato retrospektivní studie byla první, která studovala vliv ATG na výskyt kardiovaskulárních komplikací.

Autoři retrospektivně analyzovali kohortu 566 nemocných po transplantaci ledviny v letech 1993–2009 ve francouzském Besançonu. Všichni nemocní dostali sekvenční čtyřkombinaci, která sestávala z přípravků ATG-Fresenius S nebo Thymoglobuline (n = 347) nebo basiliximabu, anti-CD25 monoklonální protilátky. Udržovací imunosuprese sestávala z cyklosporinu (do roku 2001) a tacrolimu (od roku 2001), azathioprinu (do roku 2000), mykofenolát mofetilu (od roku 2000) a steroidů. Všichni nemocní obdrželi profylaxi valacyklovirem proti cytomegaloviru (CMV) po tři měsíce (mimo CMV séronegativní příjemce ledviny od CMV séronegativních dárců).

Kardiovaskulární komplikace byly definovány následovně: infarkt myokardu jako EKG změny nebo vlna Q na EKG a odpovídající zvýšení myokardiálních enzymů, revaskularizační výkon na koronárních tepnách (CABG nebo PTCA) nebo typická angina pectoris s abnormální koronarografií. Cévní mozková příhoda nebo cerebrovaskulární nemoc byly definovány jako krvácivá nebo nekrvácivá ověřená neurologickým vyšetřením, CT nebo MR, anebo provedení endarterektomie karotid. ICHDK byla definována angiograficky nebo přítomností revaskularizačního výkonu na dolních končetinách, amputace nebo klaudikace.

Autoři identifikovali během sledování 69 (12,2 %) kardiovaskulárních (KV) příhod. To odpovídá 18 příhodám na 1 000 pacientů za rok. Kumulativní incidence KV příhod byla vyšší u nemocných léčených ATG (14,7 % vs. 8,2 %; p = 0,03). V jednorozměrné analýze byly věk, KV příhody v anamnéze, diabetes před transplantací, hypercholesterolémie, infekce CMV, kouření a léčba ATG asociovány s výskytem KV příhod. Mladší věk pozitivně ovlivnil účinek ATG na KV příhody (HR 2,33). Mladší nemocní mezi 41 a 55 lety, kteří byli léčeni ATG, měli podobné riziko KV příhod jako dvacetiletí nemocní. Coxova regrese identifikovala věk, KV příhody v anamnéze, kouření a léčbu ATG jako nezávislé rizikové faktory KV onemocnění. U nemocných bez KV příhod v anamnéze, bez akutní rejekce a opožděného rozvoje funkce štěpu bylo riziko vzniku KV příhod po léčbě ATG významně zvýšeno. Během sledovaného období zemřelo 73 nemocných. Použití ATG nebylo spojeno s rizikem úmrtí.

V prvním roce sledování byly počty CD8+ lymfocytů podobné, rozdíl byl patrný po prvním roce, zatímco diferencovaných CD8+ buněk přibývalo, naivních CD8+ bylo u nemocných po léčbě

ATG méně. Cytomegalová nemoc jednoznačně potencovala vznik kardiovaskulárních komplikací po ATG. Podobný vztah byl zaznamenán u nemocných s replikací CMV po transplantaci. Nemocní, kteří neprodělali CMV nebo neměli replikaci CMV, měli riziko KV příhod v případě léčby ATG stejné jako pacienti bez ATG.

Tato studie tak prokázala, že riziko KV příhod je u nemocných po léčbě ATG oproti léčbě basiliximabem zvýšeno. Riziko KV příhod bylo po ATG dvojnásobné. Autoři rovněž předpokládají roli aktivace CD8+ lymfocytů v patogenezi ATG indukované aterosklerózy, která může být potencionována cytomegalovirovou infekcí.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

V poslední době se do popředí zájmu transplantologů dostávají biologické přípravky, které se používají jako indukční terapie před transplantací nebo nejčastěji v prvních dnech po transplantaci s cílem významně potlačit výskyt akutních rejekcí. Směrnice KDIGO pro léčbu nemocných po transplantaci ledviny z roku 2009 doporučují indukční léčbu biologickými přípravky všem nemocným s tím, že pro nemocné s vysokým imunologickým rizikem se doporučuje králičí antithymocytární globulin (KDIGO, 2009). Definice tohoto rizika je přitom poměrně široká, od použití ledvin od dárců s rozšířenými kritérii (dříve tzv. marginální dárce) po retransplantace a senzitizedované nemocné s přítomnými panel-reaktivními protilátkami. I když je biologická léčba doporučována všem nemocným, není tento postup z ekonomických důvodů ve většině transplantáčnických center uplatňován.

Bylo opakovaně potvrzeno, že u nemocných s vyšším rizikem je depleční králičí antithymocytární globulin (rATG) oproti basiliximabu účinnější v potlačení akutní rejekce (Brennan, 2006). Na druhou stranu u nemocných bez rizika rejekce mohou možné komplikace spojené s léčbou rATG převážet jeho prospěch, protože léčba rATG je spojena s vyšším výskytem infekcí a tumorů, především lymfoproliferací (Wagner, 2012). V čem spočívá úspěch depleční indukce s rATG? Indukce s rATG je spojena nejenom s deplecí efektorových T-lymfocytů, ale také s následnou repulací supresivních regulačních T-lymfocytů (Treg) (Kryštůfková, 2012) a s významným dlouhodobým potlačením přirozené a adaptivní imunitní odpovědi ve štěpu (Gurkan, 2010). Tyto závěry byly učiněny na základě krátkodobých, většinou jednorozměrných imunologických studií, kdežto klinická data vycházejí z údajů z registru.

Indukční léčba s depleční protilátkou způsobí závažnou, avšak žádoucí lymfopenii, která ale navodí fyziologickou homeostatickou proliferaci lymfocytů. Výše uvedené čtenější zastoupení Treg je z pohledu tlumení alloantigenní imunitní odpovědi jistě žádoucí, avšak může do určité míry vysvětlovat častější výskyt lymfoproliferací po léčbě ATG. Překvapivé je i pozorování aktivace CD8+ lymfocytů po prvním roce po transplantaci. Zda je opravdu tato pozdní aktivace spojena se vznikem kardiovaskulárních komplikací nezávisle na cytomegalovirové nemoci, nemůžeme s jistotou říci.

Tato studie každopádně ukazuje na nová, dosud nepopsaná dlouhodobá rizika depleční indukční imunosuprese. Je ale třeba poznamenat, že indukční imunosuprese u imunologicky rizikových nemocných podstatně snižuje riziko rejekce, prodlužuje funkci transplantované ledviny. Protože dialyzační terapie a selhání ledvin jsou spojeny s vysokým rizikem kardiovaskulárních komplikací, je obtížné nyní soudit, zda máme naše nadšení pro indukční depleční imunosupresi mírnit. Domnívám se, že zatím nikoli. Máme ale u nemocných po indukci s ATG pátrat po známkách onemocnění srdce a cév a využívat všech dostupných profylaktických opatření.

Literatura

- Brennan DC, Daller JA, Lake KD, et al. for Thymoglobulin Induction Study Group. Rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab in renal transplantation. *N Engl J Med* 2006;355:1967–1977.
- Gurkan S, Luan Y, Dhillon N, et al. Immune reconstitution following rabbit antithymocyte globulin. *Am J Transplant* 2010;10:2132–2141.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9(Suppl 3):S1–155.
- Kryštůfková E, Sekerková A, Stříž I, et al. Regulatory T cells in kidney transplant recipients: the effect of induction immunosuppression therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:2576–2582.
- Wagner SJ, Brennan DC. Induction therapy in renal transplant recipients: how convincing is the current evidence? *Drugs* 2012;72:671–683.

Účinek konverze z cyklosporinu na tacrolimus na endoteliální progenitorové buňky u dlouhodobě stabilních příjemců transplantované ledviny

Riegersperger M, Plischke M, Steiner S, Seidinger D, Sengoelge G, Winkelmayr WC, Sunder-Plassmann G. Effect of conversion from ciclosporin to tacrolimus on endothelial progenitor cells in stable long-term kidney transplant recipients. *Transplantation* 2013;95:1338–1345.

Endoteliální progenitorové buňky (EPC) jsou atrahovány z kostní dřeně a mohou se měnit v buňky endoteliální. Hrají potenciálně významnou roli v úpravách endotelu po ischemickém poškození a při neovaskularizaci. Počet EPC představuje z tohoto aspektu významný marker funkce cévní stěny a kardiovaskulárního rizika u nemocných s ICHS. Uvolnění z kostní dřeně je ovlivňováno stimulatory a inhibitory, dále věkem, kouřením, hypertenzí, diabetem a hyperlipidemií a také chronickým onemocněním ledvin, které počty EPC snižují. Na druhé straně k mobilizaci počtu EPC mohou vést statiny, inhibitory ACE či blokátory receptorů AT₁ pro angiotensin II (ARB), podávání ESA a také aktivní pohyb.

Předpokládá se, že spolu s hypertenzí, diabetem, hyperlipidemií, kouřením, zvýšenými hodnotami CRP, homocysteinu, lipoproteinu(a) a renální insuficiencí představuje snížený počet EPC významně negativní faktor kardiovaskulární mortality též u nemocných po transplantaci (Tx) ledviny. Po úspěšné Tx ledviny se funkce EPC většinou zlepšuje a hodnoty EPC se mohou blížit hodnotám u zdravých osob; jejich počet je úzce spojen s funkcí transplantované ledviny a při jejím snížení EPC klesají. Významnou roli z tohoto hlediska může hrát i dlouhodobá imunosupresivní léčba a její změny.

V experimentálních studiích bylo prokázáno, že cyklosporin A (CyA) může redukovat počet a funkci EPC a že účinek tacrolimu (Tac) byl spojen se zvýšeným krevním tlakem a koncentrací lipidů (což by mohlo také vést ke snížení počtu EPC). Není tedy zřejmé, zda počty a funkce EPC u nemocných po Tx ledviny léčených Tac by mohly být rozdílné ve srovnání s léčbou CyA.

K objasnění této otázky byla provedena prospektivní randomizovaná studie, která sledovala hypotézu, zda a jak může změna imunosupresivního režimu z CyA na Tac ovlivnit počty a funkci EPC. Z celkového počtu 583 pacientů po úspěšné Tx ledviny na vídeňské III. interní klinice iničiálně léčených cyklosporinem bylo vybráno k dlouhodobému sledování funkce EPC 148 nemocných, z nichž 100 bylo randomizováno pro léčbu tacrolimem a 48 cyklosporinem. Dvouleté sledování dokončilo celkem 141 nemocných (96 na tacrolimu, 45 na cyklosporinu), 33 % bylo žen. Průměrný věk nemocných byl 55,6 roku a průměrná odhadnutá glomerulární filtrace (eGF) činila 46,0 ml/min/1,73 m². Ve sledované cyklosporinové skupině

dostávalo 49 % nemocných statiny, ve skupině tacrolimové 53 %. Substituci ESA dostávalo 20 % nemocných s cyklosporinem a 21 % s tacrolimem. Také hladiny obou imunosupresiv byly dlouhodobě v rozmezí doporučených hodnot a funkce transplantované ledviny byla stabilní. Konverze z cyklosporinu na tacrolimus byla spojena s potenciálně vyšším kardiovaskulárním rizikem z hlediska krevního tlaku a lipidů, změny však nebyly signifikantní. Obě sledované skupiny se nelišily ani v hodnotách glykémie a glykovaného hemoglobinu, a to jak na začátku, tak po 24 měsících sledování.

Medián (mezikvartilový rozptyl) počtu EPC (definovaných jako CD34⁺/KDR⁺) při porovnání hodnot měřených za 3, 12 a 24 měsíců byl 6 (2–9), 3 (1–8), 2 (1–6), 3 (1–9) buněk na 5 × 10⁴ mononukleárních buněk u transplantovaných pacientů léčených cyklosporinem a 4 (2–8), 4 (1–11), 2 (1–5), 2 (0–5) u pacientů léčených tacrolimem. Nebyly rovněž zjištěny rozdíly ve sledování cirkulujících angiogenních buněk (CAC), ani žádné významné změny při jejich dlouhodobém sledování. Signifikantní změny spojené s poklesem endoteliálních buněk tvořících kolonie (cell colony-forming units, CFU-EC) byly zjištěny u nemocných léčených tacrolimem (p = 0,003).

Na základě těchto nálezů lze uzavřít, že konverze imunosupresivní léčby z cyklosporinu na tacrolimus nebyla spojena se zlepšeným účinkem na EPC. Současně prokázané nízké hodnoty EPC představují zvýšené riziko následných kardiovaskulárních příhod, a tedy rizikový prognostický marker. Pokles EPC během sledování při dlouhodobě stabilizované funkci transplantované ledviny nebyl objasněn a vyžaduje další sledování.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Ačkoli problematika EPC již není zcela nová a byla publikována řada klinických i experimentálních studií, mechanismy indukce těchto buněk z kostní dřeně i samotný mechanismus reparace poškozených endoteliálních buněk nejsou dosud plně objasněny.

V modelových studiích se předpokládá, že ischemie (více akutní, méně chronická) aktivuje řadu interferujících faktorů (růstové faktory, enzymy, ligandy a povrchové markery), které ovlivňují aktivitu atrakce EPC z kostní dřeně a jejich strukturální modifikaci. Z tohoto hlediska se uvádí především aktivace proangiogenních cytokinů závislých na ischemii, jako jsou SDF-1 (stroma cell-derived faktor-1), VEGF (vaskulární endoteliální růstový faktor), z dalších pak placentární růstový faktor, G-CSF a GM-CSF. Přímou v kostní dřeni se pak významně účastní metaloproteáza-9, pro jejíž aktivaci je zřejmě klíčový účinek NO při aktivitě eNOS.

Mezi významné metabolity, jejichž koncentrace se podílí na ovlivnění endoteliální dysfunkce, patří i asymetrický dimethylarginin (ADMA), endogenní inhibitor NO syntázy. Zvýšená hodnota ADMA je prokazatelným markerem endoteliální dysfunkce u nefrologicky nemocných. Zvýšená hodnota ADMA závisí na renální funkci, ale je ovlivňována i dalšími metabolickými poruchami (např. obezitou). Střední zvýšení ADMA bylo opakovaně popsáno u řady dalších chorob a metabolických odchylek, jako jsou hyperlipidémie, diabetes mellitus, arteriální hypertenze, hyperhomocysteinémie či srdeční selhání. Zvýšená koncentrace ADMA pozitivně koreluje s markery aterosklerózy, jako je např. tloušťka intimy-medie karotické arterie a má i prediktivní hodnotu pro akutní kardiovaskulární komplikace v prospektivních studiích.

Endoteliální progenitorové buňky se mohou významně podílet na integritě endotelu cév. Podle původní představy se mohou diferencovat do podoby endoteliálních buněk, a tím zacelit defekt v endotelu. Nověji se předpokládá, že jsou integrovány

do endoteliálních buněk mechanismem „cell-cell fusion“. Je však možné, že se uplatňují oba mechanismy. EPC jsou mobilizovány a aktivovány z kostní dřeně do periferní cirkulace. Tento proces je regulován řadou růstových faktorů, enzymů, ligandů a receptorů buněčných povrchů, jakož i přímým účinkem zvýšeného průtoku krve kostní dřeně. Intenzivní fyzický trénink vede k účinné aktivaci a stimulaci EPC. Při pravidelné fyzické aktivitě se zvyšuje počet EPC jak u zdravých, tak u nemocných s postižením cév. Toto zvýšení může dosahovat až 280 % během čtyř týdnů pravidelného cvičení. Takovéto zvýšení může být částečně vysvětleno stimulací kostní dřeně v důsledku lokálního zvýšení dostupnosti NO. Současně může cvičení také ovlivnit up-regulaci EPC s jejich sníženým poškozením apoptózou. To je pravděpodobně zprostředkováno inhibicí pro-apoptotického enzymu kaspázy-3. Funkce a počet EPC mohou být také nepřímo ovlivněny koncentrací cirkulujícího reaktivního proteinu (CRP). Protizánětlivý účinek aerobního cvičebního tréninku je spojen s ovlivněním systémových biomarkerů zánětu, především cirkulujících cytokinů a CRP. Jak známo, v patogenezi aterosklerózy se uplatňuje řada cytokinů (IL-1, 4, 6, 8, 10) a makrofágy uvolňovaných cytokinů, jako je TNF α , interferon- γ a CSF (colony stimulating factor). Většina současných studií se shoduje v tom, že intenzivní fyzický trénink snižuje koncentraci prozánětlivých cytokinů (TNF α , IL-1 β , IFN- γ a CRP). Současně stoupá koncentrace protizánětlivých cytokinů, především IL-10 a IL-4. Je tedy zřejmé, že pozitivní účinek dlouhodobého aktivního cvičení může být vysvětlen souhrou více mechanismů zahrnujících zvýšenou aktivitu NO a antioxidační účinek, pokles prozánětlivých cytokinů v tukové tkáni, skeletálních svalech a zvýšení celkové regenerační kapacity endotelu vyjádřené počtem cirkulujících EPC. Ke snížení počtu cirkulujících EPC může vést i zvýšená prozánětlivá adipocytokinová aktivita, jak ukazují studie u výrazně obezity, a jejich opětovné zvýšení po úbytku viscerální tukové tkáně při dietním režimu.

Chronická dysfunkce štěpu je nejčastější příčinou ztráty funkce transplantované ledviny v dlouhodobém období. Je charakterizována neointimální hyperplazií, která může indukovat vaskulární okluzi. Endoteliální progenitorové buňky pocházející z kostní dřeně mohou hrát velmi významnou roli v reparaci poruch endotelu, a tak vést k úpravě tvorby neointimy a průchodnosti intrarenálních arterií. Studie sledující EPC u nemocných po transplantaci ledviny jsou zatím ojedinělé. Většina z nich sleduje buňky CD34 jako jeden z hlavních markerů k identifikaci EPC v periferní krvi. Nejnověji byly identifikovány jejich prekursori – buňky CD133+/VEGFR, jako významný a zřejmě i přesnější marker pro endoteliální reparaci. Podle autorů studie nemusí hodnocení periferní aktivity EPC pomocí samotných CD34 vždy přesně vyjádřit koeficient endoteliální reparace a mělo by být doplněno dalším vyšetřením.

Komentovaná práce sledovala periferní EPC pocházející z kostní dřeně. Šlo o randomizovaný prospektivně dlouhodobě sledovaný soubor nemocných definujících závislost reparační schopnosti endoteliální dysfunkce na úrovni funkce transplantované ledviny. Překvapivě nebyl na rozdíl od jiných studií prokázán vliv věku. Ve studiích bylo u kardiologicky nemocných totiž ukázáno, že

schopnost kostní dřeně reagovat na hypoxii (např. po infarktu myokardu) klesá při vyšším věku. Dále nebyl ani prokázán vliv tělesné hmotnosti v této věkové kategorii, která měla též překvapivě nižší BMI, než bylo zjištěno například v našich studiích. Nebyl ani jasně vysvětlen možný vliv ARB a inhibitorů ACE, kdy může být ovlivněna perfuze kostní dřeně, a tím by se mohl vysvětlit pozitivní účinek léčby. Je však možné, že šlo pouze o efekt lepší renální funkce transplantované ledviny. Účinek ESA je v literatuře popisován jako stimulační, v komentované studii však indikací pro ESA byla nepochybně renální anémie při zhoršené funkci, což také nebylo jasně vysvětleno.

Cílem studie bylo hodnocení standardní imunosupresivní léčby kalcineurinovými inhibitory (CyA a Tac) a jejich srovnání po konverzi z CyA na Tac. Vzhledem k tomu, že neexistují komparativní studie s podáváním imunosuprese zdravým jedincům, lze její možný (a předpokládaný) vliv těžko jednoznačně odhadnout. Na jedné straně mohou ovlivnit koncentraci prozánětlivých cytokinů ve smyslu pozitivním, na straně druhé mohou ovlivnit jak aktivaci EPC z kostní dřeně, tak jejich vlastní reparační schopnosti úpravy buněk endotelu. Ve sledovaném souboru komentované práce tyto rozdíly zjištěny nebyly.

Na základě zjištěných výsledků lze uzavřít, že konverze imunosupresivní léčby z cyklosporinu na tacrolimus nebyla spojena se zlepšeným účinkem na EPC. Byly však prokázány nízké hodnoty EPC v dlouhodobém horizontu sledování, a to přes relativně dobrou stabilní funkci transplantované ledviny při standardně užívaných koncentracích obou léčiv, což nepochybně představuje marker zvýšeného rizika kardiovaskulárních příhod po transplantaci ledviny.

I když jsou výsledky komentované studie zajímavé a aktuální, nelze je přeceňovat. Vedle již zmíněné heterogenity a velikosti souboru byla zřejmá interference řady dalších možných stimulačních i inhibičních faktorů a nelze vyloučit ani rozdíl mezi strukturou stěny nemocných s ischemickou chorobou srdeční a dlouhodobě dialyzovaných po transplantaci ledviny i z hlediska endoteliální dysfunkce.

Je tedy zřejmé, že zjištěné nálezy jsou i nadále pilotní a je třeba rozsáhlejších studií k potvrzení jejich závěrů.

Literatura

- de Groot K, Bahlmann FH, Bahlmann E, et al. Kidney graft function determines endothelial progenitor cell number in renal transplant recipients. *Transplantation* 2005;79:941–945.
- Herbrig K, Gebler K, Oelschlaegel U, et al. Kidney transplantation substantially improves endothelial progenitor cell dysfunction in patients with end-stage renal disease. *Am J Transplant* 2006;6:2922–2928.
- Di Marco GS, Rustemeyer P, Brand M, et al. Circulating endothelial progenitor cells in kidney transplant patients. *PLoS One* 2011;6:1–9.
- Miriuka SG, Rao V, Peterson M, et al. mTOR inhibition induces endothelial cell death. *Am J Transplant* 2006;6:2069–2072.
- Soler MJ, Martínez-Estrada OM, Puig-Marí JM, et al. Circulating endothelial progenitor cells after kidney transplantation. *Am J Transplant* 2005;5:2154–2159.
- Steiner S, Winkelmayer WC, Kleinert J, et al. Endothelial progenitor cells in kidney transplant recipients. *Transplantation* 2006;81:599–606.
- Yang L, Yang XC, Yang JK, et al. Cyclosporin A suppresses proliferation of endothelial progenitor cells: involvement of nitric oxide synthase inhibition. *Intern Med* 2008;47:1457–1460.

Hemoragická horečka s renálním syndromem (HFRS) imitující hemolyticko-uremický syndrom (TTP/HUS) – diferenciálně diagnostický oříšek

MUDr. Jiří Orság

III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická, Fakultní nemocnice Olomouc

Čtyřiatřicetiletý, dosud zcela zdravý muž se dostavil začátkem srpna 2012 na chirurgickou ambulanci spádové nemocnice pro bolesti břicha provázené dyspeptickým syndromem a subfeбриemi. Začátek potíží datoval nemocný dva dny předtím, kdy se z plného zdraví objevily náhle vodnaté průjmy (3–4/den) se zvracením a paralelně i bolesti břicha v epigastriu a mezogastriu s teplotami do 38 °C. Pacient si nebyl vědom žádné dietní chyby, negoval požití hub, alkoholu či drog. Negoval rovněž změny v množství či charakteru moči. Další potíží, na kterou si stěžoval, byla nově vzniklá porucha vizu. Klinicky byl nemocný schvácený, při palpačním vyšetření břicha byla zaznamenána výrazná bolestivost v pravém mezogastriu a hypochondriu charakteru peritoneální iritace. Při laboratorním vyšetření dominovala v krevním obraze leukocytóza ($25,7 \times 10^9/l$) a těžká trombocytopenie ($10 \times 10^9/l$), z ostatních nálezů bylo zachyceno mírné zvýšení CRP (48,5 mg/l), zjištěny známky renální insuficience (kreatinin 213 $\mu\text{mol/l}$, urea 14,6 mmol/l, GF dle MDRD 0,41 ml/s/1,73 m²), hepatopatie (ALT 2,6 $\mu\text{kat/l}$, AST 5,4 $\mu\text{kat/l}$) a koagulopatie (INR 1,79, aPTT 72,1 s, antitrombin 3 52 %). Při vyšetření moči byla semikvantitativně zjištěna proteinurie 3+, dále přítomnost glukózy a ketolátek při absenci závažnější leukocyturie či erytrocyturie (leukocyty 13/ μl , erytrocyty 11/ μl). Sonografické vyšetření břicha verifikovalo akutní akalkulózní cholecystitidu a přítomnost volné tekutiny v dutině břišní. Ledviny byly popisovány jako normálně velké, bez dilatace kalichopánvičkových systémů. Byla stanovena pracovní diagnóza jako podezření na náhlou příhodu břišní se septickým stavem a sekundární koagulopatií a pacient byl neprodleně přeložen na vyšší pracoviště do FN Olomouc. Bezprostředně po transferu se zdravotní stav nemocného začal progresivně zhoršovat. Nastoupila kvantitativní porucha vědomí (sopor), zvažovaný neuroinfekt ale nebyl potvrzen (CT mozku bez patologického nálezu, neurologicky bez známek ložiskové léze CNS, pacient ameningeální, oční vyšetření bez patologie). Pro bližší ozřejnění dominujícího břišního nálezu doplněno CT břicha, kde prokázáno masivní prosáknutí peritoneálního i retroperitoneálního prostoru s přítomností ascitu, dále zjištěny známky akalkulózní cholecystitidy a edematózní pankreatitidy a zjištěno ztlustění stěny tenkého střeva i tračníku. Vedlejším nálezem byly oboustranné pleurální výpotky. Od chirurgické revize bylo ustoupeno a pacient byl hospitalizován na JIP interního pracoviště k došetření stavu. Zde dochází rychle k progresi oligoanurického selhání ledvin s nutností hemodialýzy a rozvíjí se i šokový stav při syndromu systémové zánětlivé odpovědi (SIRS) a globální respirační insuficience při bilaterálních významných fluidothoraxech s nutností přechodné umělé plicní ventilace a bilaterální hrudní drenáže. Rentgenologicky byla rovněž prokázána konsolidace plicního parenchymu nevylučující zánětlivé

změny. Laboratorně v dalším průběhu přetrvávala neutrofilní leukocytóza a trombocytopenie, nově byla zjištěna anémie s průkazem schistocytů a s retikulocytózou, bez přítomnosti další laboratorních atributů hemolýzy. Přetrvávaly nízké koncentrace CRP. Vzhledem ke klinické symptomatologii (neurologický deficit, trombocytopenie s konjunktivální hemoragií, nález schistocytů s retikulocytózou, renální selhání a hepatopatie) byla zvažována diagnóza hemolyticko-uremického syndromu a zahájena léčba plazmaferézami. Nicméně průběh ani laboratorní nález nebyl pro TTP/HUS zcela typický. Ve stolici ani krvi nebyla prokázána *Escherichia coli*. Klíčovým vodítkem pro další postup se stal epidemiologický údaj o kamarádovi nemocného, se kterým často pobývali v pronajaté zahradě s vyšším výskytem hlodavců (myšice temnopásé) a který byl nedávno na našem pracovišti léčen pro sérologicky prokázanou hantavirovou infekci s renálním selháním. Při znalosti těchto okolností byl proveden cílený odběr krve na průkaz hantavirů, kdy byla sérologicky (protilátky proti IgG i IgM) i molekulárně geneticky (PCR) u pacienta prokázána infekce hantavirem typu Dobrava při vyloučení jiných potenciálních infekčních činitelů. Celkově byl stav diagnosticky uzavřen jako hemoragická horečka s renálním syndromem při infekci hantavirem typu Dobrava, komplikovaný SIRS s orgánovým selháním (ledviny, oběh, respirační systém) a konkomitantní akalkulózní cholecystitidou. Při komplexní terapii včetně plazmaferéz a hemodialýz se stav pacienta progresivně zlepšil, došlo k plnému návratu vědomí, restituci renálních funkcí a také k normalizaci počtu trombocytů. Pacient je nadále sledován ve spádové nefrologické ambulanci.

■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Karel Krejčí, Ph.D.

III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická, Fakultní nemocnice Olomouc

Hantavirovým infekcím projevujícím se klinicky hemoragickou horečkou s renálním syndromem (HFRS) nebo hantavirovým plicním syndromem (HPS) je věnována stále větší pozornost. Původcem onemocnění je hantavirus ze skupiny Bunyaviridae, jenž získal své jméno podle korejské říčky Hantaan, kde byl poprvé popsán v souvislosti s horečnatým onemocněním s renálním selháním, jímž byli postiženi vojáci OSN v období Korejské války (1951–1953). Jde o obalené RNA viry, jejichž přirozeným rezervoárem jsou myši a hlodavci (myšice, norníci). Člověk je infikován nejčastěji vdechnutím aerosolu s exkrety hlodavců (moč, stolice, sliny), které obsahují viry. Přenos ale může nastat i přímým poraněním zvířetem (kousnutí). Ohroženi jsou zejména lidé žijící či pracující v blízkosti infikovaných hlodavců.

Dle typů vyvolávajících virů a dle klinického průběhu se hantavirové infekce tradičně dělí na hantavirové infekce Starého a Nového světa. Tomu odpovídá výskyt dvou hlavních onemocnění – HFRS či mírnější formy epidemické nefropatie a HPS. Do skupiny hantavirů Starého světa řadíme asijské viry Amur virus, Seoul virus a Hantaan virus a evropské viry Tula virus, Dobrava virus a Puumala virus. Nicméně v současné době se zdá, že toto striktní dělení ztrácí na významu, neboť pozorování dokládají schopnost euroasijských typů virů vyvolávat jak HFRS, tak HPS (Rasmuson et al., 2011). Oba syndromy se navíc mohou částečně překrývat.

Patogeneticky dochází po iniciálním stadiu infekce alveolárních makrofágů k virémii s infekcí endoteliálních buněk s následnou

ztrátou jejich bariérové funkce vedoucí ke zvýšené endoteliální permeabilitě. Výsledkem je masivní extracelulární únik tekutin s rozvojem edému, ascitu a pleurálního či perikardiálního výpotku. Vzhledem k závažnosti těchto klinických projevů bylo cílem porozumět patofyziologii vzniku endoteliální dysfunkce při kontaktu s hantavíry. V současné době je uznávána úloha celulárního receptoru $\alpha_3\beta_3$ integrinu jakožto cílové struktury poškozené hantavírem. Integrin se účastní regulace adhezních mezibuněčných interakcí, agregace trombocytů a udržení vaskulární bariérové funkce. Hantavíry vazbou na $\alpha_3\beta_3$ integrin blokuje jeho funkci, a inhibují tak migraci endoteliálních buněk, čímž dochází k narušení dějů důležitých pro udržení permeability cév, zejména odpovědi na cirkulující vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF). Usnadňují také navázání cirkulujících trombocytů na povrch endotelu, což se projeví konsumpční trombocytopenií s následnými krvácivými projevy, hlavně v podobě petechií, intraretinální a intrakonjunktivální hemoragie (Gavrilovskaya et al., 2012).

Klinický průběh onemocnění HFPS lze obvykle rozdělit do pěti fází: febrilní, hypotenzní, oligurické, diuretické a reparační. Kromě postižení vlastních ledvin lze často pozorovat rozmanité extrarenální projevy onemocnění (poruchy zraku, neurologické projevy, křeče, gastrointestinální příznaky), které mohou v první fázi kontaktu s nemocným klinickému obrazu dominovat, jak tomu bylo i u pacienta zmíněného v této kazuistice. Krvácivé projevy s výraznou trombocytopenií za současné přítomnosti renálního selhání a neurologických příznaků mohou při vstupním vyšetření imitovat hemolyticko-uremický syndrom.

Pro diferenciální diagnostiku proto platí, že je především potřeba na možnost hantavírové infekce myslet. Zásadní je v tomto ohledu pečlivý odběr často podceňované epidemiologické anamnézy, zejména ve vztahu k možnému kontaktu s hlodavci. Laboratorně lze v akutní fázi onemocnění prokázat IgM protilátky specifické pro nukleokapsidový protein a dále lze detekovat RNA virus v krvi pomocí molekulárně biologických metod (real-time-PCR).

Pokud jde o léčebné možnosti, specifická terapie dosud neexistuje. Antivirotikum ribavirin při i.v. podání v časně fázi infekce má určitou schopnost snížit tíži renální insuficience a procento oligurických nemocných (Rusnak et al., 2009), nicméně výsledky provedených studií vyznívají spíše kontroverzně (Huggins et al., 1991; Chapman et al., 2002). V poslední době se spekuluje o možnosti využití protilátky proti VEGF receptoru 2, pazopanibu, bránící rozvoji zvýšené cévní permeability navozené hantavíry (Gorbunova et al., 2011). Základem léčebných opatření však zůstává symptomatická terapie včetně překlenutí renálního selhání eliminačními metodami.

Závěrem lze shrnout, že s hantavírovými onemocněními se můžeme stále častěji setkávat i v naší republice. Proto je třeba na ně pomyslet při vývoji typických příznaků (akutní renální selhání, známky zvýšené vaskulární permeability, trombocytopenie s krvácivými komplikacemi, GI příznaky) a pátrat po epidemiologických souvislostech. V diferenciální diagnostice hantavírové infekce může být, zejména v počátku onemocnění, obtížné odlišení od hemolyticko-uremického syndromu.

Literatura

- Chapman LE, Ellis BA, Koster FT, et al. Discriminators between hantavirus-infected and -uninfected persons enrolled in a trial of intravenous ribavirin for presumptive hantavirus pulmonary syndrome. *Clin Infect Dis* 2002;34:293–304.
- Gavrilovskaya I, Huggins JW, Hsiang CM, et al. Prospective, double-blind, concurrent, placebo-controlled clinical trial of intravenous ribavirin therapy of hemorrhagic fever with renal syndrome. *J Infect Dis* 1991;164:1119–1127.
- Gorbunova EE, Matthys V, et al. The role of the endothelium in HPS pathogenesis and potential therapeutic approaches. *Adv Virol* 2012;2012:467059. doi: 10.1155/2012/467059
- Gorbunova EE, Gavrilovskaya IN, Pepini T, et al. VEGFR2 and Src kinase inhibitors suppress Andes virus-induced endothelial cell permeability. *J Virol* 2011;85:2296–2303.
- Rasmuson J, Andersson C, Norrman E, et al. Time to revise the paradigm of hantavirus syndromes? Hantavirus pulmonary syndrome caused by European hantavirus. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011;30:685–690.
- Rusnak JM, Byrne WR, Chung KN, et al. Experience with intravenous ribavirin in the treatment of hemorrhagic fever with renal syndrome in Korea. *Antiviral Res* 2009;81:68–76.
- Vapalahti O, Mustonen J, Lundkvist A, et al. Hantavirus infections in Europe. *Lancet Infect Dis* 2003;3:653–661.