

POSTGRADUÁLNÍ NEFROLOGIE

VÝBĚR ZE SVĚTOVÉ LITERATURY S KLINICKÝMI KOMENTÁŘI

Ročník XIII Číslo 3

Září 2015

Řídí redakční rada:

Předseda:

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

Členové:

Prof. MUDr. Marta Kalousová, Ph.D.
Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK a VFN, Praha

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

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

Prof. MUDr. Vladimír Teplán, 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**

 **Süddeutscher Verlag**

Redakce:

Bc. Jitka Štěrbová

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

Zástupce:

PharmDr. Martin Veselý

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

Copyright © 2015

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.

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

- *Tradiční a netradiční pohled nefrologa na využití inhibitorů mTOR* 34

ČLÁNKY S KOMENTÁŘEM

- *Glomerulonefritidy asociované s infekční endokarditidou – často opomíjené nefropatie* 36

- *Karbamylované proteiny – biomarker srdečního selhání a mortality diabetiků s terminálním renálním selháním* 38

- *Inhibice chemokinového receptoru CCR2 snižuje u pacientů s diabetickou nefropatií reziduální albuminurii* 39

- *Vliv lanreotidu na polycystická játra a ledviny u autosomálně dominantní polycystické choroby ledvin: observační studie RESOLVE* 41

- *Má rozdílná dialyzovatelnost beta-blokátorů klinický význam?* 42

- *Vztah mezi mortalitou starších nemocných a metodou dialýzy* 44

- *Syndrom nízkého trijodthyroninu a dlouhodobé kardiovaskulární komplikace u peritoneálně dialyzovaných pacientů* 45

- *Hypotermie dárce zlepšuje výsledky transplantací ledvin* 46

- *Point intervenční stenóza renální tepny, kdy je již pozdě na reintervenci?* 48



www.nefrol.cz

Vydává Česká nefrologická společnost
a Společnost pro orgánové transplantace ČLS JEP

MEDONET partner



Tradiční a netradiční pohled nefrologa na využití inhibitorů mTOR

MUDr. Marek Novotný

Klinika nefrologie, Transplantcentrum IKEM, Praha

Úvod

Inhibitory mTOR jsou látky strukturálně příbuzné makrolidovým antibiotikům schopné tlumit aktivitu serin/threoninové kinázy mTOR, která je centrální křižovatkou regulace buněčného cyklu. Všeobecné antiproliferační vlastnosti těchto látek je činí atraktivními pro výzkum a klinickou praxi napříč obory medicíny. Z pohledu nefrologa je jejich neznámější indikací kombinovaná imunosupresivní terapie příjemců orgánových transplantací, ale v rámci výzkumu byly testovány také u polycystické choroby ledvin a z klinického i patofyziologického pohledu je velice zajímavé jejich použití při léčbě renálních angiomyolipomů u komplexu tuberózní sklerózy (TSC). Na pomezí nefrologie a onkologie stojí využití inhibitorů mTOR při léčbě renálního karcinomu. Potenciální využití u dalších onkologických stavů je v současné době intenzivně klinicky studováno a dalece přesahuje rámec tohoto článku.

Mechanismus účinku inhibitorů mTOR

Kináza mTOR představuje evolučně konzervovanou serin/threoninovou kinázu skládající se ze dvou multiproteinových komplexů mTORC1 a mTORC2. Ačkoli mají oba komplexy odlišnou regulaci, podílejí se na integraci signálů o stavu nutriční a působení růstových faktorů a tím zásadním způsobem ovlivňují růst, diferenciaci a migraci buněk.

Inhibitory mTOR kinázy první generace jsou látky strukturálně příbuzné makrolidovým antibiotikům poprvé izolovaným v 70. letech 20. století z bakteriální kultury *Streptomyces hygroscopicus* nalezené v blízkosti ostrova Rapa Nui (odtud název rapamycin, syn. sirolimus). Rapamycin a látky od něj odvozené (tzv. rapaloga, nejznámější everolimus) jsou schopné vazbou na protein FKBP12 inhibovat signalizaci komplexu mTORC1, komplex mTORC2 přímo rapalogy ovlivněn není (Tran et al., 2015).

Imunosupresivní účinky a využití v transplantologii

Inhibitory mTOR kinázy rozšířily portfolio látek využitelných v kombinované imunosupresivní terapii příjemců orgánových transplantací. V současné době jsou ceněny zejména pro svůj antiproliferační účinek. Nejprve byly testovány v kombinaci s cyklosporinem A (CyA) a prokázaly značný antirejekční účinek. Avšak již z pokusů na zvířecích modelech v polovině devadesátých let 20. stol. bylo známo, že sirolimus potencuje nefrotoxicitu CyA (Andoh et al., 1996). Toto pozorování bylo opakovaně potvrzeno i v klinických studiích u pacientů po transplantacích solidních orgánů a od současného použití sirolimu a CyA se ustoupilo (Mota et al., 2004). Dále byly studovány režimy, ve kterých inhibitor mTOR nahrazuje kalcineurinové inhibitory (CNI). Z hlediska nynějších poznatků se podání inhibitorů mTOR jako imunosupresiva nahrazujícího CNI ihned po transplantaci nejeví rozumné. Významnou klinickou studií, která nabízí srovnání čtyř alternativ imunosupresivní terapie, je studie Symphony (Ekberg et al., 2007). V této práci bylo 1 645 pacientů randomizováno k léčbě mykofenolátem a dále k užívání CyA (ve sníženém a standardním dávkování), tacrolimu nebo sirolimu. Ve skupině pacientů užívajících sirolimus byla pro-

kázána nejvyšší míra rejekce (37,2 %) a nejnižší jednorocní přežití štěpu (89,3 %). Nejlepší výsledky byly pozorovány ve skupině užívající tacrolimus (incidence rejekce 12,3 % a jednorocní přežití štěpu 94,2 %). Tato pozorování byla potvrzena i dalšími studiemi. Například studie ORION (Flechner et al., 2011) také dokazuje významně vyšší incidenci akutní rejekce ve skupině pacientů randomizovaných k užívání sirolimu v kombinaci s mykofenolátem a kortikoidy (incidence rejekce v jednoletém horizontu 31 %) oproti skupinám užívajícím tacrolimus s mykofenolátem a kortikoidy (riziko 8,2 %) nebo tacrolimus se sirolimem a kortikoidy (riziko 15 %). Studie byla kvůli tomuto statisticky vysoce signifikantnímu rozdílu předčasně ukončena. Potransplantační konverze z léčby CNI na podávání inhibitorů mTOR je také pravděpodobně spojena s vyšším rizikem tvorby *de novo* dárčovsky specifických protilátek (DSA) (Croze et al., 2014). Za významný rizikový faktor pro detekci *de novo* DSA byla shledána konverze na inhibitory mTOR do jednoho roku od transplantace (HR 4,5), na druhou stranu u pacientů konvertovaných po jednom roce zvýšené riziko tvorby DSA zaznamenáno nebylo.

Konverze na léčbu inhibitory mTOR se často provádí u pacientů s maligním onemocněním. Pozoruhodné výsledky jsou publikovány například v metaanalýze 21 randomizovaných studií vydané před rokem (Knoll et al., 2014) a hodnotící data od téměř 6 000 osob. U pacientů užívajících inhibitor mTOR bylo potvrzeno o 40 % nižší riziko malignity. Překvapivým zjištěním byla významně vyšší mortalita u této skupiny pacientů (HR 1,38), a to z neonkologických příčin. Především byla zvýšena mortalita kardiovaskulární a na infekční onemocnění, zejména ve skupině příjemců ledvin od marginálních dárců, oproti tomu mortalita osob, které podstoupily transplantaci od žijícího dárce, byla srovnatelná s jinými imunosupresivními režimy.

Další výzkum je zjevně nutný k objasnění ideálního využití inhibitorů mTOR u příjemců transplantovaných orgánů. V současnosti probíhá open-label studie TRANSFORM (Pascual et al., 2014) hodnotící vliv režimu everolimus v kombinaci se sníženou dávkou tacrolimu a steroidy oproti standardnímu režimu tacrolimus s mykofenolátem a steroidy. Kombinaci tacrolimu s everolimem užíváme pro její vysoký imunosupresivní potenciál také jako záchrannou terapii u pacientů s opakovanými závažnými rejekčními nálezy.

Zajímavé bylo pozorování účinku inhibitorů mTOR u pacientů po transplantaci ledviny s antifosfolipidovým syndromem (APS) (Canaud et al., 2014). Autoři sérií pokusů prokázali *in vitro* zvýšenou aktivitu mTOR kinázy v cévách pacientů s APS. Tato elevace aktivity dráhy mTOR kinázy byla následně prokázána na buněčných kulturách kultivovaných se séry pacientů s APS. Na základě těchto pozorování autoři provedli retrospektivní analýzu databáze transplantovaných pacientů s APS užívajících inhibitory mTOR ve srovnání s CNI. Ve skupině pacientů s APS užívajících inhibitory mTOR (10 osob) bylo pozorováno 70% přežití štěpu ve 12letém sledování oproti skupině pacientů s APS užívajících CNI (27 osob), kde bylo přežití štěpu pouze 11%.

Výzkum využití inhibitorů mTOR u osob s polycystickou chorobou ledvin

Polycystická choroba ledvin (PCL) je jednou z nejvýznamnějších příčin renálního selhání. Pokusy na zvířatech prokázaly vliv inhibitorů mTOR na zpomalení progresu velikosti cyst. Také data u transplantovaných pacientů s PCL užívajících sirolimus prokázala zpomalení progresu velikosti cyst ledvin i jater. Následně byla provedena velká mezinárodní studie kontrolovaná placebem, které se zúčastnilo 433 pacientů (Walz et al., 2010). Po dvou letech léčby bylo prokázáno zpomalení progresu velikosti renálních cyst ve skupině léčené everolimem. Celkový objem ledvin se zvýšil o 230 ml v léčené skupině a o 301 ml ve skupině placebové. Nebyl však pozorován významnější rozdíl v poklesu glomerulární filtrace (GF). Ve skupině léčené everolimem došlo ke snížení GF o 8,9 ml/min/1,73 m², u pacientů užívajících placebo bylo zaznamenáno snížení GF o 7,7 ml/min/1,73 m² za dva roky. Z tohoto důvodu se inhibitory mTOR v léčbě pacientů s PCL neprosadily.

Léčba renálních angiomyolipomů u komplexu tuberózní sklerózy

Komplex tuberózní sklerózy (TSC) je autosomálně dominantně děděné onemocnění s prevalencí asi jeden nemocný na 10 000 obyvatel. Onemocnění je charakterizováno tvorbou nezhoubných nádorů typu hamartomů potenciálně v kterékoli tělesné tkáni, nejčastěji však v CNS, na kůži a v ledvinách. Patofyziologicky je onemocnění podmíněno mutací v jednom z tumor supresorových genů TSC 1 a TSC 2 umístěných na chromosomech 9 a 16. Jejich proteinové translace hamartin a tuberin tvoří komplex inhibující aktivitu mTOR kinázy. Využití inhibitorů mTOR jako protiváhy patologické aktivace mTOR kinázy u komplexu tuberózní sklerózy se proto jeví jako velmi nadějný způsob léčby (Crino et al., 2006).

Renální patologie postihuje až 80 % nemocných s komplexem tuberózní sklerózy, nejčastěji je pozorován výskyt angiomyolipomů ledvin a renálních cyst. Angiomyolipomy ledvin u komplexu tuberózní sklerózy jsou často vícečetné a mají tendenci k progresi s postupujícím věkem. Nemocné tak výrazně ohrožují rizikem krvácení, které je, pokud angiomyolipom dosáhne velikosti více než 4 cm, okolo 50 %. Dalšími závažnými zdravotními komplikacemi přítomnosti renálních angiomyolipomů jsou bolesti beder a břicha a v nejzávažnějších případech pak plně rozvinutý útlakový syndrom a renální selhání. Je proto nutné pacienty s TSC pravidelně dispenzarizovat a v případě progresu renálního postižení nabídnout takový terapeutický zásah, který povede ke stabilizaci onemocnění a sníží riziko komplikací (Krueger et al., 2012).

Výsledky využití inhibitorů mTOR u pacientů s renálním postižením při TSC byly poprvé publikovány v roce 2008 (Bissler et al., 2008). Jednalo se o „proof of concept“ studii, do které bylo zařazeno 25 pacientů, jimž byl po dobu jednoho roku podáván sirolimus. Při jednorozměrné léčbě došlo ke snížení objemu renálních angiomyolipomů na 53 % původního objemu. Následně byla tato kohorta pacientů sledována po dobu dalších 12 měsíců po vysazení léčby a byla pozorována opětovná progresu velikosti renálních angiomyolipomů na 86 % původního objemu. Největší a nejdéle pokračující studii zkoumající vliv inhibitorů mTOR na velikost renálních angiomyolipomů je v současné době studie EXIST-2 (Bissler et al., 2013). Jde o multicentrickou, placebem kontrolovanou studii. Léčba everolimem byla nabídnuta 79 pacientům. Kontrolní skupinu tvořilo 39 pacientů. Uspořádání studie umožňovalo v případě progresu onemocnění odtajnit užívanou medikaci a přejít do ramene s everolimem. Primární cíl studie byl definován jako 50% snížení objemu angio-

myolipomů a v základní fázi jej dosáhlo 42 % pacientů v rameni s everolimem a 0 % pacientů užívajících placebo. Při ukončení základní fáze studie bylo pacientům, kteří nadále užívali everolimus, nabídnuto pokračování léčby v prodloužené fázi studie a při mediánu trvání léčby 29 měsíců dosáhlo 50% zmenšení tumorů 64,5 % pacientů a více než 30% zmenšení až 82 % pacientů (Bissler et al., 2015).

Nežádoucí účinky a bezpečnostní profil léčby

Podávání inhibitorů mTOR s sebou nepochybně nese řadu rizik a nežádoucích účinků. Ve většině doporučení je upozorňováno na přínos pravidelného monitorování koncentrace léčivé látky, ačkoli ne vždy je to nutnou podmínkou. Většinu nežádoucích účinků se povede zvládnout v ambulantním režimu snížením nebo dočasným vynecháním dávky a často se daří po zvládnutí stavu k léčbě vrátit.

Běžným nežádoucím účinkem, který limituje maximální podávanou dávku, je aftózní stomatitida, u pacientů léčených s renálním karcinomem byla hlášena až 60% incidence (Kaplan et al., 2014). Mezi další časté nežádoucí účinky spojené s kůží a sliznicemi patří akneiformní rash a pruritus.

Významným nežádoucím působením inhibitorů mTOR u transplantovaných pacientů je zhoršené hojení ran. I tento nežádoucí účinek je zřejmě závislý na podané dávce a při dávkování 1,5 mg everolimu časně po transplantaci nebyl oproti podávání kyseliny mykofenolové zaznamenán významnější rozdíl ve výskytu chirurgických komplikací po transplantaci ledviny (Cooper et al., 2013).

U pacientů léčených rapalogy jsou běžné také poruchy metabolismu lipidů. V populaci pacientů s tuberózní sklerózou jsou hlášeny u 11–52 % pacientů po zahájení léčby. Obvykle jsou poruchy metabolismu lipidů považovány za zvládnutelné běžnou léčbou hypolipidemiky (Somers et al., 2014).

Zvýšená náchylnost k infekcím u transplantovaných pacientů je vzhledem k užívání kombinace imunosupresivních látek a indukční léčbě nepochybná a všeobecně známá, otevřenou otázkou zůstává, nakolik extrapolovat klinická data u této skupiny nemocných na pacienty užívající monoterapii inhibitorem mTOR. U pacientů s TSC lze informace získat ze studií EXIST-1 a EXIST-2 kontrolovaných placebem (celkem 157 pacientů léčených everolimem a 77 pacientů užívajících placebo). Výskyt hodnocených infekčních komplikací byl v zásadě srovnatelný u infekcí horních cest dýchacích a infekcí močových cest, vyšší byl výskyt průjmů ve skupině léčené everolimem, není však známo, zda šlo o průměrnou infekční etiologii.

Pneumonitida indukovaná užíváním inhibitorů mTOR bývá ve většině případů subklinickým nálezem na snímku hrudníku. U onkologicky nemocných se údajně vyskytuje až ve 14 % případů, u pacientů po transplantaci ledviny je známa spíše z kasuistických sdělení (Kaplan et al., 2014).

Nepříznivý vliv inhibitorů mTOR na reprodukční zdraví je doložen u obou pohlaví. U mužů byla zjištěna snížená koncentrace testosteronu, azoospermie, snížené množství ejakulátu a poruchy erekce. U žen se vyskytly poruchy menstruačního cyklu a vznik ovariálních cyst.

Otevřenou otázkou pak je vliv dlouhodobého užívání inhibitorů mTOR u pacientů dětského věku. Léčba inhibitory mTOR je u pacientů s TSC s postižením CNS indikována již od tří let věku.

Literatura

Andoh TF, Lindsley J, Franceschini N, et al. Synergistic effects of cyclosporine and rapamycin in a chronic nephrotoxicity model. *Transplantation* 1996;62:311–316.

Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, et al. Everolimus for renal angiomyolipoma in patients with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangiomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013;381:817–824.

Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, et al. Everolimus for renal angiomyolipoma in patients with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangiomyomatosis: extension of a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2015, pii: gfv249 (Epub ahead of print).

Bissler JJ, McCormack FX, Young LR, et al. Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangiomyomatosis. *N Engl J Med* 2008;358:140–151.

Cooper M, Wiseman AC, Zibari G, et al. Wound events in kidney transplant patients receiving de novo everolimus: a pooled analysis of three randomized controlled trials. *Clin Transplant* 2013;27:E625–635.

Crino PB, Nathanson KL, Henske EP. The tuberous sclerosis complex. *N Engl J Med* 2006;354:1545–1556.

Croze L, Tetaz R, Roustit M, et al. Conversion to mammalian target of rapamycin inhibitors increases risk of de novo donor-specific antibodies. *Transp Int* 2014;8:775–783.

Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demibras A, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med* 2007; 357: 2562–2575.

Flechner SM, Glyda M, Cockfield S. The ORION study: comparison of two sirolimus-based regimens versus tacrolimus and mycophenolate mofetil in renal allograft recipients. *Am J Transpl* 2011;11:1633–1644.

Kaplan B, Quazi Y, Wellen JR. Strategies for the management of adverse events associated with mTOR inhibitors. *Transpl Rev* 2014;28:126–133.

Knoll GA, Kokolo MB, Mallick R, et al. Effect of sirolimus on malignancy and survival after kidney transplantation: systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Br Med J* 2014;349:g7543.

Krueger DA, Northrup H. Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 international tuberous sclerosis complex consensus conference. *Pediatr Neurol* 2013;49:255–265.

Mota A, Arias M, Taskinen EI, et al. Sirolimus-based therapy following early cyclosporine withdrawal provides significantly improved renal histology and function at 3 years. *Am J Transplant* 2004; 4:953–961.

Pascual J, Srinivas TR, Chadban S, et al. TRANSFORM: a novel study design to evaluate the effect of everolimus on long-term outcomes after kidney transplantation. *Open Access J Clin Trials* 2014;6:45–54.

Somers MJG, Paul E. Safety considerations of mammalian target of rapamycin inhibitors in tuberous sclerosis complex and renal transplantation. *J Clin Pharmacol* 2014; 20:1–9.

Tran LH, Zupanc ML. Everolimus treatment in individuals with tuberous sclerosis complex: a review of the current literature. *Pediatric Neurol* 2015;53:23–30.

Walz G, Budde K, Manna M. Everolimus in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2010;363:830–840.

ČLÁNKY S KOMENTÁŘEM

Glomerulonefritidy asociované s infekční endokarditidou – často opomíjené nefropatie

Boils CL, Nasr SH, Walker PD, Couser WG, Larsen CP. Update on endocarditis-associated glomerulonephritis. *Kidney Int* 2015;87:1241–1249.

Glomerulonefritidy (GN) asociované s infekční endokarditidou (IE) jsou v literatuře popisovány již přibližně sto let, přesto se jim v současném písemnictví věnuje poměrně malá pozornost a většina prací pochází z autoptických materiálů. Původní představa o tom, že jde o poškození ledvin zejména septickými emboly, byla brzy nahrazena nálezy prokazujícími až v 80 % přítomnost zejména endokapilárních proliferativních forem GN, které mají fokální charakter a postihují glomeruly jak segmentálně, tak difúzně. Tyto glomerulární změny bývají doprovázeny bohatou infiltrací intersticia leukocyty. V posledních dvou až třech dekáдах se mění některé základní charakteristiky nemocných, kteří jsou glomerulonefritidami asociovanými s infekcemi (a tedy i s IE) postiženi. Původně byly tyto GN diagnostikovány zejména u mladších jedinců, zatímco v poslední době se objevují u jedinců starších, jejich průběh zásadním způsobem ovlivňují komorbidit, jako je diabetes mellitus, HIV infekce či léčba cytostatiky a imunosupresiv. Mění se také etiologická agens, kdy původně převažující streptokoky nahrazují zejména stafylokoky a infekce gram-negativními bakteriemi. Třicet až šedesát procent IE komplikuje bakteriémie vyvolaná právě rodem *Staphylococcus aureus* – mortalita se v tomto případě pohybuje stále kolem 40–50 %.

Autoři komentované studie si dali za cíl zmapovat klinicko-patologické nálezy u 49 nemocných s IE, u nichž byla v letech 2001–2011 biopťicky prokázána GN. V souboru převažovali významným způsobem muži (38/49), průměrný věk nemocných byl 48 let, přičemž 30 % z nich bylo starších 60 let. Nejčastější manifestací onemocnění bylo akutní renální selhání (79 % případů), 97 % nemocných mělo mikroskopickou hematurii. Proti očekávání se plně vyvinutý nefritický syndrom vyskytoval u méně než 10 % nemocných. V souboru bylo 29 % intravenózních narkomanů, 18 % nemocných mělo chlopenní náhradu a u 12 % nemocných byla v anamnéze zmínka o chlopenní či jiné kardiální patologii. Z komorbidit se nejčastěji vyskytovala chronická infekce virem hepatitidy C (20 %) a diabetes

mellitus (18 %). Provedení základních imunologických testů prokázalo snížení C3 složky komplementu u 53 % nemocných, u nichž se vyšetření provedlo (ne u všech pacientů se uskutečnila všechna imunologická vyšetření), zatímco snížení C4 složky komplementu se vyskytovalo jen ojediněle. To nepřímou ukazuje na aktivaci alternativní cesty aktivity komplementu během IE. Z 29 nemocných, u nichž byly vyšetřeny ANCA protilátky, byla jejich pozitivita prokázána u osmi z nich (28 % všech nemocných). Pozitivita pANCA či cANCA byla přítomna vždy ve třech případech, jeden pacient měl pozitivní oba typy a u jednoho šlo o atypickou pozitivitu protilátek. Antinukleární protilátky byly pozitivní u čtyř z 26 vyšetřovaných, ale jen jeden z nich byl veden pod diagnózou SLE.

Z pohledu srdeční patologie byla IE nejčastěji zjištěna na trikuspidální chlopni (43 % nemocných), což není překvapivé, vezme-li v úvahu zastoupení intravenózních narkomanů v souboru. Dále co do frekvence postižení následovala mitrální chlopeň (33 %), aortální chlopeň (29 %) a poslední byla chlopeň pulmonální (5 %). Ne u všech nemocných byly během echokardiografie zastíženy vegetace na chlopních, u nich se onemocnění projevovalo zejména akutně vzniklou regurgitací na postižené chlopni a nově přítomným šelestem. Pozitivní hemokultury mělo 90 % nemocných, přičemž z infekčních agens to byly nejčastěji stafylokoky (53 %), streptokoky (23 %) a dále pak *Bartonella henselae* či *Coxiella burnetii*. U čtyř nemocných se infekční agens nepodařilo prokázat.

Histologické nálezy z renální biopsie (RB) prokázaly především čerstvé změny s malým podílem sklerotických glomerulů (v průměru jen 2 z 15), přičemž u 53 % RB převažovala srpkovitá forma GN (tedy extrakapilární proliferace), místy s ložisky fokální nekrózy, u zbylých jedinců šlo zejména o mesangiólní, difúzní proliferaci. V imunofluorescenčním vyšetření (IF) dominovala depozice C3 složky komplementu, buď samotné (37 % případů), nebo v kombinaci s některým z imunoglobulinů (94 %). Negativních IF bylo jen 6 %. V elektronovém mikroskopu pak byla imunodepozita lokalizována zejména v mesangiu (84 %), subendoteliálně (45 %) či subepiteliálně (35 %). Překvapivé v žádné RB nebyly nalezeny rysy typické pro membranoproliferativní GN (či kryoglobulinemickou GN), které bývají klasicky popisovány jako GN doprovázející IE. Nikde také nebyly identifikovány známky trombotické mikroangiopatie. Naopak, dle očekávání bylo u 84 % nemocných přítomno významné tubulární poškození, které se nepochybně zásadním způsobem podepsalo na významně snížené renální funkci u většiny jedinců.

Kromě klasické akutní tubulární nekrózy byly často pozorovány i erytrocytární válce (u 64 % případů) a významný intersticiální zánět (88 %), tvořený zejména lymfoplazmocity, jelikož masivní infiltrace neutrofilů byla spíše vzácností (14 %). Vzhledem k malému počtu nemocných nebylo možno posoudit vztah mezi typem bakterií (infekce) a typem renálního postižení, ale všechny infekce způsobené bakteriemi rodu *Bartonella*, *Coxiella*, *Cardiobacterium* a *Gemella* měly IF pozitivní nejen na C3, ale i na některé imunoglobuliny, nebyly tedy pauciimunitní.

Informace o léčbě nemocných jsou k dispozici jen od 86 % nemocných. Z nich bylo 67 % léčeno samotnými antibiotiky a 33 % dostávalo antibiotika spolu s imunosupresí (nejčastěji s kortikoidy). Čtyři nemocní dostali navíc cyklofosamid a jeden byl léčen plazmaferézami. Osm nemocných akutně podstoupilo chirurgickou intervenci na chlopni.

Od 78 % nemocných měli autoři k dispozici data z následného sledování, které v průměru trvalo 25 měsíců (0,5–84). Osm nemocných z 38 zemřelo (21 %). Z těch, kteří přežili, čtyři dospěli do terminálního renálního selhání, 14 nemocných (37 %) zůstalo s různě těžkou (spíše střední až těžkou) renální dysfunkcí a jen u 12 z nich (32 %) došlo ke kompletní reparaci renálních funkcí. Nikdo z nemocných, kteří zemřeli, nepodstoupil chirurgickou intervenci na chlopni; z infekčních agens byly u nich zjištěny jak stafylokoky, tak ostatní bakterie. Čtyři z těch osmi nemocných zemřeli z důvodu rozvoje těžké sepse s koagulopatií v průběhu 1,5 měsíce od RB; zbylí čtyři pak zemřeli v odstupu několika měsíců (18–90) od stanovení diagnózy.

Z hlediska klinicko-patologických nálezů autoři nenašli žádný jednoznačný parametr, který by zvyšoval riziko úmrtí či predikoval přežití. Mezi přeživšími se celkem logicky ukázalo, že horší prognózu mají ti nemocní, kteří měli v RB více sklerotických glomerulů a vyšší stupeň intersticiální fibrózy. Větší pravděpodobnost progresu do ESRD měli rovněž nemocní s vyšší vstupní koncentrací kreatininu (v průměru 495 $\mu\text{mol/l}$ [5,6 mg/dl]) zatímco ti, u nichž byla vstupní hodnota kreatininu v průměru kolem 318 $\mu\text{mol/l}$ (3,6 mg/dl), častěji obnovili renální funkci nebo skončili jen s lehkou renální dysfunkcí.

Tato studie ukázala, že postižení ledvin u nemocných s IE je spojeno s poměrně vysokou mortalitou a šance na reparaci renální funkce a úpravu stavu je i přes pokroky v současné medicíně poměrně malá.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Incidence IE u nemocných s nativními chlopněmi se v posledních třech dekádách nemění a podle amerických statistik se pohybuje kolem 1,7–6,2 případů/100 000 paciento-roků. V USA je ročně nově diagnostikováno asi 15 000 případů IE (Tlevjeh, 2005). Co se ale významně mění, je snížení incidence IE u nemocných s porevmatickými chlopenními vadami, geometrickou řadou naopak ale přibývá pacientů s IE, která vzniká takřkajíc v souvislosti s poskytováním zdravotní péče. Mezi ně patří zejména nemocní podstupující hemodialyzační léčbu, kde je incidence IE 20–60krát vyšší než v běžné populaci. Umělé arteriovenózní grafty či centrální žilní katetry představují obrovské riziko pro vznik IE. U těchto nemocných pak kombinace renálního selhání a IE dramaticky zvyšuje riziko mortality v porovnání s nemocnými, kteří trpí jen jedním z těchto onemocnění.

Klasická představa patogeneze postižení ledvin u IE je založena na depozici imunitních komplexů obsahujících bakteriální antigeny v glomerulech (ať již vychytávaných z cirkulace, či vznikajících in

*situ), tedy na mechanismu velmi podobném tomu u akutní poststreptokokové GN. Nicméně omezený průkaz imunoglobulinů (zejména IgG), a naopak skoro 100% přítomnost C3 složky komplementu v IF vyšetřeních ukazují, že v patogenezi GN u IE se bude uplatňovat jiný než imunokomplexový mechanismus. Roli zde pravděpodobně bude hrát především aktivace komplementu prostřednictvím lektinu vázajícího manózu a dále možná aktivace plasminového systému přímo bakteriálními toxiny. Některé bakterie (typicky meticilin-rezistentní *S. aureus*) mohou exprimovat tzv. superantigeny, které aktivují T-lymfocyty, a mohou tak poškozovat endoteliální buňky přímo, bez pomoci imunokomplexů. Zajímavá je i asociace mezi přítomností GN u IE a pozitivitou ANCA protilátek, která je popisována řadou kasuistických sdělení. Infekční proces a dlouhodobý infekční stav mohou být příčinou formování ANCA protilátek, a to zejména prostřednictvím polyklonální aktivace B-lymfocytů. Dlouhodobé působení bakteriálních antigenů na cévní stěnu může vést k aktivaci endoteliálních buněk, na což polymorfonukleární leukocyty reagují zvýšením exprese některých cytoplazmatických enzymů a uvolněním antigenů, jako je proteináza 3 (PR-3) či myeloperoxidáza s následnou tvorbou ANCA protilátek (Ghosh, 2014). Některé fibrinální bakterie navíc mohou obsahovat ve své stěně komplementární peptidy, které se stávají antigenem pro vznik antiidiotypových protilátek, jako jsou protilátky proti PR-3 (c-ANCA), které pak mohou vést k poškození glomerulů, aniž se v nich deponují. Navíc pravděpodobně vedou přes stimulaci neutrofilů k aktivaci alternativní cesty aktivace komplementu s výslednou tvorbou MAC (membrane attack complex). Dominantní depozice C3 složky komplementu může být v některých případech způsobena i dysfunkcí regulatorních proteinů komplementové kaskády (zejména faktoru H), ať již vrozenou, či získanou.*

*Komentovaná práce je pravděpodobně největším souborem nemocných s IE a renálním postižením, kteří měli provedenu renální biopsii a u nichž byl patologický nález vyhodnocen takřkajíc in vivo. Naprostá většina ostatních prací zahrnuje zejména materiály z autopsií u nemocných s prokázanou IE buď již za života, či post mortem. V publikaci Majumdar a spol. z roku 2000 (Majumdar et al., 2000) byla renální tkáň u nemocných s IE získána pomocí RB jen u třetiny pacientů, zbylé nálezy pocházely z autopsií. Velmi často byly prokázány infarkty ledviny (ve více než 50 % šlo o septické emboly, většinou při infekci *S. aureus*), ale přítomny byly jen v autopsických vzorcích. Nějaká forma GN byla zastižena jen v 26 % případů (jak v RB, tak v autopsiích), přičemž nejčastěji měla GN vzhled vaskulitidy bez depozice imunoglobulinů, což je nález velmi podobný tomu z komentované práce a potvrzuje skutečnost, že GN u IE nemají ve většině případů rysy imunokomplexové GN. U 10 % nemocných byla v této práci prokázána alergická tubulointersticiální nefritida, nejspíše způsobená dlouhodobou antibiotickou terapií.*

Komentovaná práce je velmi cenná tím, jak ukazuje, že se velmi pravděpodobně mění pohled na patogenezi renálního postižení u IE a že bychom si toho měli být vědomi. Zejména tam, kde v RB zastihneme srpkovitou GN s dominující depozicí C3 složky komplementu, bychom vždy měli uvažovat o možné para-/postinfekční etiologii této GN a vždy vylučovat IE. Renální postižení totiž v jednom případě může být klíčem ke stanovení tak závažné diagnózy, jakou IE bezesporu je.

Literatura

- Ghosh GC, Sharma B, Katageri B, Bhardwaj M. ANCA positivity in a patient with infective endocarditis-associated glomerulonephritis: a diagnostic dilemma. *Yale J Biol Med* 2014;87:373–377.
- Majumdar A, Chowdhary S, Ferreira MAS, et al. Renal pathological findings in infective endocarditis. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1782–1787.
- Telvjeh IM, Steckelberg JM, Murad HS, et al. Temporal trends in infective endocarditis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *JAMA* 2005;293:3022–3028.

Karbamylované proteiny – biomarker srdečního selhání a mortality diabetiků s terminálním renálním selháním

Drechsler C, Kalim S, Wenger JB, Suntharalingam P, Hod T, Thadhani RI, Karumanchi SA, Wanner C, Berg AH. Protein carbamylation is associated with heart failure and mortality in diabetic patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 2015;87:1201–1208.

Jedním z následků dlouhodobého zvýšení koncentrace močoviny u pacientů s onemocněním ledvin je karbamylace proteinů, tedy modifikace proteinů prostřednictvím močoviny. Karbamylovaný albumin (a jiné proteiny) odráží koncentraci urey podobně jako glykovaný hemoglobin HbA_{1c} odráží dlouhodobou koncentraci glukózy. Karbamylace proteinů může být dále potencována deficitem aminokyselin, který je u nemocných s terminálním selháním ledvin častý. Karbamylovaný albumin tak ukazuje nejen průměrnou koncentraci urey v čase, ale též proteino-energetickou malnutrici pacientů léčených hemodialýzou. Nedávné práce popisují vztah karbamylovaných proteinů k mortalitě nemocných léčených hemodialýzou. Karbamylace má proaterosklerotické účinky – dochází k modifikaci LDL i HDL. Důsledkem je snížené vychytávání karbamylovaných LDL částic prostřednictvím LDL receptorů, místo toho se vážou na makrofágové scavengerové receptory a dochází ke vzniku pěnových buněk. Bylo prokázáno, že pacienti s vyššími hodnotami karbamylovaných proteinů jsou více postiženi kardiovaskulárními chorobami. Vzhledem k tomu, že autoři studie v nedávné práci zjistili vztah mezi karbamylovým albuminem a 12měsíční celkovou mortalitou pacientů na hemodialýze i po adjustaci na rizikové faktory, považovali za vhodné prozkoumat tuto problematiku podrobněji. Zaměřili se především na význam karbamylovaného albuminu v dlouhodobé prognóze (čtyřleté sledování nemocných), specifické příčiny úmrtí, vztah ke komorbiditám, lipidové parametry a přínos léčby atorvastatinem.

Pro analýzu karbamylovaného albuminu (C-alb) bylo využito 1 161 vzorků nemocných zapojených do studie 4D (Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie). Studie 4D byla prospektivní randomizovaná, kontrolovaná studie zkoumající účinek atorvastatinu na mortalitu 1 255 nemocných ve věku 18–80 let s diabetem 2. typu léčených méně než dva roky hemodialýzou. V průběhu let 1998–2002 byli pacienti do studie vybíráni ve 178 dialyzačních centrech v Německu a randomizováni k léčbě 20 mg atorvastatinu nebo k užívání placeba jedenkrát denně. Vzorky byly odebrány týden před randomizací a u všech nemocných byly zaznamenány detailní klinické charakteristiky. Vzorky u 124 nemocných již nebyly k dispozici, proto bylo pro analýzu použito pouze 1 161 vzorků. Byl sledován osud nemocných a zaznamenávány příčiny úmrtí. Úmrtí z kardiovaskulární příčiny bylo dále rozděleno do kategorií zahrnujících infarkt myokardu, srdeční selhání, úmrtí z důvodu ischemické choroby srdeční do 28 dní po intervenci a náhlou smrt. V předložené analýze je separátně hodnocena celková mortalita, kardiovaskulární mortalita, náhlá smrt, infarkt myokardu, cévní mozková příhoda a úmrtí z důvodu infekce. C-alb byl stanoven metodou hmotnostní spektrometrie a hodnoty C-alb jsou udávány v poměru k non C-alb. Další laboratorní analýzy byly provedeny v centrální laboratoři studie 4D. Pro statistickou analýzu byl použit software SPSS a standardní testy včetně mnohorozměrové Coxovy regrese. C-alb byl hodnocen jako spojitá proměnná. Pro hodnocení přínosu léčby atorvastatinem byly subjekty stratifikovány do tercilů podle hodnot C-alb.

Pacienti byli dle výsledků C-alb rozděleni do tří skupin. Vyšší hodnoty C-alb byly spojeny s vyššími koncentracemi urey a kreatininu před dialýzou i po ní, s vyššími hodnotami fosfátů a kalia, ale též s vyšší hodnotou N-terminálního proBNP (brain natriuretic peptide), troponinu T, intaktního parathormonu, alkalické fosfatázy, HDL cholesterolu. Dále byly asociovány s nižším BMI (body mass index), s nižšími koncentracemi celkového cholesterolu, hemoglobinu a ferritinu. C-alb slabě pozitivně koreloval s troponinem T a N-terminálním-proBNP. Vysoká hodnota C-alb souvisela také s diagnózou srdečního selhání, fibrilací síní a hypertenzí. C-alb naopak nebyl asociován s anamnézou ischemické choroby srdeční, ischemické choroby dolních končetin ani s cerebrovaskulárním postižením. Při testování významu C-alb pro jednorozměrové přežití byla v jednorozměrové analýze vysoká hodnota C-alb silně asociována s úmrtím ze všech příčin, kardiovaskulárními i nekardiovaskulárními příčinami úmrtí. Nejsilnější asociace byla pozorována pro kardiovaskulární mortalitu, především náhlou smrt. Po adjustaci na řadu přidružených faktorů zůstala signifikantní asociace s rizikem náhlé smrti (poměr rizik [hazard ratio, HR] 3,78; 95% interval spolehlivosti [IS] 1,18–12,10; p = 0,025), s celkovou mortalitou a kardiovaskulární mortalitou. Nebyla však prokázána souvislost s rizikem infarktu myokardu. Při posuzování významu C-alb pro dlouhodobou prognózu (4 roky) byl C-alb v jednorozměrové analýze asociován s celkovou a kardiovaskulární mortalitou, náhlou smrtí a srdečním selháním. Po adjustaci v mnohorozměrové analýze zůstaly signifikantní riziko úmrtí z důvodu srdečního selhání (HR 4,64; 95% IS 1,11–19,51; p = 0,036), kardiovaskulární mortalita a celková mortalita, ale již ne náhlá smrt. Při podrobnější analýze se ukázalo, že tento vztah není dán jen preexistujícími komorbiditami. V další analýze byl hodnocen účinek léčby atorvastatinem. U nemocných léčených atorvastatinem, kteří měli C-alb v nejnižším tercilu, bylo pozorováno snížení mortality. U nemocných s C-alb v prostředním a nejvyšším tercilu však nebyl zaznamenán žádný přínos z léčby atorvastatinem.

Studie souhrnně ukazuje vztah zvýšené karbamylace proteinů k markerům kardiálního postižení a ke kardiovaskulární mortalitě, především ke krátkodobému riziku mortality z důvodu náhlé smrti a k dlouhodobému riziku mortality z důvodu srdečního selhání. Studie dále ukazuje, že z léčby statiny mají prospěch pouze nemocní s nízkým stupněm karbamylace (C-alb).

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Marta Kalousová, Ph.D.

Práce Drechslerové a spol. se zabývá karbamylovaným albuminem (C-alb), který je jedním z biomarkerů karbamylace. Karbamylace je posttranslační modifikací proteinů, a to prostřednictvím urey. Mezi další posttranslační modifikace proteinů patří např. glykace – vznik konečných produktů pokročilé glykace (AGE, advanced glycation end products), oxidace – modifikace prostřednictvím oxidačního stresu a vznik produktů pokročilé oxidace proteinů (AOPP, advanced oxidation protein products) či homocysteinylace – navázání homocysteinu na proteiny. Modifikace proteinů mění jejich strukturu, fyzikální a chemické vlastnosti, může ovlivnit jejich funkci a působit jako neoantigen, tedy indukovat tvorbu protilátek.

V případě karbamylace je zdrojem modifikace proteinů jeden z uremických toxinů – urea (močovina). Močovina je látka o malé molekulové hmotnosti (Mr 60), která je známa již od konce 18. století a je běžně stanovována v séru pacientů s onemocněním ledvin. Ne vždy se na ni nahlíželo jako na uremický toxin. Bylo prokázáno, že zvýšené odstraňování urey nezlepšilo přežití, přitom zvýšené odstraňování solutů bez ovlivnění urey přežití zlepšilo. Stejně tak při-

dání urey do dialyzátu a tím zvýšení její koncentrace v plazmě nad hodnoty běžné u hemodialyzovaných nemocných neovlivnilo uremickou symptomatologii. V experimentálních studiích však bylo popsáno, že suprafyziologické koncentrace urey indukují produkci kyslíkových radikálů a inzulinovou rezistenci v adipocytech, a rovněž byla popsána modifikace proteinů prostřednictvím urey. Močovina se využívá pro posouzení účinnosti dialyzační léčby – poskytuje informaci pro malé molekuly dobře rozpustné ve vodě, tj. dobře dialyzovatelné.

I když hovoříme o karbamylaci proteinů v souvislosti s vysokou koncentrací urey, je třeba si uvědomit, že existují dvě cesty vzniku karbamylovaných proteinů. První cesta tedy souvisí s ureou a ve zvýšené míře se uplatňuje u chronického onemocnění ledvin. Dekompozicí urey vzniká izokyanát, který neenzymaticky reaguje s N-koncem aminokyselin nebo ε-aminoskupinou lysinových zbytků. Druhá cesta je enzymatická a souvisí s oxidačním stresem a zánětem. Využívá leukocytární myeloperoxidázu, která katalyzuje oxidaci thiokyanátu v přítomnosti peroxidu vodíku na izokyanát. Za zmínku stojí, že koncentrace thiokyanátu jsou zvýšeny u kuřáků.

Autoři studie spekulují o tom, že riziko náhlé smrti v krátkodobé prognóze nemocných souvisí s „hyperkarbamylací“ srdečních proteinů, a představuje tak akutní inzult převodního systému. Naopak dlouhodobé riziko je dáno příspěvkem karbamylace k uremické kardiomyopatii a fibróze, které postupem času progredují. Práce navíc ukazuje, že na rozdíl od studie 4D, ve které nebyl prokázán přínos z léčby statiny v blíže neselektované populaci diabetiků léčených hemodialýzou, přece jen existuje skupina těchto nemocných, kteří mohou mít z léčby prospěch podobně jako jiné skupiny nemocných. Jde o nemocné s nízkým stupněm karbamylace, kteří mají zároveň vyšší koncentraci cholesterolu – pacienti s vyšším stupněm karbamylace měli již vstupně tendenci k nižším koncentracím cholesterolu.

Samozřejmě se nabízí otázka, zda a jak lze karbamylaci ovlivnit. Na prvním místě jistě stojí ovlivnění hladiny urey, která je zdrojem izokyanátu. Karbamylaci podléhají nejen proteiny, ale i volné aminokyseliny, a to dokonce ve větší míře než proteiny. Nemocní s terminálním selháním ledvin jsou často v proteino-energetické malnutrici a mají deficit volných aminokyselin. Pilotní studie u limitovaného počtu nemocných skutečně prokázala slibný potenciál léčby aminokyselinami ke snížení karbamylace. Vzhledem ke spoluúčasti oxidačního stresu na karbamylaci byl in vitro zkoumán také význam některých antioxidantů (kyselina askorbová, α-tokoferol, lykopen), rovněž s dobrým výsledkem. Pro rutinní praktické použití zmíněných látek pro snížení karbamylace je však třeba vyčkat větších klinických studií.

Literatura

- Berg AH, Drechsler C, Wenger J, et al. Carbamylation of serum albumin as a risk factor for mortality in patients with kidney failure. *Sci Transl Med* 2013;5:175–129.
- Velasquez MT, Ramezani A, Raj DS. Urea and protein carbamylation in ESRD: surrogate markers or partners in crime? *Kidney Int* 2015;87:1092–1094.
- Verbrugge FH, Tang WH, Hazen SL. Protein carbamylation and cardiovascular disease. *Kidney Int* 2015 Jun 10. doi: 10.1038/ki.2015.166. [Epub ahead of print]

Inhibice chemokinového receptoru CCR2 snižuje u pacientů s diabetickou nefropatií reziduální albuminurii

De Zeeuw D, Bekker P, Henkel E, et al. The effect of CCR2 inhibitor CCX140-B on residual albuminuria in patients with type 2 diabetes and nephropathy: a randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:687–696.

Proteinuričtí pacienti s diabetem 2. typu mají vysokou kardiovaskulární morbiditu a mortalitu a vysoké riziko progresce

do terminálního selhání ledvin. Inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACE) i blokátory receptorů AT₁ pro angiotenzin II kardiovaskulární i renální riziko těchto pacientů snižují, což souvisí nejen s jejich antihypertenzním, ale zejména s jejich antiproteinurickým účinkem. Reziduální renální i kardiovaskulární riziko zůstává ale i u pacientů s diabetem 2. typu a proteinurií léčených inhibicí systému renin-angiotenzin vysoké a intenzivnější blokáda tohoto systému, např. kombinací blokátoru receptoru AT₁ pro angiotenzin II s inhibitory ACE nebo inhibitory reninu, byla spojena s významnými nežádoucími účinky (zejména hyperkalémií a vzestupem sérového kreatininu), a ani její příznivý renoprotektivní účinek nebyl jednoznačně prokázán (Parving et al., 2012; Fried et al., 2013). Jsou proto intenzivně hledány jiné léčebné postupy, které by mohly ovlivnit progresi diabetické nefropatie.

Protein atrahující monocyty (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1, podle nové terminologie CCL2) blokuje chemotaxi a aktivaci monocytů. Preklinické studie u diabetických myší ukázaly, že inhibice receptoru CCR2 pro CCL2 snižuje glykémii, snižuje inzulinorezistenci a albuminurii (Sullivan et al., 2013). Cílem komentované randomizované, dvojité zaslepené a placebem kontrolované studie bylo testovat účinnost a bezpečnost CCX140-B, perorálního inhibitoru CCR2, u proteinurických pacientů s diabetem 2. typu.

Studie probíhala v 78 centrech v Belgii, České republice, Německu, Maďarsku, Polsku a Velké Británii. Na začátku studie byla studijní medikace podávána jen 12 týdnů, protože v době, kdy byla studie zahájena, nebyly k dispozici výsledky dlouhodobé toxikologické studie. Po jejím dokončení byl protokol upraven a léčebné období bylo prodlouženo na 52 týdnů s následným čtyřtýdenním sledováním po ukončení léčby.

Do studie bylo zařazeno celkem 332 pacientů (95 z nich ale ukončilo studii před úpravou protokolu a léčebná fáze u nich tedy trvala jen čtyři týdny) ve věkovém rozmezí 18–75 let, s diabetem 2. typu a proteinurií (poměrem albumin/kreatinin 100–3 000 mg/g), s odhadovanou glomerulární filtrací vyšší než 25 ml/min/1,73 m², bazálním HbA_{1c} 6–10 % a s glykemií nalačno nižší než 15 mmol/l. Pacienti museli být před zařazením do studie alespoň osm týdnů léčení stabilní dávkou inhibitoru ACE nebo blokátoru AT₁ pro angiotenzin II. Hlavními vylučovacími kritérii byly diabetes 1. typu nebo známé nediabetické onemocnění ledvin, BMI vyšší než 45,4, srdeční selhání (NYHA III–IV), anamnéza nestabilní anginy pectoris, infarkt myokardu nebo cévní mozková příhoda v posledních třech měsících před screeningem, hemoglobin nižší než 100 g/l, jaterní onemocnění a špatně kontrolovaný krevní tlak (systolický krevní tlak vyšší než 155 mm Hg nebo diastolický krevní tlak vyšší než 95 mm Hg).

Po vstupní periodě byli pacienti stratifikováni podle vstupní proteinurie, odhadované glomerulární filtrace a poté randomizováni v poměru 1 : 1 : 1 k užívání placeba nebo k léčbě 5 mg CCX140-B nebo 10 mg CCX140-B v jedné denní dávce.

Primárním sledovaným parametrem (end-point) byla změna poměru albumin/kreatinin ze vstupní hodnoty k hodnotě v 52. týdnu léčby. Hodnocena byla i změna na konci 12. týdnu léčby. Sekundárními sledovanými parametry byla změna odhadované glomerulární filtrace a glykovaného hemoglobinu (srovnávána rovněž vstupní hodnota a hodnota v 52. týdnu léčby). Dalšími sledovanými parametry byly stejně hodnocené změny urey, fosfátů, glykémie, inzulinémie, indexu inzulinorezistence (HOMA-IR), poměru MCP-1/kreatinin v moči a plazmatické koncentrace MCP-1 a CCX140-B v průběhu studie.

Pro studii bylo vyšetřeno celkem 883 pacientů a randomizováno 332 z nich, 209 pacientů pokračovalo po 4. týdnu (změna protokolu) a 56. týden dokončilo 182 pacientů. Zatímco v placebové skupině se poměr albumin/kreatinin významně nezměnil (–2 %, 95% interval spolehlivosti [IS] –11 % až +9 %), u pacientů léčených 5 mg CCX140-B (–18%, 95% IS –26 % až –8 %; $p = 0,0004$) a 10 mg CCX140-B (–11 %, 95% IS –20 % až –1 %; $p = 0,02$) poměr albumin/kreatinin významně poklesl. Rozdíl mezi placebem a 5 mg CCX140-B byl statisticky významný ($p = 0,01$). Geometrický průměr poměru albumin/kreatinin klesl u pacientů na 5 mg CCX140-B po 12 týdnech z 363 mg/g na 276 mg/g (–24 %; $p = 0,0007$) a zůstal stabilní i po 52 týdnech (296 mg/g, pokles o 20 %; $p = 0,03$). U pacientů léčených 10 mg CCX140-B byl iniciační pokles poměru albumin/kreatinin podobný jako při léčbě 5 mg CCX140-B (–20 %; $p = 0,005$), po 52 týdnech se však u pacientů na 10 mg CCX140-B poměr albumin/kreatinin proti vstupní hodnotě statisticky významně nelišil. U pacientů užívajících placebo k žádné významné změně poměru albumin/kreatinin v průběhu sledování nedošlo. Poměr albumin/kreatinin zůstal čtyři týdny po ukončení aktivní medikace na podobné úrovni jako v 52. týdnu léčby.

Změny v odhadované glomerulární filtraci, hodnotách glykovaného hemoglobinu, inzulinémii, HOMA-IR, fosfatémií, koncentraci urey ani v krevním tlaku a močové exkreci MCP-1 se u pacientů s aktivní léčbou významně nelišily od pacientů užívajících placebo. Pacienti léčení CCX140-B ale měli významný pokles glykémie (o 1,12 mmol/l; $p = 0,01$). Průměrná plazmatická koncentrace CCX140-B byla v průběhu studie u pacientů léčených 10 mg CCX140-B zhruba dvakrát vyšší než u pacientů léčených 5 mg CCX140-B. Průměrná plazmatická koncentrace MCP-1 rostla v průběhu studie významně jen u pacientů léčených 10 mg CCX140-B a pokles poměru albumin/kreatinin se zdál být méně vyjádřen u pacientů, u nichž došlo při léčbě k vzestupu plazmatické koncentrace MCP-1.

Tolerance CCX140-B byla velmi dobrá a závažné nežádoucí účinky se vyskytovaly stejně často (cca v 11,7 %) u pacientů léčených 5 mg CCX140-B a u pacientů na placebo, ale byly významně častější (22,5 %) u pacientů léčených 10 mg CCX140-B. Jen čtyři závažné nežádoucí účinky (dva v placebové větvi – kompletní AV blokáda a infarkt myokardu, jeden při léčbě 5 mg CCX140-B – stafylokoková bakteriémie po extrakci zubu a jeden při léčbě 10 mg CCX140-B – subkutánní absces) měly podle autorů studie možnou souvislost se studijní medikací. Dva pacienti zemřeli (jeden na infarkt myokardu ve skupině s 5 mg CCX140-B, druhý na cévní mozkovou příhodu ve skupině s 10 mg CCX140-B) bez zřejmé souvislosti s aktivní medikací. Ke zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu nebo k poklesu odhadované glomerulární filtrace pod 15 ml/min/1,73 m² nedošlo v průběhu studie u žádného z pacientů. Compliance se studijní medikací byla vysoká (97–98 % pacientů v jednotlivých větvích studie užilo více než 90 % předepsaných studijních léků – bez rozdílu mezi větvemi). Celkem u šesti pacientů (tři v každé z větví s aktivní medikací) bylo možno prokázat špatnou compliance na základě měření plazmatických koncentrací CCX140-B.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Inhibitor receptoru CCR2 pro MCP-1 (CCL2) snížil u proteinurických pacientů s diabetem 2. typu léčených stabilní terapeutickou dávkou inhibitoru ACE nebo blokátoru AT₁ pro angiotenzin II reziduální albuminurii ve srovnání s placebem o 16 % bez závažných nežádoucích účinků. Tento efekt by měl být klinicky významný a měl

by vést při dlouhodobém podávání k dokumentovatelnému renoprotektivnímu účinku.

Potenciální použití inhibice chemokinového receptoru CCR2 v léčbě diabetické nefropatie znamená významnou změnu paradigmatu od převážně hemodynamicky orientované léčby (inhibice systému renin-angiotenzin) k léčbě protizánětlivé.

U diabetické nefropatie byly v posledních letech a jsou stále studovány různé protizánětlivé strategie, např. stimulace Nrf2/Keap1 (bardoxolon), inhibice JAK2, inhibice endotelinu nebo inhibice TNFα (pentoxifylin). Protizánětlivé postupy by měly mít přídavný účinek k inhibici systému renin-angiotenzin, která především snižuje glomerulární hypertenzi, i když má zřejmě také protizánětlivé účinky (Weir, 2015). Zásadní otázkou ale je, zda je pokles albuminurie adekvátním měřítkem protizánětlivého účinku, který se projeví zřejmě zejména v renálním intersticiu.

MCP-1 se zdá být dobrou cílovou molekulou, protože experimentální studie ukázaly, že aktivace MCP-1 je asociována s progresivní ztrátou renální funkce a inhibice CCR2 byla v experimentálních modelech renálního onemocnění renoprotektivní. Komentovaná studie je první klinickou studií s perorálním inhibitorem CCR2 u proteinurických pacientů s diabetem 2. typu.

Přesný mechanismus renoprotektivního účinku inhibice CCR2 není jasný, v úvahu připadá omezení infiltrace ledvin makrofágy, zánětu, oxidačního stresu, menší morfologické i funkční poškození podocytů a interakce se systémem renin-angiotenzin. Zvolené dávky CCX140-B odpovídaly dávkám potřebným k dosažení plazmatických koncentrací vedoucích k alespoň 90% inhibici CCR2. Obě zvolené dávky byly v předchozí pilotní studii u pacientů s diabetem bezpečné a dobře tolerované (Hanefeld et al., 2012).

CCX140-B redukoval v myším modelu diabetického onemocnění ledvin proteinurii i glykémii (Sullivan et al., 2013) a podobné účinky byly prokázány i v komentované studii. Ve studii na myších předcházela antiproteinurický účinek CCX140-B účinek na glykémii a k antiproteinurickému účinku stačila menší dávka CCX140-B. Příznivý účinek inhibice CCR2 na glykémii může souviset se snížením infiltrace tukové tkáně makrofágy (Kanda et al., 2006), mechanismus antiproteinurického účinku může být odlišný, např. omezení zánětu a/nebo zlepšení integrity podocytů.

Důležitým nálezem je chybění vztahu mezi dávkou CCX140-B a jejím účinkem. Dávka 10 mg CCX140-B měla menší antiproteinurický účinek než dávka 5 mg CCX140-B přes dokumentované dvojnásobné plazmatické koncentrace CCX140-B u pacientů léčených vyšší dávkou CCX140-B. Možnou příčinou by mohl být vzestup plazmatických koncentrací MCP-1 (CCL2) u pacientů léčených vyšší dávkou CCX140-B. Vyšší plazmatické koncentrace MCP-1 byly v komentované studii asociovány s menší redukcí albuminurie (zejména u pacientů s léčbou 10 mg CCX140-B). MCP-1 může kompetovat o receptor (CCR2) s CCX140-B. Pro tento mechanismus svědčí i maximální účinek 10 mg CCX140-B po 12 týdnech léčby s následným omezením antiproteinurického účinku během dalších týdnů podávání stejné (vyšší) dávky léku při trvalé dobré compliance užívání studijní medikace ve všech větvích studie.

Komentovaná studie má určitá omezení. Prvním z nich je, že jen část pacientů (po změně protokolu po dokončení dlouhodobé toxikologické studie) užívala studijní medikaci celých 52 týdnů, vstupní parametry ani parametry ve 12. týdnu se u pacientů léčených krátkodobě i dlouhodobě ale významně nelišily.

Odhadovaná glomerulární filtrace se během ročního užívání placebo ani CCX140-B významně nezměnila. Studie ale neměla dostatečnou statistickou sílu prokázat podobné účinky studijní medikace. Předchozí studie ukázaly, že lék může být renoprotektivní (ve smys-

lu snížení rizika vývoje terminálního selhání ledvin, aniž by během krátké doby sledování prokázal významný dopad na rychlost změny glomerulární filtrace – Holtkamp et al., 2011). Klinicky významný by mohl být 16% pokles albuminurie ve srovnání s placebem u pacientů se standardní léčbou inhibicí systému renin-angiotenzin. Podle recentní metaanalýzy jsou všechny intervence, které snižují albuminurii alespoň o 15 % v prvních měsících léčby, spojeny se zlepšením „tvrdých“ dlouhodobých renálních parametrů ve srovnání se standardní péčí (Lambers-Herspink et al., 2014). Zda tyto závěry platí i pro CCX140-B se zcela novým mechanismem účinku, není jasné.

Velkou výhodou léčby CCX140-B je absence nežádoucích účinků, které byly pozorovány u jiných potenciálně renoprotektivních léčebných postupů (hyperkalémie a akutní vzestup sérové koncentrace kreatininu u pacientů na kombinované inhibici systému renin-angiotenzin, retence sodíku a tekutin u neselektivních antagonistů endotelinu či u bardoxolonu).

V komentované studii byl inhibitor CCR2 studován u pacientů v časně fázi diabetické nefropatie (průměrná albuminurie byla 400 mg/g kreatininu), s dobře zachovanou renální funkcí (průměrná odhadovaná glomerulární filtrace byla cca 60 ml/min/1,73 m²), s dobře kontrolovaným krevním tlakem (průměrný krevní tlak byl 137/78 mm Hg) léčených stabilní dávkou inhibitoru ACE nebo blokátoru receptoru AT₁ pro angiotenzin II. Vedle klinicky významného poklesu albuminurie u pacientů léčených 5 mg CCX140-B je velmi důležitá i perzistence účinku čtyři týdny po vysazení aktivní medikace, která ukazuje na nehemodynamický, potenciálně dlouhodobě přetrvávající účinek přechodné léčby (možný tzv. „legacy effect“).

Studie ale ponechává mnoho otázek otevřených, např. do jaké míry je antialbuminurický účinek CCX140-B závislý na vstupní hodnotě krevního tlaku. V komentované studii byl antialbuminurický účinek CCX140-B menší u pacientů se systolickým tlakem nižším než 130 mm Hg. Jen 16 % pacientů v komentované studii užívalo diuretika. Otázkou tedy je, zda by bylo možno prokázat efekt inhibice CCR2 na albuminurii i u pacientů se systolickým krevním tlakem nižším než 120 mm Hg v důsledku současné léčby diuretikem nebo při omezení příjmu soli ve stravě. Je ale zřejmé, že pro pacienty by i tak mohlo být výhodnější a jednodušší užívat inhibitor CCR2 a vyhnout se potenciálním nežádoucím účinkům diuretik nebo nesnadnému dodržování omezení příjmu soli v dietě.

Je zřejmé, že nadějně výsledky komentované studie povedou k dalšímu studiu možného využití inhibice CCR2 k ovlivnění progresu nejen diabetické nefropatie, ale i nediabetických nemocí ledvin. Zejména bude nutné prokázat efekt dlouhodobé inhibice CCR2 na „tvrdé“ renální parametry, jako jsou např. zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu nebo vývoj terminálního selhání ledvin. Je možné, že na inhibici CCR2 bude příznivěji reagovat určitá podskupina pacientů, a proto by bylo dobré identifikovat prediktory odpovědi na CCX140-B. Do budoucna bude také důležité studovat interakci mezi CCX140-B a novými perorálními antidiabetiky vzhledem k tomu, že u gliptinů i gliflozinů byly také prokázány antihypertenzní a antialbuminurické účinky. V komentované studii byli pacienti léčeni zejména metforminem a deriváty sulfonylurey (ale více než 40 % pacientů již bylo léčeno i inzulinem).

Závěrem lze tedy shrnout, že CCX140-B bez výrazných nežádoucích účinků významně snižuje reziduální albuminurii u proteinurických pacientů s diabetem 2. typu a je slibným kandidátem pro další klinický vývoj u diabetické nefropatie.

Literatura

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.

Hanefeld M, Schell E, Gouni-Berthold I, et al. Orally-administered chemokine receptor CCR2 antagonist CCX140-B in type 2 diabetes: a pilot double-blind, randomized clinical trial. *J Diab Metab* 2012;3:225. doi:10.4172/2155-6156.1000225.

Holtkamp FA, de Zeeuw D, Thomas MC, et al. An acute fall in estimated glomerular filtration rate during treatment with losartan predicts a slower decrease in long-term renal function. *Kidney Int* 2011;80:282–287.

Kanda H, Tateya S, Tamori Y, et al. MCP-1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity. *J Clin Invest* 2006;116:1494–1505.

Lambers Heerspink HJ, Kropelin TF, Hoekman J, et al. Drug-induced reduction in albuminuria is associated with subsequent renoprotection: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:2055–2064.

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.

Sullivan T, Miao Z, Dairaghi DJ, et al. CCR2 antagonist CCX140-B provides renal and glycemic benefits in diabetic transgenic human CCR2 knock-in mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013;305:F1288–297.

Weir M. CCR2 inhibition: a panacea for diabetic kidney disease? *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:666–667.

Vliv lanreotidu na polycystická játra a ledviny u autosomálně dominantní polycystické choroby ledvin: observační studie RESOLVE

Gevers T, Ho J, Monshouwer R, Dekker H, Wetzels J, Drenth J. Effect of lanreotide on polycystic liver and kidneys in autosomal dominant polycystic kidney disease: an observational trial. *Liver Int* 2015;35:1607–1614.

Sderiváty somatostatinu zatím proběhla řada studií u pacientů především s polycystózou jater, ať už v rámci polycystické choroby ledvin autosomálně dominantního typu (ADPKD), nebo u pacientů s různými formami polycystické choroby jater. V této studii byl zahrnut homogenní soubor pacientů pouze s ADPKD s různým stupněm renální insuficience.

Soubor tvořilo původně 51 pacientů s ADPKD ve věku 18–70 let. Čtyři pacienti byli vyloučeni pro chronickou chorobu ledvin stupně 4 (CKD4), tři pacienti nesplňovali Ravinova kritéria diagnózy ADPKD a u jednoho pacienta nebyla přítomna polycystická choroba jater. Nakonec se studie zúčastnilo 43 pacientů s ADPKD (36 žen, 7 mužů), s eGF > 30 ml/min/1,73 m² dle MDRD (průměrná eGF byla 63 ml/min/1,73 m²). Všichni pacienti zároveň měli symptomatickou polycystickou chorobu jater. Mezi symptomy patřily bolest/plnost břicha, dyspnoe, nauzea/zvracení, anorexie, hubnutí, bolesti v zádech, žloutenka.

Pacienti byli léčeni 24 týdnů 120 mg dlouze působícím lanreotidem (Somatulín). Přípravek byl podáván podkožně jednou za čtyři týdny. Před léčbou a za šest měsíců poté byli vyšetřeni CT. Primárním sledovaným ukazatelem bylo stanovit změny v objemu polycystických jater před léčbou a po šesti měsících podávání lanreotidu. Sekundárními sledovanými parametry bylo stanovit změny v objemu polycystických ledvin CT vyšetřením, změny v eGF, subjektivní změny gastrointestinálních symptomů plynoucích z velkého objemu polycystických jater. Údaje o objemech jater i ledvin z CT byly zaslepené, měření prováděli dva nezávislí odborníci.

Studii dokončilo 42 pacientů (98 %), jeden pacient odmítl po 16 týdnech pokračovat pro pokles eGF. Medián celkového objemu jater (TLV) se zmenšil ze 4 859 ml na 4 595 ml, s průměrným zmenšením –3,1±4,6 %. Rozdíl –187 ml byl statisticky významný (p < 0,001). Zmenšením TLV odpovídělo na léčbu lanreotidem 84 % pacientů.

Medián celkového objemu ledvin (TKV) se zmenšil z 1 023 ml na 1 012 ml, s průměrným zmenšením –1,7±3,4 %. Rozdíl –17 ml

byl také statisticky významný ($p = 0,006$). Na léčbu lanreotidem odpovídělo zmenšením TKV 67 % pacientů. Průměrná eGF, hodnocená jak pomocí MDRD, tak pomocí CKD-EPI, klesla za 24 týdnů ze 63 ± 17 ml/min/1,73 m² na 60 ± 17 ml/min/1,73 m² (–4 %); eGF klesá první čtyři týdny, poté je již stabilní. Tento pokles je pravděpodobně dán vazokonstrikcí v ledvině, kterou somatostatin způsobil i u zdravých jedinců a u pacientů s jaterní cirhózou. K rychlému poklesu eGF mohla přispět i hypoperfuze ledvin po přísnější kontrole krevního tlaku u sledovaného souboru. Pokles eGF ode dne 0 ke konci měsíce 4,5 byl 0,6 %/1 měsíc u pacientů s ADPKD léčených lanreotidem a 0,8 %/1 měsíc u pacientů s ADPKD bez léčby. Pokles eGF mezi 4. a 6. měsícem u pacientů léčených lanreotidem byl následně 0 %/1 měsíc.

Pacienti vyplňovali dotazník ohledně gastrointestinálních symptomů. Lanreotid výrazně snížil pocit sytosti po jídle (z 86 % na 61 %), tlak v břiše (ze 74 % na 35 %) a dušnost (ze 72 % na 51 %). Kvalita života dle dotazníku nebyla za tak krátké období ovlivněna.

Nejčastějšími nežádoucími účinky byly průjem a křeče v břiše po první injekci. U sedmi pacientů se rozvinula mírná steatorea a byli léčeni pankreatickými enzymy. Čtyři pacienti byli během studie hospitalizováni, jedna pacientka s pyelonefritidou, jedna s krvácením do jaterní cysty a dvě pacientky s infekcí jaterních cyst, které se však vyskytovaly již před léčbou lanreotidem. Z laboratorních nálezů byl zjištěn mírný nárůst glykémie.

■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

Deriváty somatostatinu zahrnují dlouho působící octreotid a lanreotid. Jedná se o metabolicky stabilní analoga somatostatinu, která inhibují po vazbě na receptory SSTR2 expanzi cyst nejen v ledvinách, ale i v játrech. Vedou ke snížení cAMP a tím ke snížené sekreci tekutiny do cyst. Několik menších studií demonstrovalo jejich účinnost na zmenšení objemu polycystických jater u pacientů jak s izolovanou polycystickou chorobou jater, tak s ADPKD.

Tato menší observační studie je významná především tím, že jde o homogenní skupinu symptomatických pacientů s ADPKD (pacienti jen s izolovanou polycystickou chorobou jater byli vyloučeni). Dále byli zahrnuti i pacienti se sníženou renální funkcí, s hodnotou eGF < 0,5 ml/s/1,73 m². Léčbu dobře tolerovali pacienti s CKD3b. Po podání léčby došlo k významnému poklesu eGF o 3,5 %, hodnocené jak MDRD, tak CKD-EPI. Následně však byla renální funkce stabilní, a naopak pokles renální funkce mezi 4. a 6. měsícem byl u pacientů léčených lanreotidem pomalejší (bez statistické významnosti, $p = 0,23$). Podobný vstupní pokles GF byl popsán i ve studii ALADIN, kde byl octreotid podáván 79 pacientům s ADPKD ve stadiu CKD1 a CKD2. Ve studii ALADIN byla GF měřena scintigraficky, což je jistě přesnější. Dokonce u pacientů se vstupním největším poklesem GF byla pak během tří let podávání prokázána největší účinnost léčby, nejvýznamnější zpomalení poklesu GF. Kromě vazokonstrikčního působení derivátů somatostatinu se pravděpodobně jedná i o pokles dlouhodobě nevýhodné hyperfiltrace ve zbylých glomerulech (Caroli et al., 2013). Z těchto studií je tedy pravděpodobné, že deriváty somatostatinu dlouhodobě stabilizují renální funkce. Nyní probíhá tříletá studie s lanreotidem u 300 pacientů s ADPKD, kde budou jako primární cílové parametry hodnoceny právě renální funkce (studie DIPAK).

V této studii odpovídělo 84 % pacientů zmenšením objemu polycystických jater, objem se zmenšil o 187 ml (–3,1 %). Toto zmenšení objemu bylo obdobné (–2,9 % až –4,5 %) jako v dřívějších studiích jak s lanreotidem, tak s dlouhodobě působícím octreotidem.

Zmenšení objemu polycystických jater o 4,5 % při léčbě dlouhodobě působícím octreotidem bylo však pozorováno jen u 12 pacientů s mírnou polycystickou chorobou jater (průměrný objem 1 608 ml) (Caroli, 2010). Nedávná metaanalýza ukázala, že podávání derivátů somatostatinu po dobu 6–12 měsíců vede k 5,3% zmenšení objemu polycystických jater (Gevers et al., 2013). Tento účinek je nejvíce vyjádřen u mladších žen (mladších než 48 let), kde zmenšení objemu polycystických jater dosahovalo dokonce 8 %. Nedávno byl publikován výsledek čtyřleté studie s dlouhodobě působícím octreotidem, kdy po čtyřech letech podávání octreotidu (40 mg měsíčně) došlo dokonce ke zmenšení objemu polycystických jater o 13,2 % (ze 4 047 ml na 3 477 ml), popsáno bylo i zlepšení kvality života pacientů (Hogan et al., 2015). Po ukončení léčby došlo opět k nárůstu objemu polycystických jater, proto je do budoucna určitě důležitá otázka, jak dlouho by bylo prospěšné a bezpečné tuto léčbu podávat. U pacientů s akromegalií, u nichž jsou deriváty somatostatinu podávány dlouhodobě, došlo z nežádoucích účinků jen ke zvýšenému výskytu cholecystolitíazy. V komentované studii žádný výskyt cholecystolitíazy zaznamenán nebyl.

Dále bylo v této studii jednoznačně prokázáno zlepšení gastrointestinálních příznaků plynoucích z obrovského objemu polycystických jater u těchto pacientů. Došlo především ke snížení pocitu plnosti po jídle, napětí v břiše i zlepšení dušnosti.

Objem polycystických ledvin se zmenšil sice méně (–17 ml) než objem jater, ale i toto zmenšení během pouhých šesti měsíců bylo statisticky významné. Z nefrologického pohledu bude jistě nejdůležitější vyčkat výsledků tříleté studie DIPAK.

Závěrem lze tedy říci, že zmiňovaná studie s lanreotidem jednoznačně prokázala vliv léčby na zmenšení objemu polycystických jater i ledvin, zmírnění gastrointestinálních obtíží u pacientů s obrovskými polycystickými játry a bezpečnost podávání lanreotidu pacientům do stadia CKD3b.

Literatura

- Caroli A, Antiga L, Cafaro M. Reducing polycystic liver volume in ADPKD: effects of somatostatin analogue octreotide. Clin J Am Soc Nephrol 2010;5:783–789.
- Caroli A, Perico N, Perna A. Effect of long-acting somatostatin analogue on kidney and cyst growth in autosomal dominant polycystic kidney disease (ALADIN): a randomised, placebo-controlled, multicentric trial. Lancet 2013;382:1485–1495.
- Gevers TJ, Inthout J, Caroli A, et al. Young women with polycystic liver disease respond best to somatostatin analogues: a pooled analysis of individual patient data. Gastroenterol 2013;145:357–365.
- Hogan MC, Masyuk T, Bergstralh MS, Torres VE. Efficacy of 4 years of octreotide long-acting release therapy in patients with severe polycystic liver disease. Mayo Clin Proc 2015;90:1030–1037.

Má rozdílná dialyzovatelnost beta-blokátorů klinický význam?

Weir MA, Dixon SN, Fleet JL. β -blocker dialyzability and mortality in older patients receiving hemodialysis. J Am Soc Nephrol 2015;26:987–996.

Beta-blokátory jsou velmi důležitou lékovou skupinou, často užívanou i u hemodialyzovaných pacientů. Jejich vlastnosti však podmiňují, že jsou během dialýzy nesterjné eliminovány. Při volbě konkrétního beta-blokátoru však k tomuto aspektu v praxi běžně nepřihlížíme. Autoři testovali hypotézu, že dialyzovatelné beta-blokátory mají vyšší mortalitní a kardiovaskulární riziko než beta-blokátory, které dialýzou eliminovány nejsou. Jde vůbec o první publikovanou studii, která cíleně sledovala klinické důsledky rozdílné dialyzovatelnosti látek se stejnou klinickou indikací.

V této velké retrospektivní analýze, opírající se o data velké databáze, byly sledovány dvě skupiny nefrologických pacientů: hemo-

dialyzovaní (HD) a dosud nedialyzovaní s chronickým onemocněním ledvin (stadia CKD3b). Obě podskupiny (HD i CKD3b) byly dále rozděleny podle toho, zda byl v léčbě použit beta-blokátor, který je eliminován dialýzou, či beta-blokátor, který během dialýzy naopak odstraňován není.

Zařazení byli pouze pacienti ve věku nad 66 let, aby byl vyloučen vliv případného akcentovaného kardiovaskulárního onemocnění, kdy by beta-blokátor byl ordinován již u mladších lidí. Počty pacientů ve studii byly velké: v každé podskupině podle typu beta-blokátoru bylo 3 294 hemodialyzovaných a 13 586 pacientů s CKD3b.

Mezi dialyzovatelné beta-blokátory patřily atenolol, acebutol a metoprolol (přitom atenolol + metoprolol představovaly více než 95 % a samotný metoprolol více než 70 %), mezi nedialyzovatelnými byly bisoprolol a propranolol (přitom samotný bisoprolol představoval více než 80 %).

Doba sledování byla určena na 180 dní od doby první preskripce, byla tedy poměrně krátká. Krátká observační doba byla zvolena proto, aby se minimalizovaly zkreslující vlivy, mimo jiné například převedení pacienta z nejrůznějších důvodů na léčbu jiným typem beta-blokátoru, resp. na jiný typ farmakoterapie.

Během sledování byli někteří pacienti transplantováni (ačkoli jim bylo více než 66 let), jejich zastoupení v obou skupinách beta-blokátorů bylo přibližně stejné (0,5 %, resp. 0,7 % pacientů).

Dávka beta-blokátorů byla v průběhu sledování překvapivě stabilní. Přibližně u 70 % pacientů nebyla vůbec měněna. Zvýšena byla přibližně jen u 10 % pacientů (shodně pro dialyzovatelné i nedialyzovatelné beta-blokátory).

Hlavním výsledkem studie je zjištění rozdílu v mortalitě hemodialyzovaných pacientů podle toho, zda užívali dialyzovatelný či nedialyzovatelný beta-blokátor. Celková mortalita HD pacientů byla o 40 % vyšší, pokud byli léčeni beta-blokátorem, který je dialyzovatelný (RR 1,4; 95% interval spolehlivosti 1,1–1,8; $p < 0,01$). Coxova analýza ukázala 8,5 úmrtí/100 pacientů-roků u osob léčených nedialyzovatelnými beta-blokátory a 11,5 úmrtí/100 pacientů-roků léčených dialyzovatelnými beta-blokátory (RR 1,3; $p = 0,02$).

Rozdíl v mortalitě se týkal pouze hemodialyzovaných pacientů. U pacientů ze skupiny CKD3b žádný rozdíl mezi oběma typy beta-blokátorů zaznamenán nebyl (RR = 1; $p = 0,71$).

Kompozitní parametr (úmrtí, infarkt myokardu, srdeční selhání) byl u HD pacientů častější, pokud byli léčeni dialyzovatelným beta-blokátorem ($p = 0,03$). Samotné přidání komplikace tohoto kompozitního parametru, tj. akutní infarkt myokardu či srdeční selhání, však samy o sobě měly v obou podskupinách riziko shodné.

Dále byly sledovány i komorové arytmie. U HD pacientů léčených dialyzovatelnými beta-blokátory byly zjištěny numericky mírně častěji, avšak rozdíl nebyl statisticky významný (52 vs. 40 příhod; n.s.), u nedialyzovaných byl výskyt prakticky shodný (62 vs. 65 příhod).

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.

Beta-blokátory jsou velmi významnou skupinou léčiv s účinkem na kardiovaskulární systém. Často se používají i u hemodialyzovaných pacientů. Farmakokinetické charakteristiky jednotlivých beta-blokátorů jsou odlišné. Důležitým, avšak dosud v praxi málo respektovaným aspektem je rozdíl v eliminaci během dialýzy. Teoreticky, eliminace beta-blokátoru během hemodialýzy může ovlivnit nejen jeho aktuální, ale i dlouhodobý účinek.

Autoři potvrdili svou hypotézu: dialyzovatelné beta-blokátory byly spojeny s horšími výsledky, resp. se zvýšenou mortalitou. Autoři však sami v diskusi připomínají, že zjištěný rozdíl v riziku mortality není nutně spojen jen s tímto jediným rozdílem. Je třeba zvažovat další okolnosti, jako například rozdílnou lipofilitu, rozdílnou kardioselektivitu, resp. rozdíl v účincích na jednotlivé komponenty adrenergního systému a omezený výčet používaných beta-blokátorů (vůbec nebyl zvažován carvedilol).

I když v obou skupinách bylo více přípravků (tři dialyzovatelné a dva nedialyzovatelné beta-blokátory), metoprolol a bisoprolol naprosto převládaly. Teoreticky existuje možnost, že lipofilní beta-blokátory významně více ovlivní centrální úroveň tonu vegetativního nervového systému. Bisoprolol ani metoprolol lipofilní nejsou, tj. rozdílná lipofilita beta-blokátorů není příčinou pozorovaného výsledku studie.

Hlavním nedialyzovatelným beta-blokátorem byl bisoprolol. Bisoprolol má vysokou β_1 -adrenergní selektivitu. Autoři v diskusi zvažují, že k pozorovaným výsledkům mohl přispět tento aspekt.

Dále je nutno upozornit, že žádný z pacientů neužíval carvedilol. To je dáno preskripčním limitem pro carvedilol v dané geografické oblasti v době studie. Přitom carvedilol je pro hemodialyzované pacienty důležitým lékem. Je totiž jediným beta-blokátorem, u něhož byl v kontrolované studii doložen jeho příznivý vliv nejen na krevní tlak a funkci myokardu, ale i na mortalitu dialyzovaných pacientů s dilatační kardiomyopatií a symptomatickým srdečním selháním (Cice, 2003). Carvedilol je neselektivní beta-blokátor s vazodilatačními účinky působící i na α_1 -receptory (Bakris, 2006). U pacientů s intradialyzační hypertenzí carvedilol podávaný ve velkých dávkách zlepšil endoteliální funkci a kontrolu krevního tlaku. Literatura uvádí, že v přípravě je kontrolovaná randomizovaná studie sledující účinky beta-blokátorů včetně carvedilolu, která by roli carvedilolu u dialyzovaných pacientů ověřila (Shroff, 2015).

Kromě výše uvedených okolností, které je při interpretaci nálezů potřeba zvažovat, je k diskusi i samotné zařazení přípravků mezi dialyzovatelné a nedialyzovatelné. Pro většinu látek máme informace konzistentní, avšak u některých látek nejsou data jednoznačná, a dokonce ani literární zdroje nemusejí být jednotné, záleží totiž i na technických parametrech, při kterých byla data získána (Bailie, 2013). Molekulová hmotnost beta-blokátorů je kolem 300 daltonů (s rozdíly několik desítek daltonů mezi jednotlivými přípravky). Zatímco vazba propranololu na bílkoviny je až 90%, metoprolol se váže pouze z 10 %. Distribuční objem je několik litrů/kg (nejnižší je pro acebutol). Při selhání ledvin je poločas bisoprololu prodloužen na 2,5násobek (přibližně na 25 hodin), poločas propranololu ani metoprololu prodloužen není, poločas atenololu je až více než desetinásobný ve srovnání s normální funkcí ledvin. Údaje o dialyzovatelnosti mohou být v různých zdrojových podkladech nejednotné – záleží samozřejmě i na typu membrány a dalších okolnostech, za kterých byla data získána. Bisoprolol ani propranolol nejsou dialyzovatelné (shoda mezi jednotlivými literárními zdroji). Acebutol je podle některých zdrojů dialyzovatelný (včetně svých hlavních metabolitů), podle jiných zdrojů dialyzovatelný není, v komentované studii byl zařazen mezi dialyzovatelné (jeho užití však bylo velmi málo časté). Atenolol je dialyzovatelný (uvádí se i doporučení suplementovat), přitom však tento lék má nejvíce prodloužený poločas (až na více než 70 hodin). Metoprolol je podle většiny literárních zdrojů dialyzovatelný. Z uvedeného například vyplývá, že propranolol není dialyzovatelný, avšak jeho poločas není prodloužen. Dále z charakteristik vyplývá, že nejvíce labilní jsou koncentrace metoprololu, neboť má malou vazbu na bílkoviny, jeho poločas není prodloužen a je dialyzovatelný.

Studie je inovativní ve své myšlence. Její protokol je observační, nikoliv intervenční. Její závěry proto nemohou být považovány za průkazné. Otázka, kterou si autoři položili, tj. možný klinický význam rozdílné dialyzovatelnosti léků, určitě zasluhuje další pozornost. Je možné, že eliminace (některých) léčiv během hemodialýzy je v klinické praxi podceněnou oblastí. Obzvláště nyní, kdy se stále více rozšiřují vysokoobjemové konvektivní eliminační metody, bychom o tomto aspektu měli mít větší znalosti.

Literatura

Baillie GR, Mason NA. Dialysis of drugs. Saline, Michigan: Renal Pharmacy Consultants, LLC 2013.

Bakris GL, Hart P, Ritz E. Beta blockers in the management of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2006;70:1905–1913.

Cice G, Ferrara L, D'Andrea A, et al: Carvedilol increases two-year survival in dialysis patients with dilated cardiomyopathy: a prospective, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1438–1444.

Shroff GR, Herzog AH. β -blockers in dialysis patients: a nephrocardiology perspective. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:774–776.

Vztah mezi mortalitou starších nemocných a metodou dialýzy

Han SS, Park JY, Kang S, et al. Dialysis modality and mortality in the elderly: a meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10:983–993.

Nemocní se selháním ledvin jsou ve vysokém riziku morbidit a mortality, a proto je globální sociální a ekonomický dopad tohoto onemocnění vysoký (Locatelli, 2005; Schieppati, 2005). Globální prevalence terminálního stadia selhání ledvin neklesá, naopak pořád roste tempem přibližně 3 % ročně. Tento trend je výraznější u starších pacientů, kteří představují až polovinu populace dialyzovaných. Starší pacienti mají také vyšší prevalenci komorbidit. Několik observačních studií se zabývalo srovnáváním hemodialýzy (HD) a peritoneální dialýzy (PD) jako metod náhrady funkce ledvin při jejich terminálním selhání. K dnešnímu dni byl zatím pouze jeden pokus o zahájení randomizované kontrolované studie zaměřené na porovnání rizika úmrtí při HD a PD, tato studie ale musela být časně zastavena pro nedostatečný nábor pacientů, celkově jich bylo zařazeno pouze 38 (Korevaar, 2003). V současné době jsou výsledky studií zaměřených na srovnání rizika úmrtí při HD versus PD protichůdné, pravděpodobně v důsledku různých vstupních charakteristik pacientů, což vedlo k stratifikacím podle věku, přítomnosti diabetu, doby trvání dialýzy apod. Pouze několik studií se zaměřovalo přímo na starší populaci s cílem zjistit, která dialyzační metoda je z hlediska přežívání výhodnější (Selgas, 2001; Winkelmayer, 2002; Couchoud, 2007). Nálezy byly opět protichůdné. Za tohoto stavu znalostí byla koncipována předkládaná studie využívající jak databázi korejských pacientů, tak metaanalýzu observačních studií včetně této korejské.

Metody: Data starších korejských pacientů zahajujících dialýzu byla získána z korejské databáze zdravotního pojištění. Tato databáze zahrnuje všechny pacienty, neboť registrace u zdravotní pojišťovny je povinná. Mezi lednem 2005 a prosincem 2008 vstoupilo do dialyzačního programu 35 422 pacientů, z nichž starších 65 let bylo 13 065 (36,9 %).

Sledovaná data byla sociodemografická včetně věku, pohlaví, typu pojištění a typu zdravotnického zařízení, kde byl pacient ošetřován (klinika, nemocnice). Stejně tak byly sledovány komorbidit, jako diabetes mellitus, infarkt myokardu, městnavé srdeční selhání, onemocnění periferních tepen, cerebrovaskulární postižení, demence, chronická obstrukční plicní nemoc,

onemocnění pojiva, vředová choroba, hepatopatie, hemiplegie a malignity. Pomocí těchto proměnných byl pro každého pacienta spočítán Charlsonův index komorbidit. Pacienti pak byli sledováni ve skupině HD nebo PD. Pokud pacient změnil metodu dialýzy během prvního měsíce od zahájení, byl sledován v této změněné modalitě. Pacienti, kteří zemřeli v průběhu prvních 90 dnů od zahájení dialýzy, byli ze studie vyloučeni ($n = 1\,736$). Pacienti byli sledováni do doby transplantace, úmrtí nebo do prosince 2009. Jestliže došlo ke změně metody dialýzy, pacient byl cenzorován.

Studie pro metaanalýzu byly sledovány v databázi PubMed, Cochrane Library, Google Scholar pomocí kombinace termínů dialysis modality AND (mortality OR survival).

Výsledky: Srovnání mortality mezi HD a PD v korejské populaci: průměrný věk byl 72,2 let; v kategorii 65–69 let bylo 37,8 % pacientů, v 70–79 let 50,9 % pacientů, 80–89 let 10,9 % a nad 90 let 0,4 % pacientů. Všichni pacienti byli Asiaté. Diabetiků bylo v HD skupině 53,1 % a v PD 56,5 %! Relativní riziko úmrtí PD vs. HD bylo v prvních třech čtvrtích roku léčení stejné, pak se u PD začalo zvyšovat, toto zvýšení dosáhlo statistické významnosti. V průměru byl poměr rizik (HR, hazard ratio) 1,2 (95% interval spolehlivosti [IS] 1,13–1,28; $p < 0,001$). U diabetiků byl tento rozdíl významnější.

Metaanalýza byla provedena u 15 studií, ve kterých bylo hodnoceno celkem 631 421 pacientů. Ve srovnání s HD bylo pro úmrtí při PD riziko HR 1,10 (95% IS 1,01–1,2), tedy statisticky nevýznamné. Pokud byla data v metaanalýze dále stratifikována, měla HD výhodu z hlediska přežívání u diabetiků, při delším trvání dialýzy (déle než jeden rok) a při zahájení dialýzy v 90. letech.

Autoři uzavírají na základě výsledků své studie a metaanalýzy studií, mezi které byla zahrnuta i tato jejich studie u korejské populace, že pokud starší pacienti se selháním ledvin zvolí jako metodu náhrady funkce ledvin PD, mají po roce poněkud horší vyhlídky na přežívání, než pokud by zvolili HD. Při stratifikaci na přítomnost diabetu bylo zjištěno, že u diabetiků je tento rozdíl v přežívání výraznější, obdobně u pacientů dialyzovaných déle než jeden rok a u pacientů, kteří byli léčeni v 90. letech minulého století. Autoři jsou si vědomi toho, že jejich studie je observační, že databáze korejských pacientů neobsahovala biochemické parametry ani socioekonomické informace a nebylo možno analyzovat mortalitu podle specifických příčin (např. v důsledku infekčních komplikací), což jsou hlavní slabá místa metodiky této studie.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Opatrná, Ph.D.

Prezentovaná korejská studie přinesla nová data o přežívání starších a starých pacientů léčených HD vs. PD včetně nové metaanalýzy studií na toto téma; jiná metaanalýza provedená v minulosti dospěla k jiným výsledkům, a to ke shodné mortalitě při PD i HD u pacientů pokročilejšího věku (Selgas, 2001). Tato studie však studovala pacienty, kteří byli do dialýzy zařazeni mezi lety 1983 a 1998, což význam studie pro současnou praxi oslabuje. Po roce 2000 byly v kohortě starších pacientů provedeny další dvě studie, opět s nálezem vyšší mortality u PD než HD, ale pouze pokud pacienti měli diabetes mellitus a také delší dobu dialýzy (déle než šest měsíců). Naopak další dvě studie ze současné doby a z Evropy vyhodnotily PD jako metodu s nižším rizikem úmrtí u seniorů ve srovnání s HD (van de Luijckgaarden, 2011; Heaf, 2014). Je třeba také brát v úvahu, kdy bylo dialyzační léčení zahájeno – bezglukózové roztoky a automatická peritoneální dialýza

jsou univerzálně dostupné až v posledních dekádách. Zdá se tedy, že ani nová studie ani nová metaanalýza nevnesly do problematiky tolik přesvědčivých nových informací, aby bylo možné dát starším a starým pacientům jednoznačné doporučení při volbě metody náhrady funkce ledvin.

Má význam realizovat další podobně zaměřené studie, byť za užití velmi sofistikovaných statistických metod? Jejich význam bude vždy omezený, a to zejména ze dvou důvodů:

- randomizované kontrolované studie nelze realizovat (viz výše – po predialyzační edukaci má řada pacientů jasnou preferenci pro jednu či druhou metodu a s randomizací nesouhlasí);
- observační studie mají omezený význam pro heterogenitu sledovaných souborů; adjustace, pokud se provádí, může být provedena pouze na faktory, které jsou již známy, takže některé proměnné a jejich vliv nemusejí být podchyceny.

Předkládaná studie se zabývala pacienty pokročilého věku, kteří jsou charakterizováni „křehkostí“ – frailty – definovanou jako stav zhoršené homeostázy se ztrátou fyziologických rezerv a následně zhoršenou odpovědí na triviální podněty. Tento konstrukt může být semikvantitativně hodnocen a začleněn do klinické praxe. Bylo prokázáno, že je asociován s četností hospitalizací, přijetím do pečovatelských ústavů a mortalitou. Takto definovaná křehkost je navíc závažnějším prediktorem mortality než komorbidita. V nedávno provedené studii v Kanadě prokázal Alffadhel, že stupeň křehkosti byl asociován s vyšším rizikem úmrtí i po adjustaci na věk, komorbiditu a typ dialýzy. V prezentované korejské studii nebyla křehkost pacientů hodnocena. Otázkou tedy je, jak by srovnání HD a PD vyšlo, pokud by statistika byla adjustována také na tento parametr.

Pokud starší a starý člověk dospěje k nutnosti náhrady funkce ledvin, je to často jeho „final destination“ (Vandecasteele, 2014). Je možné, že pacienti s krátkou očekávanou dobou dožití preferují s ohledem na kvalitu života domácí dialýzu pomocí PD (včetně asistované PD) než dojíždění do hemodialyzačního centra. Není-li kvalita života v tak zranitelné populaci, jako jsou starší dialyzovaní pacienti, zohledněna, a to v této korejské studii nebyla, studie tak pro klinickou praxi poněkud ztrácí na významu. Starší pacienti, kteří jsou si vědomi omezené životní perspektivy, skutečně mohou považovat za důležitější udržení kvality života a jeho prožití v domácím prostředí spíše než jeho prodloužení za cenu častého pobytu v nemocnici.

Literatura

- Alfaadhel TA, Soroka SD, Kiberd B, et al. Frailty and mortality in dialysis: evaluation of a clinical frailty scale. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10:832–840.
- Couchoud C, Moranne C, Frimat L, et al. Associations between comorbidities, treatment choice and outcome in the elderly with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:3246–3254.
- Heaf JG, Wehberg S. Relative survival of peritoneal dialysis and haemodialysis patients: Effect of cohort and mode of dialysis initiation. *Plos ONE* 2014;e90119.
- Korevaar JC, Feith GW, Dekker FW; NECOSAD study Group. Effect of starting with hemodialysis compared with peritoneal dialysis in patients new on dialysis treatment: a randomized controlled trial. *Kidney Int* 2003;64:2222–2228.
- Locatelli F, Del Vecchio L, Manzoni C. Morbidity and mortality on maintenance haemodialysis. *Nephron* 1998;80:380–400.
- Selgas R, Cirugeda A, Fernandez-Perpén A, et al. Comparisons of hemodialysis and CAPD in patients over 65 year of age: A meta-analysis. *Int Urol Nephrol* 2001;33: 259–264.
- Schieppati A, Remuzzi G. Chronic renal diseases as a public health problem: epidemiology, social, and economic implications. *Kidney Int Suppl* 2005;98:S7–10.
- Van de Luijckgaarden MW, Noordzij M, Stel VS, et al. Effects of comorbidity and demographic factors on dialysis modality choice and related patient survival in Europe. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:2940–2947.
- Vandecasteele SJ, Kurella Tamura M. A patient-centered vision of care for ESRD: dialysis as a piddin treatment or as a final destination? *J Am Soc Nephrol* 2014;25: 1647–1651.
- Winkelmayer WC, Glynn RJ, Mittleman MA, et al. Comparing mortality of elderly patients on hemodialysis versus peritoneal dialysis: a propensity score approach. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2353–2362.

Syndrom nízkého trijodthyroninu a dlouhodobé kardiovaskulární komplikace u peritoneálně dialyzovaných pacientů

Chang TI, Nam JY, Shin SK, Kang EW. Low triiodothyronine syndrome and long-term cardiovascular outcome in incident peritoneal dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10:975–982.

Chronické onemocnění ledvin je častou příčinou změn hormonů štítné žlázy bez vlastního postižení štítné žlázy známých jako syndrom nethyreoidálního onemocnění. Nejčastější změnou je syndrom nízkého trijodthyroninu (T3), který je charakterizován nízkou koncentrací celkového T3 a volného T3 s normálním nebo lehce sníženým TSH a thyroxinem (T4). Příčinný mechanismus těchto odchylek je vysvětlován multifaktoriálními příčinami včetně centrální hypothyreózy, snížením vazebné kapacity, změněným vstupem thyreoidálních (T) hormonů do tkáně, modifikovanou expresí deiodináz a změnami v expresi receptorů nebo v jejich funkci.

Podle nedávné studie vykazují pacienti s chronickým onemocněním ledvin vysokou prevalenci nízkých koncentrací T3, které pozitivně korelovaly s odhadovanou glomerulární filtrací nezávisle na věku a sérovém albuminu. V několika studiích bylo demonstrováno, že syndrom nízkého T3 je asociován s nutričním stavem, zánnem a kardiomyopatií, stejně jako s tuhostí stěny aorty u hemodialyzovaných. Navíc byl nalezen přímý vztah mezi syndromem nízkého T3 a mortalitou kardiovaskulární i celkovou u nemocných s chronickým onemocněním ledvin a hemodialyzovaných (Carrero, 2007; Zoccali, 2006; Meuwese, 2012).

U peritoneálně dialyzovaných (PD) pacientů nebyl význam syndromu nízkého T3 zatím studován, přestože PD pacienti také často vykazují nízké koncentrace T3.

Nejčastější kardiovaskulární příčinou úmrtí u dialyzovaných je náhlá srdeční smrt, zatímco u obecné populace je to infarkt myokardu. Prokázanými rizikovými faktory náhlé srdeční smrti je hypertrofie levé srdeční komory, systolická dysfunkce levé srdeční komory a tuhost aorty a všechny tyto faktory jsou také významně asociovány se syndromem nízkého T3 u dialyzovaných. Přímý vztah mezi náhlou smrtí a syndromem nízkého T3 nebyl zatím u PD pacientů prokázán. Cílem předkládané studie bylo tento vztah objasnit.

Do studie bylo zařazeno 447 pacientů nově vstupujících do peritoneálního dialyzačního programu v letech 2000–2009. Pacienti, kteří ve vstupním testu měli zřejmou hypothyreózu nebo hyperfunkci štítné žlázy, do studie zařazeni nebyli. Sledovanými klinickými výsledky byly primárně celková mortalita a specifická mortalita, v jejím rámci byly separovaně sledovány úmrtí z kardiovaskulárních příčin, náhlá smrt a úmrtí podmíněná infekcí. Náhlá smrt byla definována jako neočekávané úmrtí mimo nemocnici do jedné hodiny od začátku symptomů. Úmrtí ve spánku a úmrtí beze svědků, ke kterému došlo v domácím prostředí, bylo považováno za náhlé úmrtí.

Výsledky: Sledovaných 44 pacientů mělo průměrný věk 58 let, 54,3 % z nich tvořili muži, a pacienti byli léčeni PD průměrně 46 měsíců. Prevalence diabetu byla 50,2 % a předchozích kardiovaskulárních příhod 30,7 %. Průměrná koncentrace T3 byla $97,6 \pm 27,2$ ng/dl. Pacienti s nižší koncentrací T3 byli statisticky významně starší a měli vyšší pravděpodobnost výskytu diabetu nebo předchozí kardiovaskulární příhodu, vykazovali též nižší hodnoty hemoglobinu, albuminu, nižší reziduální renální funkce, rychlost katabolismu proteinů a tukuprostou tělesnou hmotu a vyšší CRP. Koncentrace T3 korelovala s věkem, s přítomností

diabetu a předchozích kardiovaskulárních příhod, s hodnotou albuminu, s CRP, peritoneální Kt/V, reziduální renální funkcí, antropometrickými parametry a s fT4. Mnohorozměrová analýza prokázala vztah mezi T3 a předchozími kardiovaskulárními údaly, hemoglobinem a reziduální renální funkcí.

V průběhu sledování došlo ke 162 úmrtím, jejichž nejčastější příčinou bylo kardiovaskulární onemocnění (63 %), následované infekčním onemocněním (31,5 %). Riziko úmrtí se zvyšovalo postupně s klesající hodnotou T3. Trijodthyronin byl významným prediktorem mortality ze všech příčin (HR 0,86; 95% interval spolehlivosti [IS] 0,78–0,94; $p = 0,002$), kardiovaskulárního úmrtí (HR 0,84; 95% IS 0,75–0,98; $p = 0,01$) a náhlé smrti (HR 0,69; 95% IS 0,56–0,86; $p = 0,001$) po adjustaci na rizikové faktory včetně zánětu a malnutrice.

Autoři závěrem uvádějí, že koncentrace T3 při zahajování PD programu je silným nezávislým prediktorem dlouhodobé kardiovaskulární mortality, zejména náhlé srdeční smrti, a to i po adjustaci na známé rizikové faktory – demografické ukazatele, předchozí kardiovaskulární anamnézu, zánět a nutriční faktory. Trijodthyronin je obzvláště důležitý pro kontrolu kontraktility myokardu, cévního tonu a růstu myocytů, protože tyto nemohou konvertovat T4 na T3. U pacientů s chronickým srdečním selháním byl pozorován signifikantní pokles hodnot T3 a suplementace T3 měla u těchto pacientů příznivý vliv (Klein, 2001; Hamilton, 1998). I v experimentálních studiích bylo prokázáno, že léčení pomocí T3 významně zlepšuje srdeční funkce, s normalizací některých, přestože ne všech změn genové exprese v modelu akutního infarktu myokardu. Trijodthyronin tudíž nemusí být jen prognostickým ukazatelem, ale může být přímo zodpovědný za vznik a zhoršování srdečního onemocnění u dialyzovaných pacientů.

Nejčastější příčinou úmrtí z kardiovaskulárních příčin je u dialyzovaných náhlá smrt, na rozdíl od obecné populace, kde je to srdeční selhání a ischemická choroba srdeční. Předkládané výsledky mohou vysvětlovat asociaci mezi syndromem nízkého T3 a náhlé srdeční smrti, protože nízká koncentrace T3 je spojena s dysfunkcí levé srdeční komory, hypertrofií levé srdeční komory, pozdními potenciály z levé srdeční komory a rizikem komorové tachyarytmie – všechny tyto faktory mohou přispívat k náhlé srdeční smrti.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Opatrná, Ph.D.

Deficit T hormonů je u nemocných s chronickým onemocněním ledvin včetně dialyzovaných velmi častou, ale nedostatečně rozpoznanou endokrinní poruchou (Rhee, 2014). Nejčastěji se vyskytuje subklinická a manifestní hypothyreóza, snížené koncentrace thyroxinu (T4) a cirkulujícího trijodthyroninu (T3). U pacientů s chronickým onemocněním ledvin v predialýze s normálními hodnotami TSH byl pozorován vztah mezi sníženým T3 a snižující se renální funkcí.

Štítná žláza produkuje pod vlivem TSH dva biologicky aktivní hormony: T3 a T4. Thyroxin je produkován pouze ve štítné žláze, zatímco T3 je produkován ve štítné žláze pouze v malém množství, většina (80 %) vzniká v periferních tkáních po deiodinaci.

U nemocných s renální dysfunkcí v predialýze s mírným deficitem T hormonů (včetně subklinické hypothyreózy) vedlo podání T hormonů k nižšímu poklesu glomerulární filtrace než u nesubstituovaných pacientů (Shin, 2012). Naopak snížená funkce ledvin může vést k poruchám hormonů štítné žlázy v důsledku zadržování jódu (Wolffův-Chiakoffův efekt při expozici jodovým kontrastním látkám, jodovým dezinfekcím při peritoneální dialýze), dále v důsledku metabolické acidózy, deficitu selenu, hypoproteinémie (snížení koncentrace transportních proteinů) aj.

Měření koncentrací cirkulujícího T3 získalo na důležitosti, protože je to biologicky důležitý T hormon ve tkáních, jako například v srdci. Srdce je obzvláště náchylné k poškození při deficitu T3, protože myocyty nemají schopnost lokálně vytvářet T3 z jeho prekurzoru T4. Deficit T3 může způsobovat celou řadu nežádoucích kardiovaskulárních účinků, včetně zhoršení systolické a diastolické funkce, zvýšení cévní systémové rezistence, hypertenze, ischemické choroby srdeční, prodloužení srdečních potenciálů a prodloužení QT intervalu vedoucího ke komorovým arytmiím (Rhee, 2015). Snížení koncentrace T3 může však také odrážet celkově horší zdravotní stav, akutní nebo chronický, i při absenci poruch štítné žlázy (Rhee, 2014).

Prezentovaná studie má některé metodické nedostatky. Především, koncentrace T3 byla měřena pouze jedenkrát, při vstupu do studie, a nelze tak posoudit, zda a jak by klinické výsledky byly ovlivněny změnami koncentrací T hormonů. Dalším omezením této studie je, že se vycházelo z předpokladu, že cirkulující koncentrace T3 odráží koncentraci ve tkáních srdce, bohužel však senzitivní a specifické měření intrakardiálních T hormonů nebylo zatím zjištěno.

Z metodického hlediska je výhodou této studie dlouhodobé sledování a nezařazování prevalentních pacientů, nýbrž zařazení pouze incidentních pacientů.

Lze uzavřít, že nízká hodnota T3 může být faktorem přímo vyvolávajícím kardiální komplikace u PD pacientů včetně náhlé smrti. Nefrologové by si těchto vztahů měli být vědomi. Navíc nezávislá asociace mezi T3 a reziduální renální funkcí popsaná v této studii, stejně tak jako data prokazující asociaci obou těchto faktorů s kardiovaskulární morbiditou a mortalitou, podporují představu, že by měly být provedeny studie zkoumající efekt udržení reziduální renální funkce na změny T3 a klinické výsledky u dialyzovaných pacientů.

Literatura

- Carrero JJ, Qureshi AR, Axelsson J, et al. Clinical and biochemical implications of low thyroid hormone levels (total and free forms) in euthyroid patients with chronic kidney disease. *J Intern Med* 2007;262:690–701.
- Hamilton MA, Stevenson LW, Fonarow GC, et al. Safety and hemodynamic effects of intravenous triiodothyronine in advanced congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1998;81:443–447.
- Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 2001;344:501–509.
- Meuwese CL, Dekker FW, Lindholm B, et al. Baseline levels and trimestral variation of triiodothyronine and thyroxine and their association with mortality, in maintenance hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:131–138.
- Rhee CM. Low-T3 syndrome in peritoneal dialysis: metabolic adaptation, marker of illness, or mortality mediator? *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10:917–919.
- Rhee CM, Brent GA, Kovesdy CP, et al. Thyroid functional disease: an under-recognized cardiovascular risk factor in kidney disease patients. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:724–737.
- Shin DH, Lee MJ, Kim S, et al. Preservation of renal function by thyroid hormone replacement therapy in chronic kidney disease patients with subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2732–2740.
- Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, et al. Low triiodothyronine and survival in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2006;70:523–528.

Hypotermie dárce zlepšuje výsledky transplantací ledvin

Niemann CU, et al. Therapeutic hypothermia in deceased organ donors and kidney-graft function. *N Engl J Med* 2015;373:405–414.

Poždéný rozvoj funkce (delayed graft function, DGF) transplantované ledviny (definovaný jako potřeba dialýzy během prvního týdne po transplantaci) je spojen s vyššími ekonomickými náklady a zkrácením přežití štěpů. DGF se vyskytuje až u 50 % transplantací od dárců se smrtí mozku. Terapeutická hypotermie je zavedenou metodou, která se používá k ochraně CNS u pacientů se srdeční zástavou, cévní mozkovou příhodou nebo s asfyxií. Není jasné, zda má terapeutická hypotermie také nefropro-

tektivní účinky. V jedné retrospektivní studii byl prokázán vliv mírné hypotermie na omezení renálního poškození. Experimentální studie ukázala, že rychlé ochlazení na střední hypotermii brání renálnímu poškození po srdeční zástavě. Hypotermie je spojena se zpomaleným metabolismem a omezením produkce volných kyslíkových radikálů. Autoři se proto rozhodli poprvé provést prospektivní randomizovanou kontrolovanou studii s cílem ověřit, zdali terapeutická hypotermie dárce ovlivňuje DGF.

Do studie bylo v letech 2012–2013 zařazeno 394 dárců orgánů. Po potvrzení smrti mozku byli dárce randomizováni buď k mírné hypotermii (34–35 °C), nebo k normotermii (36,5–37,5 °C). Při randomizaci bylo přihlíženo k charakteristice dárce. Ochlazení bylo buď spontánní, nebo pomocí přístroje. Normotermie bylo dosaženo zahřátím dárce. Byly zaznamenávány klinické údaje dárce a příjemce a tzv. KDPI (Kidney Donor Profile Index), který popisuje riziko selhání štěpu. Primárním cílovým parametrem studie byl výskyt DGF. Zvláštní kategorií analýzy tvořila skupina, kdy obě ledviny dárce byly transplantovány jednomu příjemci (duální transplantace). Interim analýza byla plánována po provedení poloviny transplantací. Randomizaci nakonec podstoupilo 370 dárců (180 ve skupině s hypotermií a 190 s normotermií). Celkem bylo transplantováno 583 ledvin: 290 ze skupiny s hypotermií a 293 ze skupiny s normotermií. Obě skupiny měly podobné charakteristiky dárců. V případě příjemců činila studená ischemie 13,9 hodiny ve skupině s hypotermií a 15,6 hodiny ve skupině s normotermií.

Ve skupině s hypotermií byl znám potransplantační průběh u 280 pacientů, DGF se vyskytl v 28,2 %. Ve skupině s normotermií byly údaje k dispozici u 286 pacientů a DGF se vyskytl v 39,2 %. Rozdíl mezi skupinami byl signifikantní ($p = 0,008$). Mnohorozměrový model bral v potaz charakteristiku dárce, koncentraci kreatininu dárce, dobu studené ischemie. Tato analýza ukázala, že hypotermie ve srovnání s normotermií signifikantně snížila riziko DGF (OR 0,62; 95% interval spolehlivosti [IS] 0,43–0,92; $p = 0,02$). V analýze, kde byli pouze dárce s rozšířenými kritérii (ECD dárce, dříve nazývaní marginální dárce), byl výskyt DGF 31 % ve skupině s hypotermií a 56,5 % ve skupině s normotermií. V mnohorozměrovém modelu bylo rovněž riziko nižší (OR 0,31; 95% IS 0,15–0,68; $p = 0,003$). Ve skupině dárců se standardními kritérii byl výskyt DGF ve skupině s hypotermií rovněž nižší: 27,3 % vs. 33,6 % (OR 0,75). U duálních transplantací se v případě hypotermie DGF nevyskytl a v případě normotermie byl výskyt DGF 83 %.

Tato prospektivní randomizovaná studie ukázala, že cílená kontrola teploty dárce má významný protektivní vliv na výsledky transplantací ledvin. Studie byla předčasně ukončena po interim analýze, protože se ukázalo, že skupina s intervencí (tedy s hypotermií) má signifikantně lepší výsledky, a že je tudíž neetické pokračovat v randomizaci. Relativní riziko DGF bylo o 38 % nižší u dárců s řízenou mírnou hypotermií (34–35 °C) než u dárců s cílenou normotermií. Z hypotermie dárce měli zvláštní výhodu ti příjemci, kteří dostali štěp od dárce s rozšířenými kritérii.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

V letošním roce je to podruhé, co se na stránkách Postgraduální nefrologie zabýváme možnostmi ovlivnění opožděného rozvoje funkce transplantované ledviny. Důvod je ten, že se jedná o oblast v transplantologii, které je věnována velká pozornost. Dlouhou dobu je známo, že ledviny odebrané od dárců zemřelých mají kratší přežití než ledviny transplantované od dárců žijících (Matas et al., 2014). Jedním z vysvětlení jsou katastrofické důsledky smrti mozku. Smrt mozku má za následek celý soubor fyziologických reakcí, jejichž jme-

novatelem je vysoká sekrece katecholaminů s důsledkem periferní vazokonstrikce a omezení perfuze orgánů. Navíc se situace zhoršuje hemodynamickou nestabilitou, ztrátou sympatického tonu a hypovolémií jako důsledku diabetes insipidus. Smrt mozku má také imunitní a zánětlivé konsekvence. Komplementový systém je aktivován a jsou uvolněny prozánětlivé cytokiny (interleukiny 1 a 6, TNF, IFN- γ). Aktivovaný endotel zvyšuje imunogenicitu orgánu zvýšenou tvorbou HLA antigenů, selektinů a dalších adhezních molekul. Podobně je aktivován koagulační systém (Floerchinger et al., 2012).

V případě transplantace ledviny se samozřejmě všechny tyto reakce uplatňují. Opožděný rozvoj funkce transplantované ledviny je běžnou komplikací po transplantaci ledviny od zemřelého dárce, kdežto v případě transplantací od žijících dárců jde o raritu svědčící pro technické potíže buď při odběru ledviny, nebo při samotné transplantaci. Je jen pochopitelné, že v případě dárců se smrtí mozku, kteří jsou starší, trpí hypertenzí nebo zhoršenou funkcí ledvin, je výskyt DGF ještě vyšší. Zvýšená imunogenita orgánů se pak projevuje zvýšeným výskytem akutní rejekce a také horším přežitím těchto štěpů.

V komentované studii se Niemann a spol. pokusili jednoduchým manévrem – terapeutickou hypotermií – ovlivnit konsekvence výše popsanych fyziologických procesů. Ochlazení dárců bylo provedeno do čtyř hodin a hypotermie trvala necelých 17 hodin do doby, než byly orgány od dárce odebrány. Hypotermie dárce snížila výskyt opožděného rozvoje funkce štěpu (tedy potřeby dialýzy v prvním týdnu) z 39 % na 28 %. Největšího efektu ale bylo dosaženo v podskupině marginálních dárců, kde také bývá výskyt DGF nejvyšší. Rozdíl ve výskytu DGF byl v této kohortě 25 %, což je opravdu vynikající výsledek. Také proto byla studie předčasně zastavena, protože účinek intervence byl zcela zjevný.

Fyziologické vysvětlení úspěchu terapeutické hypotermie může spočívat ve sníženém metabolismu, nižší spotřebě kyslíku a glukózy metabolismu a v ochraně zásob ATP (Polderman, 2009).

Analýza velké kohorty nemocných registrovaných v databázi transplantací ledvin ve Francii ukázala, že doba studené ischemie je nezávislým kontinuálním rizikovým faktorem pro selhání funkce štěpu, a dokonce i pro úmrtí nemocných (Polderman, 2009). Navíc hypotermie snižuje apoptózu, produkci volných kyslíkových radikálů a uvolnění prozánětlivých cytokinů, čímž může redukovat imunogenicitu orgánů použitých k transplantaci. Podobně ochlazení dárce může snížit tvorbu mikrotrombů, protože postihuje i koagulační kaskádu. Nemáme sice dlouhodobé výsledky této studie k dispozici, ale bylo by jistě zajímavé znát střednědobé výsledky transplantací, tvorbu anti HLA protilátek, výskyt akutní a chronické rejekce.

Tato studie je výjimečná i z jiného důvodu. Recentně probíhá několik klinických studií s cílem terapeuticky omezit výskyt DGF. Cílem jsou buď toll-like receptory (studie OPN302, Opsona Therapeutics) nebo terminální komplement (studie PROTECT, Alexion). I když předběžné výsledky těchto studií zatím nebyly publikovány, stěží lze očekávat tak významný účinek intervence. Tato studie tak dokazuje, že i ve světě moderní medicíny založené na technologiích existují jednoduché a levné postupy, které přinášejí významné léčebné inovace. I když ještě existuje více otázek, domnívám se, že terapeutická hypotermie bude brzy rozšířena a doporučena jako zlatý standard péče o dárce orgánů k transplantacím.

Literatura

- Floerchinger B, Oberhuber R, Tullius SG. Effects of brain death on organ quality and transplant outcome. *Transplant Rev (Orlando)* 2012;26:54–59.
Matas AJ, Smith JM, Skeans MA, et al. OPTN/SRTR 2012 annual data report: kidney. *Am J Transplant* 2014;14(Suppl 1):11–44.
Polderman KH. Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia. *Crit Care Med* 2009;37(Suppl):S186–S202.

Pointervenční stenóza renální tepny, kdy je již pozdě na reintervenci?

MUDr. Renáta Chmelková
IKEM, Praha

Kasuistika popisuje případ 53leté pacientky odeslané z okresní nemocnice na Klinikou nefrologie IKEM v Praze ke zvážení nefrektomie pro obtížně korigovatelnou renovaskulární hypertenzi.

Jedná se o diabetičku 2. typu léčenou 10 let intenzifikovanou inzulinoterapií, s pětiletou anamnézou hypertenze, vstupně užívající pětikombinaci léků (verapamil 240 mg, amlodipin 10 mg, rilmenidin 1 mg, irbesartan 150 mg, bisoprolol 10 mg), s mírně sníženou funkcí ledvin (S-Cr 98 $\mu\text{mol/l}$, urea 3,8 mmol/l, eGF 0,95 ml/s).

V posledním roce byla opakovaně vyšetřována pro akceleraci hypertenze s projevy dušnosti, tlaku na hrudi, otoky dolních a horních končetin, insomnie a se suchým, dráždivým kašlem. Na sonografii břicha byla zjištěna stenóza obou renálních arterií. Pacientka byla praktickým lékařem indikována k CT angiografii s nálezem 80% stenózy pravé a. renalis a zhruba 95% stenózy levé a. renalis.

K provedení intervenčního výkonu byla nemocná plánovaně přijata do krajské nemocnice. V té době byla renální funkce stabilní (S-Cr 91 $\mu\text{mol/l}$, urea 8,0 mmol/l) a byla přítomna mírná mikrocytární anémie.

Na pravé a. renalis byla potvrzena hemodynamicky významná stenóza podmíněná výrazným intraluminálním aterosklerotickým plátem za jejím odstupem. Byla provedena balonková dilatace, zaveden expandibilní stent, zahájená duální protidestičková léčba. Po výkonu přetrvávala reziduální rigidní stenóza intervenovaného úseku do 30 %, na levé a. renalis se pro totální uzávěr zobrazila pouze část odstupu tepny.

Dva dny po výkonu pacientka udávala bolest v pravé lumbální oblasti. Kontrolní ultrasonografie neprokázala jasnou patologii pravé ledviny, nevyjádřila suspekci na restenózu v intervenovaném úseku tepny, perfuze v pravé ledvině byla zachována. Pro přetrvávající bolesti bylo doplněno nativní CT vyšetření břicha, které neprokázalo jasnou patologii či komplikace intervenčního výkonu. V té době došlo k rozvoji oligoanurie, k progresi renální dysfunkce s nutností zahájení akutní hemodialyzační léčby.

Kontrolní ultrasonografie prokázala absenci perfuze v pravé ledvině, vyjádřila suspekci na uzávěr obou renálních tepen včetně stentovaného úseku pravé a. renalis. V té době byla arteriální hypertenze obtížně kompenzována pětikombinací léčiv.

Stav byl konzultován s intervenčním radiologem, který doporučil provést kontrolní angiografii renálních tepen s případnou intervencí. Tu pacientka opakovaně odmítla a podepsala negativní revers. Následně byla přeložena na interní oddělení okresní nemocnice a zařazena do pravidelného hemodialyzačního programu pro přetrvávající oligoanurické selhání ledvin, t.č. pacientka nejevila známky hyperhydratace.

Zhruba po měsíci byla pacientka hospitalizována pro bolesti na hrudi, palpitace, progresi dušnosti a opakované zvracení při nově vzniklé fibrilaci síní s rychlou odpovědí komor (170/min) a akceleraci hypertenze v.s. při přetrvávajícím tepenném renálním uzávěru. Byla provedena elektrokardioverze na sinusový ryt-

mus. Ke zvážení nefrektomie byla přeložena na Klinikou nefrologie IKEM.

Při příjmu přetrvávala oligoanurie, dekompenzovaná hypertenze na šestikombinaci antihypertenziv včetně kontinuální parenterální aplikace urapidilu. Vstupní sonografie potvrdila kompenzačně zvětšenou pravou ledvinu (12 cm) s prokazatelnou perfuzí až při dopplerovském nastavení na pomalé toky, arteriální křivky byly s monofázickou alterací, venózní křivky byly přítomny v.s. z kortikálních kolaterál. Vlevo byl nález nefropatické ledviny s redukováným parenchymem. Vzhledem k prokazatelné perfuzi na pravé ledvině bylo přistoupeno k intervenčnímu zákroku s nálezem obliterované pravé a. renalis po předchozím výkonu se zavedením stentu. Do obliterovaného kmene pravé a. renalis byly nově zavedeny dva stenty. Kontrolní angiografie prokázala úspěšnou rekanalizaci a. renalis, ultrasonografie potvrdila dobrou perfuzi pravé ledviny bez průkazu známek restenózy.

Po výkonu došlo k okamžitému rozvoji diurézy (více než 1 000 ml/24 h), zatím bez rozvoje renální funkce (při propuštění S-Cr 762 $\mu\text{mol/l}$, urea 14 mmol/l), nadále s nutností pravidelného hemodialyzačního režimu. Vzhledem k uspokojivé kompenzaci krevního tlaku po úpravě antihypertenzní terapie a zprůchodnění a. renalis vpravo nebylo nutné nefrektomii provést.

■ KOMENTÁŘ

MUDr. Mariana Wohlfahrtová, Ph.D.

Klinika nefrologie IKEM, Praha

Renovaskulární hypertenze je jednou z nejčastějších příčin sekundární hypertenze. Je spojena s progresivním zhoršováním funkce ledvin a může způsobit kardiovaskulární komplikace, jako je refrakterní srdeční selhání, a opakované plicní edémy (Tafur-Soto a White, 2015).

V recentních studiích (CORAL, ASTRAL) nebylo prokázáno významné snížení krevního tlaku při revaskularizaci renálních tepen ve srovnání s maximální medikamentózní terapií (Cooper et al., 2014; Wheatley, 2009). Ani nedávná metaanalýza šesti randomizovaných kontrolovaných studií, které zkoumaly bezpečnost a účinnost renální revaskularizace za účelem léčby hypertenze nebo zpomalení progresu renální dysfunkce, neprokázala zlepšení renální funkce ani klinického stavu ve srovnání s optimální farmakoterapií (Kumbhani et al., 2011).

Z uvedených studií vyplývá, že pacienti se stenózou renální tepny a medikamentózně kontrolovanou hypertenzí by neměli být indikováni k revaskularizaci renální tepny. Naopak, podle konsensu expertů by z revaskularizace renální tepny mohli mít prospěch pacienti s nekontrolovatelnou hypertenzí léčení minimálně trojkombinací antihypertenziv (včetně diuretika), pacienti s ischemickou nefropatií a pacienti s hemodynamicky významnou stenózou renální tepny, která vede k opakovaným kardiálním dekompenzacím (Tafur-Soto a White, 2015).

Důvodem rozporu mezi doporučením expertů a výsledky randomizovaných klinických studií jsou velké nedostatky v uspořádání studií, ve výběru pacientů, v závažnosti renální stenózy, ve velikostech souborů randomizovaných studií, a proto jsou jejich výsledky omezeně aplikovatelné v praxi. Například ve studii ASTRAL mělo středně závažnou stenózu (50–70 %) jen 40 % pacientů, a navíc, nejrizikovější pacienti, kteří by mohli mít z renální revaskularizace prospěch, byli ze studie vyloučeni (Wheatley, 2009). Dále studie CORAL, která ukázala, že pro pacienty s renovaskulární hypertenzí je léčbou volby optimální farmakoterapie, nezahrnula pacienty, u kterých medikamentózní léčba selhala (Cooper et al., 2014).

I z těchto důvodů je v klinické praxi mnoho pacientů, u nichž zůstává léčebný postup nejasný.

Kritickým zůstává výběr pacientů vhodných k intervenčnímu zákroku. Mezi pacienty, kteří by dle současných poznatků mohli profitovat z renální revaskularizace, patří pacienti se závažnou bilaterální stenózou renální arterie nebo stenózou solitárně funkční ledviny. U těchto pacientů chybí adekvátní tlaková natriureza, která by autoregulovala krevní tlak, nebo je přítomna neadekvátní periferní vazokonstrikce, která může vyústit v náhlé zvýšení afterloadu a následnou ischemii myokardu či v srdeční selhání. U správně vybraných pacientů by mohlo intervenční řešení stenózy renální tepny vést k přerušení těchto mechanismů a ke zlepšení klinického stavu.

Pacientka popsaná v kasuistice je typickou nemocnou, u níž lze předpokládat prospěch z intervenční léčby. Jde o 53letou pacientku s diabetem 2. typu, dlouhodobě na inzulinoterapii, s pětiletou anamnézou hypertenze obtížně léčené pětikombinací léků, s pravděpodobně premorbidním poškozením ledvin na podkladě ischemické a možná i diabetické nefropatie (vstupně eGF < 1 ml/s). Nemocná byla také v posledním roce opakovaně vyšetřována pro symptomy kardiální dekompenzace a po zjištění významné stenózy renální tepny funkčně solitární ledviny správně indikována k revaskularizačnímu zákroku v krajské nemocnici. Dva dny po výkonu došlo k uzávěru intervenovaného úseku pravé renální tepny, k dekompenzaci arteriální hypertenze, k rozvoji oligoanurického selhání ledvin s nutností dialyzační léčby. Pacientce byla doporučena opakovaná intervence, kterou bohužel odmítla, a byla přeložena do okresní nemocnice. Pro další epizodu kardiální dekompenzace byla pacientka po měsíci přijata na naše pracoviště ke zvažování dalších možností, event. k pravostranné nefrektomii.

U naší pacientky jsme se rozhodli pro opakovanou radiologickou intervenci i přes obavy z neúspěchu po jednoměsíční prodle-

vě od uzávěru intervenované pravé renální tepny, a to ze tří důvodů. Pacientka trpěla nekontrolovatelnou hypertenzí i přes léčbu šestikombinací antihypertenziv, byla oligoanurická a dependentní na dialyzační léčbě a opakovaně se u ní objevila kardiální dekompenzace. Po pečlivém vysvětlení všech rizik plynoucích z výše uvedených komorbidit při přetrvávající stenóze renální tepny, rizika trvalé anurie po nefrektomii solitárně funkční ledviny a také po zhodnocení možného neúspěchu plynoucího z měsíční prodlevy byla pacientka ochotna podstoupit opakovanou intervenci na renálním řečišti. Zákrok se technicky zdařil, byl obnoven krevní průtok pravou ledvinou, došlo ke zlepšení kompenzace hypertenze, k rozvoji diurézy přes 1 litr/den. V průběhu posledních dvou měsíců je pacientka v klinicky stabilním stavu, dialyzována dvakrát týdně.

Komentovaný případ ukazuje, že revaskularizace okluze renální tepny vedla k rozvoji diurézy a ke zlepšení kompenzace hypertenze i přesto, že byla provedena po jednom měsíci od vzniku uzávěru. Domníváme se, že i přesto, že je pacientka nadále dependentní na dialyzační léčbě, přispělo úspěšné provedení zákroku k významnému zlepšení kvality života nemocné a ke snížení rizika recidivy kardiální dekompenzace.

Touto kasuistikou bychom chtěli opět upozornit, že u pacientů s pointervenční okluzí renální tepny může reintervence ve zkušebním centru vést k obnovení diurézy/funkce ledviny i s měsíčním odstupem. Srozumitelná edukace pacienta s vysvětlením všech rizik je pro svolení k intervenčnímu zákroku nezbytná.

Literatura

- Cooper CJ, Murphy TP, Cutlip DE, et al. Stenting and medical therapy for atherosclerotic renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2014;370:13–22.
- Kumbhani DJ, Bavry AA, Harvey JE, et al. Clinical outcomes after percutaneous revascularization versus medical management in patients with significant renal artery stenosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J* 2011;161:622–630.
- Tafur-Soto JD, White CJ. Renal artery stenosis. *Cardiol Clin* 2015;33:59–73.
- Wheatley K, Ives N, Gray R, et al. Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2009;361:1953–1962.