

POSTGRADUÁLNÍ NEFROLOGIE

VÝBĚR ZE SVĚTOVÉ LITERATURY S KLINICKÝMI KOMENTÁŘI

Ročník VII Číslo 4

Září 2009

Řídí redakční rada:

Předseda:

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

Členové:

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

Prof. MUDr. Sylvie Dušilová Sulková, DrSc.
Klinika gerontologická a metabolická FN,
Hradec Králové

Doc. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN
II. interní klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

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

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


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

MUDr. Štefan Vítko, CSc.
Transplantacentrum IKEM, Praha

Informační bulletin
Postgraduální nefrologie

Vydává 6x ročně

 **MEDICAL TRIBUNE CZ**

ČLÉN SKUPINY  **SV** Süddeutscher Verlag

Redakce:

Mgr. D. Lipovská, PaedDr. L. Šámalová

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

Zástupce:

MUDr. Helena Pikartová

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

Copyright © 2009

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.

Registровано под č. MK ČR E 14238

ISSN: 1214-178X

OBSAH

- *Perspektivy: Novinky v diagnostice a léčbě autoinflamatorních syndromů* 50
- *Identifikace antigenu, proti němuž jsou cíleny protilátky
u idiopatické membranózní nefropatie* 52
- *Léčba refrakterní ANCA-asociované vaskulitidy rituximabem* 53
- *Rhabdomyolýza a akutní poškození ledvin* 55
- *Je čas začít lépe sledovat nemocné po prodělaném
akutním selhání ledvin?* 56
- *Rizika antikoagulační a antiagregační léčby u hemodialyzovaných pacientů* 57
- *Riziko cévní mozkové příhody při fibrilaci síní je pro dialyzované pacienty
větší než pro běžnou populaci* 58
- *Metabolické abnormality u dospělých se zvýšenou sérovou koncentrací
cystatinu C* 60
- *Renální hemodynamika představuje zvýšené riziko při nadváze* 61
- *Aktuální informace o prasečí chřipce v NEJM* 62



www.nefrol.cz

Vydávají:

Česká nefrologická společnost a Česká transplantační společnost
Vychází díky vzdělávacímu grantu společnosti ROCHE s. r. o.




Česká
Transplantační
Společnost
www.transplant.cz

Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Autoinflamatorní syndromy jsou skupinou geneticky podmíněných onemocnění, pro která jsou typické opakované epizody febrilních stavů se zánětlivými lézemi, které mohou postihovat kůži, klouby, kosti, oči, gastrointestinální trakt a nervový systém. V době ataky mají nemocní jasné symptomy systémového zánětu, doprovázené všemi laboratorními známkami zánětu. Mezi typické představitele těchto syndromů patří: familiární středo-zemní horečka (FMF); syndrom asociovaný s deficitem receptoru 1 pro tumor necrosis factor (TRAPS); syndrom spojený s nadprodukcí IgD (HIDS); syndrom zahrnující kombinaci pyogenních artritid, pyoderma gangrenosus a akné; syndromy spojené s mutacemi v genu pro kryopyrin (cryopyrin-associated periodic syndrome, CAPS). Někteří autoři okrajově mezi autoinflamatorní syndromy zařazují také Stillovu nemoc a Behçetův syndrom.

Pro všechny tyto syndromy je charakteristické, že v průběhu onemocnění může v důsledku opakovaných zánětů vzniknout AA amyloidóza se všemi svými důsledky, jako je nefrotický syndrom, postižení střeva, nervového systému či dalších orgánů. Z těchto důvodů je stále větší snaha pochopit tato onemocnění a odhalit jejich přesnou genetickou povahu, a pokud je to možné, zahájit co nejdříve specifickou léčbu.

FMF (familiární středo-zemní horečka) je systémové onemocnění s autosomálně recesivním typem dědičnosti, které postihuje především nemocné žijící v oblasti Balkánu (Turci, Arméni, Arabové, Židé). Onemocnění je charakterizováno rekurentními epizodami horeček trvajících 2–4 dny, bolestmi břicha, někdy doprovázenými známkami peritonitidy, synovitidami, pleuritidami nebo kožním erytémem. Symptomy onemocnění začínají v 80 % případů v první dekádě věku, jen asi u 5 % nemocných se onemocnění manifestuje až po 30. roce věku. Závažnost onemocnění a frekvence febrilních epizod kolísá od pacienta k pacientovi. Dokonce i u jednoho nemocného může být intenzita projevů různá, nicméně s postupem věku většinou klesá. Gen pro FMF je lokalizován na krátkém raménku chromosomu 16 a je nazván *MEFV*. V současné době je známo více než 70 mutací v různých exonech genu. Z řady prací se zdá, že homozygotní pacienti s mutací M694V jsou postiženi FMF a časným rozvojem amyloidózy více než nosiči jiného typu mutace. Důležitější roli zde zřejmě hraje lokalizace mutace a její umístění na exonu 10 než vlastní typ mutace. Amyloidóza s projevy těžkého nefrotického syndromu a renálním postižením je jednou z nejzávažnějších komplikací FMF a vzniká až u 60 % pacientů (zejména v turecké populaci). Současně může být postižen i gastrointestinální trakt, játra a slezina. Srdeční postižení se může projevovat jako restriktivní forma kardiomyopatie vedoucí k srdečnímu selhání a maligním arytmiím. Koncentrace SAA (sérový amyloid A) jsou v plazmě výrazně zvýšeny, zejména v období febrilních atak. Základním lékem užívaným při FMF je kolchicin. Jeho účinek je u řady onemocnění vysvětlován inhibicí chemotaxe leukocytů přímým působením na jejich mikrotubuly. Současně může redukovat expresi adhezních molekul na povrchu leukocytů a endotelií, a tím bránit migraci neutrofilů do zánětlivých ložisek. Vzniku amyloidózy u FMF brání dvojím mechanismem. Jednak nepřímo potlačováním febrilních atak u FMF a tím snižováním koncentrace SAA v séru, jednak přímým účinkem na amyloidové fibrily,

kdy inhibuje jejich agregaci do depozit. Pokud je léčba dlouhodobá, je průběh onemocnění relativně příznivý.

TRAPS (TNF receptor associated periodic syndrome) je periodický febrilní syndrom charakterizovaný AD typem dědičnosti. Febrilní ataky trvající delší dobu (7–21 dní) se střídají s bezpříznakovými obdobími a nelze jim předejít podáváním kolchicinu, tak jak je tomu u FMF. Začátek onemocnění se objevuje již v dětském věku a kromě teplot patří do klinického obrazu také bolesti břicha, nevolnost a zvracení, myalgie a unilaterální periorbitální otok. V současné době je známo asi 22 mutací v genu *TNFRSF1A* (lokalizace na 12p13), které postihují pacienty různých etnických skupin. Amyloidóza vzniká asi u 14–25 % nemocných s touto diagnózou. To, že nevzniká u všech pacientů (dokonce ani ne u všech v postižené rodině), signalizuje, že existuje ještě další, blíže neurčená modifikace daného genu, která je zodpovědná za vznik onemocnění. Terapeuticky se osvědčila kortikoterapie, v poslední době pak léčba solubilním receptorem pro TNF α – etanerceptem.

HIDS (hyperimmunoglobulinemia D syndrome) původně vychází z rodin žijících v Dánsku a Francii. Výskyt v dalších zemích je podstatně menší. Ataky zánětu se objevují už v prvních letech života. Trvají většinou kolem sedmi dní a intervaly mezi nimi se pohybují mezi čtyřmi a osmi týdny. Vysoké teploty v době ataky jsou doprovázeny makulopapulózním exantémem, bolestmi břicha, průjmami, zvracením, bolestmi hlavy, artritidami a muskulo-skeletálním postižením. Na rozdíl od ostatních syndromů se u HIDS vyskytuje výrazná lymfadenopatie, zejména cervikální. U dětí se objevuje opožděný růst, časté jsou i oční abnormality. Typická je vysoká koncentrace IgD (> 100 IU/ml), která je až v 80 % případů asociovaná i se zvýšením hodnot IgA (Stankovic, 2007). Genetickým podkladem onemocnění je mutace v genu *MK*, který je zodpovědný za aktivitu mevalonát kinázy. Při její deficienci nedochází k metabolizaci mevalonátu a ten se zvýšeně vylučuje do moči, kde se projevuje jako mevalonická acidurie. Dosud bylo popsáno kolem 60 rozdílných mutací.

CAPS (cryopyrin-associated periodic syndrome) zahrnuje skupinu vzácných onemocnění s různě těžkými klinickými projevy, jako jsou FCAS, MWS či NOMID. CAPS je asociovaný s mutacemi v genu *CIAS1*, který kóduje vznik proteinu NALP3 – kryopyrinu. Dosud bylo identifikováno kolem 20 mutací v tomto genu (Stankovic, 2007). Inkompletní penetrace genu ale často vede k rozdílné fenotypové manifestaci a až u 50 % nemocných průkaz mutace v zodpovědném genu selhává. Kryopyrin působí jako kofaktor regulující aktivaci hlavního proinflamatorního cytokinu, interleukinu 1 β (IL-1 β), který je zodpovědný za lokální i systémovou odpověď na infekci či tkáňové poškození. Má vliv na tělesnou teplotu, akcentuje bolest, vede k destrukci jak chrupavčičtých, tak kostních struktur a je zodpovědný za spuštění produkce proteinů akutní fáze, včetně SAA. Důsledkem nadměrného působení IL-1 β je zvýšená únava, horečka, chřipkové příznaky, myalgie, anémie, záněty na kůži, očích, kostech, kloubech a meningách. U CAPS může dojít k poškození sluchu a snížení intelektu. Příznaky se rozvíjejí již od časného dětského věku.

U **FCAS (familial cold autoinflammatory syndrome)**, někdy také označovaného jako FCU (familial cold urticaria), jsou febrilní

ataky vyvolány chladem; současně se vyskytuje kožní urtika a artritida. Klinický průběh bývá mírnější než u ostatních onemocnění v této skupině.

MWS (*Muckle-Wells syndrome*) je provázen febrilními epizodami trvajícími jen jeden až dva dny s bolestmi břicha, artritidami, urtikou a progresivní senzorineurální ztrátou sluchu. Amyloidózu vyvine asi 25 % postižených.

NOMID (*neonatal-onset multisystem inflammatory disease*), dříve také označovaný jako CINCA (*chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome*), se krátce po narození manifestuje vyrážkou, artritidami, meningitidou, variantně poruchou sluchu a projevy systémového zánětu. Kožní změny jsou naštěstí zřídka doprovázeny pruritem. Asi u poloviny dětí se syndromem NOMID lze prokázat mutaci v genu *CIAS1* (někdy také nazývaném *NLRP3*). Porucha v produkci regulačního kryopyrinu způsobuje zvýšenou konverzi neaktivního pro-IL-1 β na aktivní IL-1 β . Tento děj probíhá za aktivního přispění kaspázy 1. Jako druhý signál potřebný pro klinickou manifestaci onemocnění se uplatňují některé faktory zevního prostředí, jako muramyl dipeptid, ATP, bakteriální toxiny (*Staphylococcus aureus* a *Listeria monocytogenes*), virové infekce, dna a některé léky (virostatika). Plazmatické koncentrace receptorového antagonisty (IL-1Ra) jsou v normě, ale nestačí vyvážit větší množství produkovaného IL-1 β , výsledkem čehož je vznik autoinflatorního onemocnění (Dinarello, 2009).

Rozvoj v biologické léčbě přinesl pozitivní řešení i pro nemocné s NOMID. Canakinumab (ACZ885) je plně humánní monoklonální protilátka namířená proti IL-1 β , která selektivně blokuje IL-1 β , aniž by došlo k ovlivnění funkce dalších členů rodiny IL-1, jako jsou IL-1 α či IL-1Ra. Lachmann a spol. ve své randomizované, placebem kontrolované studii podávali canakinumab pacientům s NOMID po dobu 48 týdnů (Lachmann et al., 2009). Do studie byli zařazeni nemocní s geneticky prokázanou mutací v genu *NLRP3*, kteří byli ve věku od čtyř do 75 let a vážili alespoň 15 kg. Celkem bylo vyšetřeno 41 nemocných a do studie vstoupilo 35 nemocných. Průměrný věk nemocných byl kolem 34 let. Léčba byla podávána ve třech fázích. Fáze 1 (24 týdnů): všichni nemocní byli léčeni canakinumabem v dávce 150 mg s.c. (či 2 mg/kg) každých osm týdnů. Nemocní, kteří dosáhli při léčbě remise, vstoupili do fáze 2 (24 týdnů): 15 nemocných pokračovalo v léčbě ve stejné dávce a stejném intervalu, 16 nemocných bylo randomizováno k užívání placeba. Po skončení fáze 2 (24 týdnů u léčených nemocných či v době prvního relapsu v placebové skupině) následovala fáze 3, která zahrnovala minimálně další dvě dávky canakinumabu tak, aby bylo dosaženo celkové doby sledování 48 týdnů. V první fázi studie, kdy byli všichni nemocní léčeni, bylo dosaženo kompletní remise onemocnění u 34/35 nemocných (97 %). Ve druhé fázi studie došlo v placebové větvi k relapsu u 13/16 nemocných (81 %), zatímco žádný nebyl zaznamenán v léčené skupině ($p < 0,001$). Na konci této fáze studie byly zaznamenány i signifikantní rozdíly v koncentraci CRP a SAA mezi léčenou a neléčenou skupinou ($p < 0,001$; resp. $p = 0,002$), kdy v léčené skupině byly oba parametry v normě (< 10 mg/l). Ukončení terapie canakinumabem bylo tedy spojeno s poměrně časným a častým výskytem relapsů. Závažnější nežádoucí účinky léčby byly zaznamenány ve dvou případech, a to urosepse a epizody vertiga.

Další léčebnou alternativou u těchto nemocných je i podávání anakinry, rekombinantního IL-1Ra (Kineret), která vyváže nadbytečné množství IL-1 β a výrazně zmírní klinické projevy onemocnění (Shinkai, 2007).

DIRA (*deficiency of interleukin-1 receptor antagonist*). Mezi jedenáct genů ovlivňujících produkci IL-1 β a IL-1Ra patří také geny pro IL-1 β (*IL1B*) a pro IL-1Ra (*IL1RN*). IL-1Ra je strukturně velmi podobný IL-1 β a stejně jako on se váže na společný receptor. Pokud se na tento receptor naváže jeho antagonist, zablokuje tak možnost navázání IL-1 β na receptor, a tím se nemůže daný interleukin „realizovat“. Oba tyto působky, IL-1 β i IL-1Ra, se syntetizují během infekce, traumatu či imunitního procesu a výsledný stav závisí na jejich vzájemném poměru (Dinarello, 2009). V literatuře se objevily některé práce, které popisovaly stavy podobné jako u CAPS už krátce po narození, ale teprve v nedávné době Aksentijevich a spol. popsali několik rodin (z Nizozemí, Kanady, Nového Zélandu a Libanonu), kde nebyla příčinou mutace v genu *CIAS1*, ale kde se prokázaly homozygotní mutace v genu pro IL-1Ra, tedy v genu *IL1RN* (Aksentijevich et al., 2009). Toto onemocnění pojmenovali DIRA (*deficiency of interleukin-1 receptor antagonist*). Výsledkem mutací v genu *IL1RN* může být buď úplné chybění proteinu tvořícího strukturu antagonisty (většina případů), či přítomnost jeho nefunkčních varianty. Onemocnění se manifestuje krátce po porodu erupcí pustulózních změn na kůži, někdy doprovázených vaskulitidou. Většina dětí má těžké kloubní a kostní změny, které se manifestují jako sterilní osteomyelitida s periostitidou v důsledku zmnožení počtu osteoklastů (osteoklasty aktivující faktor má stejnou sekvenci aminokyselin jako IL-1 β a tím i vazbu na stejné receptory). Děti mají vysoké hodnoty CRP, sedimentace, leukocytů a trombocytů. Na rozdíl od CAPS chybějí febrilie. Odpověď na léčbu kortikosteroidy či DMARS je velmi omezená. To, co vlastně vedlo k objevu zmíněného syndromu, byl fakt, že děti se významně zlepšily po zahájení terapie anakinrou. Anakinra byla podávána denně s.c. v dávce 1 mg/kg. Pokud nebyl účinek dostatečný, zvýšila se dávka na 1,5 mg/kg. Odpověď na léčbu se monitorovala pomocí FW (cíl < 15 mm/h) a CRP (cíl < 5 mg/l). K ústupu kožní změn došlo během několika dní, kostní a kloubní změny regredovaly během týdnů. Pokud o vysazení léčby vedl u většiny dětí k relapsu symptomů během 36 hodin. Z devíti dětí s takto prokázanou mutací nakonec tři zemřely – dvě na multiorgánové selhání a jedno na respirační selhání při těžké plicní intersticiální fibróze.

Závěr

Ačkoli DIRA a NOMID představují extrémní příklady onemocnění, která jsou závislá na vyváženosti hodnot IL-1 β a IL-1Ra, zdá se, že jde jen o špičku ledovce. U celé řady dalších chorob byl popsán vliv některých polymorfismů v genech *IL1B* či *IL1RN* na jejich průběh. Jedná se například o imunitně navozenou osteoartritidu kyčle, některé formy diabetes mellitus 1. typu či revmatoidní artritidy (Meulenbelt et al., 2004; Mandrup-Poulsen et al., 1994; Lubbe et al., 2008). Zlepšení osteoartritidy kloubů na ruce bylo asociováno s nálezem zvýšené hladiny IL-1Ra v kulturách krevních monocytů těchto nemocných. Velmi úzký vztah mezi hodnotami IL-1 β a IL-1Ra byl demonstrován i u nemocných s Alzheimerovou chorobou v řadě studií *in vitro* (Tan et al., 2007).

Literatura

- Aksentijevich I, Masters SL, Ferguson PJ, et al. An autoinflammatory disease with deficiency of the interleukin-1-receptor antagonist. *NEJM* 2009;360:2426–2437.
Dinarello CHA. Interleukin-1 β and autoinflammatory diseases. *NEJM* 2009;360:2467–2470.
Lachmann HJ, Kone-Paut I, Kuemmerle-Deschner JB, et al. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. *NEJM* 2009;360: 2416–2425.

Lubbe S, Tikly M, van der Merwe L, et al. Interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphisms are associated with disease severity in Black South Africans with rheumatoid arthritis. *Point Bone Spine* 2008;75:422–425.

Mandrup-Poulsen T, Pociot F, Molvig J, et al. Monokine antagonism is reduced in patients with IDDM. *Diabetes* 1994;43:1242–1247.

Meulenbelt I, Seymour AB, Nieuwland M, et al. Association of the interleukin-1 gene cluster with radiographic signs of osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum* 2004;50:1179–1186.

Shinkai K, McCalmont TH, Leslie KS. Cryopyrin-associated periodic syndromes and autoinflammation. *Clin Exp Dermatol* 2007;33:1–9.

Stankovic K, Grateau G. Auto-inflammatory syndromes: diagnosis and treatment. *Point Bone Spine* 2007;74:544–550.

Tan ZS, Beiser AS, Vasan RS, et al. Inflammatory markers and the risk of Alzheimer disease: the Framingham Study. *Neurology* 2007;68:1902–1908.

Identifikace antigenu, proti němuž jsou cíleny protilátky u idiopatické membranózní nefropatie

Beck LH, Jr., Bonegio RGB, Lambeau G, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2009;361:11–21.

Idiopatická membranózní nefropatie je mezi primárními glomerulonefritidami nejčastější příčinou nefrotického syndromu u dospělých. Model membranózní nefropatie – Heymannova nefritida u potkanů – je charakterizován subepitelovými imunodepozity, které vznikají vazbou cirkulujících protilátek na podocytní antigen megalin s následným uvolněním imunokomplexu z povrchu podocyty (Kerjaschki et al., 1982; Saito et al., 1994). Vzhledem k tomu, že megalin není na povrchu lidských podocytů exprimován, předpokládá se již dlouho, že u idiopatické membranózní nefropatie u lidí reaguje s předpokládanými antipodocytními protilátkami jiný podocytní antigen. Tato představa byla dále podpořena pozorováním francouzských autorů, kteří prokázali u nefrotického novorozence matky s mutací a chybějící podocytní expresí neutrální endopeptidázy idiopatickou membranózní nefropatii a protilátky proti neutrální endopeptidáze (Debiec et al., 2004). Nicméně ani neutrální endopeptidáza není zřejmě hlavním cílovým antigenem u dospělých pacientů s idiopatickou membranózní nefropatií.

V komentované práci se autorům podařilo pomocí protilátek cirkulujících u pacientů s idiopatickou membranózní nefropatií identifikovat glomerulární antigen, s nímž protilátky reagují, jako M-typ receptoru pro fosfolipázu A₂. Glomeruly byly izolovány z ledvin nevhodných pro transplantaci, extrahované glomerulární proteiny byly dále deglykosylovány a kontaminující IgG byl odstraněn vazbou na protein G. Elektroforeticky rozdělené glomerulární proteiny pak byly vystaveny reakci se sérem pacientů s idiopatickou membranózní nefropatií a také s imunoglobuliny extrahovanými z renálních biopsií pacientů s idiopatickou i lupusovou membranózní nefropatií a IgA nefropatií. Glomerulární proteiny reagující s cirkulujícími protilátkami byly poté po odstranění navázaných imunoglobulinů analyzovány pomocí kombinace kapalinové chromatografie a hmotnostní spektrometrie s využitím databází lidských proteinů.

U 26 z 37 vyšetřovaných pacientů byl identifikován jako suspekt antigen protein o molekulové hmotnosti 185 kD, který reagoval se sérem pacientů s idiopatickou membranózní nefropatií, ale nereagoval se sérem pacientů s lupusovou membranózní nefropatií a membranózní nefropatií asociovanou s HBV infekcí, jinými autoimunitními chorobami, fokálně segmentální glomerulosklerózou a diabetickou nefropatií. Deglykosylace antigenu vedla k poklesu jeho molekulové hmotnosti na 145 kD, a prokázala tedy, že je významně glykosylován. Z testovaných kandidátů proteinů byl posléze jako antigen, s kterým reaguje sérum většiny vyšetřovaných pacientů s idiopatickou membranózní nefropatií, identifikován M-typ receptoru proti fosfolipáze A₂. Tento antigen reagoval především s IgG4 podtřídou imunoglobulinu

linu G, která je také zvýšeně zastoupena v subepitelových depozitech pacientů s idiopatickou membranózní nefropatií. M-typ receptoru pro fosfolipázu A₂ necirkuluje v séru a u pacientů s idiopatickou membranózní nefropatií nebylo možno prokázat ani cirkulující imunokomplexy obsahující tento antigen. Naproti tomu bylo možno prokázat expresi M-typu receptoru pro fosfolipázu A₂ na povrchu normálních i imortalizovaných lidských podocytů a kolokalizaci M-typu receptoru pro fosfolipázu A₂ a IgG4 v subepitelových depozitech u pacientů s idiopatickou membranózní nefropatií. IgG vymytý z renálních biopsií těchto pacientů také reagoval s receptorem pro fosfolipázu A₂. Protilátky proti M-typu receptoru pro fosfolipázu A₂ byly přítomny u pacientů s aktivním onemocněním a u pacientů v remisi jejich titr klesal nebo nebyly identifikovatelné vůbec.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Autoři komentované práce tedy prokázali, že u většiny (cca 70 %) pacientů s idiopatickou membranózní nefropatií je cílovým antigenem cirkulujících antipodocytních protilátek M-typ receptoru pro fosfolipázu A₂ glykoprotein, který je normálně lidskými podocyty exprimován. Cirkulující protilátky i protilátky deponované v imunodepozitech reagující s receptorem pro fosfolipázu A₂ jsou zejména izotypu IgG4, což odpovídá aktivaci Th2-lymfocytů popsané již dříve u pacientů s idiopatickou membranózní nefropatií. Protilátky jsou pro idiopatickou membranózní nefropatii specifické a titr protilátek zřejmě souvisí s aktivitou onemocnění – klesá v remisi.

Protilátky proti M-typu receptoru pro fosfolipázu A₂ autoři našli jen u 70 % pacientů. Momentálně není jasné, zda jsou u zbývajících 30 % pacientů přítomny jiné protilátky (použité metody sice neukázaly na další možné kandidátní proteiny, ale nelze vyloučit, že některé „skryté“ antigeny nemusely být danými metodami odhaleny), nebo zda onemocnění již nebylo u pacientů s negativními protilátkami přes přítomnou proteinurii imunologicky aktivní. Titr protilátek ale neměl vztah ani k závažnosti ani k délce trvání onemocnění.

Význam podocytní exprese receptoru pro fosfolipázu A₂ (Zvarith et al., 1996) není jasný, ani není zcela jasné, jaké jsou další ligandy tohoto receptoru s výjimkou secernované fosfolipázy A₂. Není také jasné, zda je role receptoru pro fosfolipázu A₂ u idiopatické membranózní nefropatie jen pasivní (rozhodující není typ antigenu, důležité je, že se antigen uvolňuje z povrchu podocytů a vytváří s cirkulující protilátkou subepitelové imunokomplexy), nebo zda v patogenezi idiopatické membranózní nefropatie může hrát (přídavnou) roli i aktivace nebo inhibice tohoto receptoru (viz níže). Další otevřenou otázkou zůstává, proč cirkulující protilátky nereagují s receptorem pro fosfolipázu A₂ také v plicích nebo na povrchu leukocytů (kde je tento receptor také exprimován), eventuálně proč nevede reakce cirkulujících protilátek s receptorem pro fosfolipázu A₂ mimo ledviny k orgánovému poškození.

Fosfolipázy A₂ nefungují jen jako klíčové enzymy umožňující uvolnění kyseliny arachidonové z membránových lipidů a její

metabolizaci na prostaglandiny a další eikosanoidy, ale jsou také uvolňovány (secernovány) do cirkulace. Existuje minimálně pět různých secernovaných fosfolipáz A₂ (Lambeau et al., 1999), které se váží na dva hlavní typy receptorů (typ M a N). Secernované fosfolipázy mohou modifikovat LDL a aktivovat systém renin-angiotensin-aldosteron (Divchev et al., 2008), a působí tedy nejen prozánětlivě, ale i proaterogenně. M-typ receptoru pro fosfolipázu A₂ působí jako inhibitor fosfolipázy A₂, a působí tedy protizánětlivě. Inhibice M-typu receptoru pro fosfolipázu A₂ cirkulujícími protilátkami tak může i v glomerulech (podocytech) aktivovat tvorbu eikosanoidů i systém renin-angiotensin-aldosteron.

Objev cílového antigenu u pacientů s idiopatickou membranózní nefropatií má zásadní význam nejen pro potvrzení předpokládané autoimunitní patogeneze tohoto onemocnění. Rutinní vyšetřování cirkulujících protilátek proti fosfolipáze A₂ by mohlo umožnit diagnózu idiopatické membranózní nefropatie i bez provedení renální biopsie, mělo by umožnit odlišení idiopatické membranózní nefropatie od symptomatické membranózní nefropatie u systémového lupus erythematoses, nádorů či hepatitidy B (a ušetřit pacientům některá zbytečná a event. i invazivní vyšetření) a dále by mělo umožnit monitorovat aktivitu onemocnění a intenzitu (a efektivitu) imunosupresivní léčby velmi pravděpodobně přesněji než sledování proteinurie. Ta pravděpodobně odpovídá na terapii pomaleji než titr protilátek a reziduální proteinurie může pouze odrážet poškození podocytů a je nyní někdy zřejmě zbytečně léčena imunosupresí.

Doufám, že všechna tato očekávání budou dalšími studiemi potvrzena (nebo alespoň jejich většina) a že povedou ke zlepšení diagnostiky a léčby pacientů s tímto poměrně častým glomerulárním onemocněním.

Literatura

- Debiec H, Nauta J, Coulet F, et al. Role of truncating mutations in MME gene in fetomaternal alloimmunisation and antenatal glomerulopathies. *Lancet* 2004; 364:1252–1259.
- Divchev D, Schieffer B. The secretory phospholipase A2 IIA: a missing link between inflammation, activated renin-angiotensin system, and atherogenesis? *Vasc Health Risk Management* 2008;4:597–604.
- Kerjaszki D, Farquhar MG. The pathogenic antigen of Heymann nephritis is a membrane glycoprotein of the renal proximal tubule brush border. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982;79:5557–5561.
- Lambeau G, Lazdunski M. Receptors for a growing family of secreted phospholipases A2. *Trends in Pharmacol Sci* 1999;20:162–170.
- Saito A, Pietromonaco S, Loo AK, et al. Complete cloning and sequencing of rat gp330/“megalin”, a distinctive member of the low density lipoprotein receptor gene family. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:9725–9729.
- Zvaritch E, Lambeau G, Lazdunski M. Endocytic properties of the M-type 180-kDa receptor for secretory phospholipases A2. *J Biol Chem* 1996;271:250–257.

Léčba refrakterní ANCA-asociované vaskulitidy rituximabem

Jones RB, Ferraro AJ, Chaudhry AN, et al. A multicenter survey of rituximab therapy for refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2009;60:2156–2168.

Standardní imunosupresivní léčba nově diagnostikované ANCA-asociované vaskulitidy vysokými dávkami kortikosteroidů a cyklofosfamidem navodí remisi u 70–90 % pacientů. Z pacientů, u nichž je navozena remise, cca 50 % přes udržovací léčbu (obvykle nízkými dávkami kortikosteroidů a azathioprinem) relabuje do pěti let od diagnózy. Standardní léčba je tedy účinná, ale je spojena s vysokým rizikem relapsů a závažnou toxicitou akutní (myelosuprese, hepatotoxicita, porucha tolerance glukózy

aj.) a chronickou (gonadotoxická, riziko sekundárních malignit), jejíž riziko narůstá s kumulativní dávkou cyklofosfamidu, tedy s délkou indukční léčby a s počtem relapsů léčených cyklofosfamidem. Alternativní, srovnatelně účinná a méně toxická léčba je tedy naléhavě potřebná. Rituximab je chimerická monoklonální protilátka proti CD20 navozující depleci periferních B lymfocytů, ale nikoli plazmatických buněk, používaná v léčbě maligních lymfomů a revmatoidní artritidy.

Řada menších studií ukázala, že většinu (cca 80 %) pacientů s relabující nebo refrakterní ANCA-asociovanou vaskulitidou lze úspěšně (i opakovně) léčit navozením deplece B lymfocytů rituximabem (Keogh et al., 2005; Eriksson et al., 2005; Smith et al., 2006). Rituximab lze podávat ve dvou základních režimech, v tzv. lymfomovém režimu ($4 \times 375 \text{ mg/m}^2$ v týdenních intervalech) nebo v tzv. režimu revmatoidní artritidy ($2 \times 1 \text{ g}$ v intervalu 14 dní).

Komentovaná studie představuje retrospektivní analýzu léčby rituximabem ve čtyřech velkých britských centrech (Cambridge, Birmingham, Great Ormond Hospital a Hammersmith Hospital v Londýně). Hodnocení většího souboru (65 nemocných) umožnilo posoudit vliv různých dávkovacích režimů, pokračující (navazující, udržovací) imunosupresivní léčby, úrovně a délky deplece B lymfocytů a titru ANCA protilátek na účinnost a bezpečnost léčby.

Ze 65 pacientů mělo 85 % prokázanou pozitivitu ANCA někdy v průběhu svého onemocnění. Pozitivita ANCA nebyla podmínkou pro podání rituximabu. Rituximab byl podán pacientům s refrakterní ANCA-asociovanou vaskulitidou (pacienti, kteří nevyvinuli kompletní remisi nebo relabovali na standardní imunosupresivní léčbě – Hellmich et al., 2007) nebo pacientům, u nichž byla standardní imunosupresivní léčba kontraindikována.

Kompletní remise byla definována jako absence příznaků nemoci se současnou redukcí dávek kortikosteroidů. Parciální remise byla definována jako alespoň 50% pokles aktivity (měřeno dle Disease Extent Index – DEI, dle autorů snadnější interpretace retrospektivních dat než při použití obvyklejšího birminghamského skóre aktivity – BVAS). Relaps byl definován jako znovuoživení příznaků vaskulitidy, které si vynutilo větší akcentaci terapie než jen přechodné zvýšení dávky kortikosteroidů. Za závažné nežádoucí účinky byly považovány ty situace, které vyústily v hospitalizaci, nutnost intravenózní léčby, ohrožení života nebo smrt. Deplece B lymfocytů byla definována jako pokles jejich absolutního počtu pod $0,02 \times 10^9/\text{l}$ a replece B lymfocytů byla definována jako opětovný vzestup nad tuto hodnotu.

Průměrný věk pacientů byl 47 let, 52 % z nich byli muži, 71 % mělo Wegenerovu granulomatózu. Střední doba trvání onemocnění před zahájením léčby rituximabem byla 72 měsíců a v době jejího zahájení bylo onemocnění aktivní ve dvou (medián, rozmezí 1–6) orgánech. Z postižených orgánů dominovala oblast ORL a plíce, dále se objevovaly systémové projevy, bolesti kloubů a kožní a oční změny. Akutní postižení ledvin bylo přítomno jen u méně než 10 % pacientů, což je u relabujících/refrakterních pacientů obvyklé (renální relapsy jsou poměrně vzácné). Většina (92 %) pacientů byla v době prvního podání rituximabu na trvalé imunosupresivní léčbě.

Rituximab byl u 26 pacientů podán v tzv. lymfomovém protokolu ($4 \times 375 \text{ mg/m}^2$ v týdenních intervalech), u 32 pacientů v režimu obvyklém u revmatoidní artritidy ($2 \times 1 \text{ g}$ s intervalem 14 dní mezi oběma dávkami), u zbývajících sedmi pacientů byl použit nestandardní protokol podání rituximabu. Celkem 28 pacientů obdrželo současně s rituximabem jednorázově puls cyklofosfamidu, 17 pacientů obdrželo současně vysoké dávky

kortikosteroidů, 22 pacientů nedostalo k rituximabu žádnou další přídatnou léčbu. Střední doba sledování po podání první dávky rituximabu byla 20 měsíců (minimální doba sledování byla šest měsíců). Celkem 38 pacientů obdrželo druhý cyklus rituximabu, 27 při relapsu, šest preemptivně, ostatní pro parciální remisi nebo přetrvávající aktivitu onemocnění po podání první dávky.

Efektivní deplece B lymfocytů byla navozena u všech 65 pacientů. K repleci B lymfocytů došlo u 44 % pacientů po střední době 11 měsíců po podání prvního cyklu rituximabu.

V době podání rituximabu mělo 85 % pacientů relaps nebo zhoršení onemocnění, zbylých 15 % pacientů mělo dlouhodobě (alespoň tři měsíce) přetrvávající aktivitu onemocnění. Kompletní remise onemocnění byla navozena u 49 pacientů (75 %), parciální remise u dalších 15 (23 %) pacientů a léčba nebyla účinná pouze u jednoho pacienta (2 %) s retroorbitálním granulomem. Střední doba do dosažení remise byla dva měsíce (rozmezí 1–5 měsíců). Dávka prednisolonu byla během šesti měsíců po podání rituximabu snížena z 12,5 mg na 9 mg denně. Imunosupresivní léčba byla vysazena u 37 ze 60 pacientů (62 %).

Celkem 28 ze 49 pacientů, kteří dosáhli kompletní remise (57 %) relabovalo za střední dobu 11,5 měsíců. Znovuobjevení B lymfocytů předcházelo relapsu u 14 z 27 pacientů (52 %), u 48 % pacientů se tedy relaps onemocnění vyvinul před replecí B lymfocytů. Ačkoli titr ANCA po léčbě poklesl, relapsy nebyly asociovány ani s pozitivitou ANCA, ani se vzestupem jejich titru, ani s typem ANCA. Ani typ vstupního režimu podání rituximabu ani ukončení podávání imunosupresivní léčby (vysazena u 37 ze 60 pacientů, tj. 62 %) neměly vliv na dobu do relapsu onemocnění.

Celkem 38 pacientů dostalo alespoň dva cykly rituximabu a kompletní remise byla navozena nebo udržena u 32 z nich (84 %). V jednom z center byl u 15 pacientů podáván rituximab preemptivně v dávce 1 g každých šest měsíců; žádný z těchto pacientů nevyvinul relaps onemocnění.

Po léčbě rituximabem došlo k poklesu hladin IgM, hodnoty IgG zůstaly stabilní. Během léčby bylo zaznamenáno 46 závažných nežádoucích příhod, mezi nimi i dvě epizody pozdní krátkodobé neutropenie. Dva z 65 pacientů zemřeli, jeden v remisi (příčina smrti nebyla zjištěna), druhý (sedmileté dítě) s rozsáhlou plicní fibrózou před podáním rituximabu zřejmě v důsledku závažnosti onemocnění.

Rituximab tedy účinně navodil remisi u pacientů s refrakterní ANCA-asociovanou vaskulitidou bez rozdílu mezi dvěma hlavními léčebnými režimy. Udržovací imunosuprese neměla vliv na riziko relapsů. Opakovaná léčba byla u relabujících pacientů opět účinná a bezpečná. Ani replece B lymfocytů, ani titry ANCA nebyly spolehlivými prediktory rizika vzniku relapsů.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Podání rituximabu bylo u této dosud největší kohorty pacientů s refrakterní/relabující ANCA-asociovanou vaskulitidou velmi účinné. Kompletní remise byla navozena po jednom cyklu u 75 % pacientů, prakticky všichni pacienti odpověděli alespoň parciální remisí. Relapsy se sice vyskytly u 58 % pacientů, ale opakované preemptivní (protokolární) podávání rituximabu v šestiměsíčních intervalech navodilo trvalou remisi onemocnění. Někteří z pacientů dostali vstupně i vyšší dávky kortikosteroidů a krátkodobou léčbu cyklofosfamidem, tento postup je zřejmě na místě k urychlení vývoje remise u pacientů s vysokou aktivitou onemocnění a postižením orgánů (zejména plic), je-

jichž poškození ohrožuje pacienta na životě. U pacientů s méně závažnými relapsy a přetrvávající aktivitou onemocnění však zřejmě ani puls cyklofosfamidu ani puls methylprednisolonu nutné nejsou.

Autoři sami připouštějí, že základní nevýhodou retrospektivních hodnocení může být nadhodnocení pozitivních výsledků. Toto riziko bylo v předkládané studii minimalizováno tím, že do hodnocení byli zařazeni všichni pacienti léčení v participujících institucích rituximabem. Rituximab byl při retrospektivním hodnocení účinnější než jiné léky použité u podobných pacientů. Např. mykofenolát mofetil snížil aktivitu onemocnění u 86 % pacientů s refrakterní vaskulitidou, ale kompletní remise byla navozena jen výjimečně (Koukoulaki et al., 2005). Vysoké dávky intravenózních imunoglobulinů snížily aktivitu onemocnění až u 82 % pacientů, ale účinek trval pouze tři měsíce (Jayne et al., 2000). Alemtuzumab (monoklonální protilátka proti CD52) snížil aktivitu onemocnění u 85 % pacientů, ale u 72 % pacientů se v průměru po devíti měsících vyvinul relaps (Walsh et al., 2008). Komentovaná studie také nepotvrdila obavy, že rituximab není účinný u granulomatózních projevů ANCA-asociované vaskulitidy (plicní či retroorbitální granulomy), jak naznačovaly některé studie (Aries et al., 2005). V komentované studii odpověděli všichni pacienti s tímto typem onemocnění, s výjimkou jediného pacienta s retrobulbárním granulomem, který neodpověděl ani na předchozí léčbu cyklofosfamidem, mykofenolátem a azathioprinem.

Zásadní praktický význam mají ale dvě nová pozorování. Vysazení udržovací imunosuprese s ponecháním jen nízké dávky kortikosteroidů nezvýšilo riziko relapsů. Ty nebylo možno predikovat a objevovaly se i u pacientů s trvajícím deplecí B lymfocytů, ale bylo možno je zcela eliminovat a udržet dlouhodobou remisi bez relapsů opakovaným (protokolárním) podáváním rituximabu v dávce 1 g každých šest měsíců.

Výskyt relapsů u pacientů s velmi nízkým počtem B lymfocytů v periferní krvi lze vysvětlit buď tím, že i tyto nízké (nenulové) počty mohou být dostačující pro navození relapsu, nebo tím, že deplece B lymfocytů v periferní krvi neodráží dostatečně přesně depleci B lymfocytů v tkáních (Vos et al., 2007). Replece B lymfocytů v tkáních zřejmě předchází repleci B lymfocytů v periferní krvi (Ferraro et al., 2005). Důležitou roli může hrát také chování subpopulací B lymfocytů, např. paměťových buněk (Anolik et al., 2007).

Tolerance rituximabu byla velmi dobrá s velmi nízkým rizikem infekčních komplikací, ve shodě s podobným pozorováním u maligních lymfomů (Rafailidis et al., 2007); je však nutno myslet na riziko pozdní neutropenie (Tesař et al., 2008), která je zřejmě způsobena poruchou maturace promyelocytů, jejíž mechanismus je nejasný. Zdá se, že bezpečná je i opakovaná léčba rituximabem, pokles IgM (který je produkován plazmatickými buňkami s krátkým biologickým poločasem) nebyl provázen poklesem IgG (které jsou produkovány dlouho žijícími plazmatickými buňkami v kostní dřeni, jejichž populace není rituximabem ovlivněna). Je však nutno zdůraznit, že opakované léčení pacienti byli většinou v remisi, v dobrém celkovém stavu a bez další imunosuprese, tedy s relativně nízkým rizikem infekčních komplikací.

Rituximab (a event. další terapie zaměřená na B lymfocyty – Dorner et al., 2008) tak představuje velmi nadějnou léčbu zejména refrakterních/relabujících forem ANCA-asociované vaskulitidy. Účinnost rituximabu u nově diagnostikované ANCA-asociované renální vaskulitidy potvrdily i dosud nepublikované randomizované kontrolované studie (RITUXVAS a RAVE). Můžeme

tedy doufat, že tato léčba bude v brzké době dostupná i pro ně, které naše pacienty.

Literatura

- Aries PM, Hellmich B, Voswinkel J, et al. Lack of efficacy of rituximab in Wegeners granulomatosis with refractory granulomatous manifestations. *Ann Rheum Dis* 2005;65:853–858.
- Dorner T, Burmester GR. New approaches of B-cell-directed therapy: beyond rituximab. *Curr Opin Rheumatol* 2008;20:263–268.
- Eriksson P. Nine patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-positive vasculitis successfully treated with rituximab. *J Intern Med* 2005;257:540–548.
- Ferraro AJ, Smith SW, Neil D, et al. Relapsed Wegeners granulomatosis after rituximab therapy – B cells are present in new pathological lesions despite persistent „depletion” of peripheral blood. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:3030–3032.
- Hellmich B, Flossmann O, Gross WL, et al. EULAR recommendations for conducting clinical studies and/or clinical trials in systemic vasculitis: focus on anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:605–617.
- Jayne DR, Chapel H, Adu D, et al. Intravenous immunoglobulin for ANCA-associated systemic vasculitis with persistent disease activity. *Quart J Med* 2000;93:433–439.
- Keogh KA, Ytterberg SR, Fervenza FC, et al. Rituximab for refractory Wegeners granulomatosis: report of a prospective, open-label pilot trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:180–187.
- Koukoulaki M, Jayne DR. Mycophenolate mofetil in antineutrophil cytoplasm antibodies-associated systemic vasculitis. *Nephron Clin Pract* 2005;102:c100–c107.
- Smith KG, Jones RB, Burns SM, et al. Long-term comparison of rituximab treatment for refractory systemic lupus erythematosus and vasculitis: remission, relapse, and re-treatment. *Arthritis Rheum* 2006;54:2970–2982.
- Tesfa D, Gelius T, Sander B, et al. Late-onset neutropenia associated with rituximab therapy: evidence for a maturation arrest at the (pro)myelocyte stage of granulopoiesis. *Med Oncol* 2008;25:374–379.
- Vos K, Thurlings RM, Wijnbrandts CA, et al. Early effects of rituximab on the synovial cell infiltrate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;56:3909–3918.
- Walsh M, Chaudry AN, Jayne DR. Long-term followup of relapsing/refractory ANCA-associated vasculitis treated with the lymphocyte depleting antibody alemtuzumab (CAMPATH-1H). *Ann Rheum Dis* 2008;48:455–459.

Rhabdomyolýza a akutní poškození ledvin

Bosch X, Poch E, Grau JM. Rhabdomyolysis and acute kidney injury. *N Engl J Med* 2009;361:62–72.

Rhabdomyolýza a s ní související myoglobinurie patří mezi významné příčiny akutního poškození ledvin (acute kidney injury, AKI) (Kroužek et al., 2003). Přesto existuje velmi málo kvalitních klinických studií, které by umožnily formulovat závazné doporučení pro léčebné a preventivní postupy. Řada farmakologických postupů doporučených v literatuře (např. podání manitolu, bikarbonátu) nemá oporu v medicíně založené na přesvědčivých důkazech. Přehledový článek, publikovaný ve vysoce prestižním medicínském periodiku, přináší aktualizovaný pohled na uvedenou problematiku. Uvádím stručný výběr zaměřený především na AKI při rhabdomyolýze.

Epidemiologie: Rhabdomyolýza se podílí na příčinách AKI v 7–10 %. Skutečná incidence AKI u rhabdomyolýzy je vzhledem k nejednotnému a širokému spektru definic obtížně stanovitelná, ale pohybuje se mezi 13–50 %. Ze stejných důvodů jsou rozmanité i údaje o mortalitě (7–80 %). Případný rozvoj AKI však mortalitu výrazně zvyšuje (59 % u pacientů s doprovodným AKI oproti 22 % bez AKI u nemocných vyžadujících léčbu na JIP). U většiny přeživších pacientů je však vysoká naděje na zotavení renálních funkcí.

Patogeneze AKI při rhabdomyolýze: Přesný mechanismus není znám, informace vycházejí především z experimentálních studií. Předpokládá se uplatnění tří hlavních mechanismů: a) intrarenální vazokonstrikce, b) přímé toxické a ischemické poškození tubulů, c) tubulární obstrukce. Renální vazokonstrikce je obvykle důsledkem kombinace průvodní hypovolémie a převahy vazokonstrikčně působících látek (např. endotelin, tromboxan A,

izoprostany). Toxicita myoglobinu a jeho precipitace se zvyšuje s narůstající kyselostí moči. Za klíčové mediátory přímého tubulárního poškození jsou považovány reaktivní formy kyslíku a dusíku.

Renální manifestace rhabdomyolýzy: Neexistuje přesně definovaný práh sérové koncentrace kreatinkinázy (CK) či myoglobinu, jehož dosažení či převýšení by předpovídalo spolehlivě rozvoj AKI. Riziko AKI je obvykle nízké, pokud hodnoty CK jsou nižší než 15 000–20 000 IU/l (250–330 μ kat/l). I relativně nízké hodnoty (např. 80 μ kat/l) však mohou přispívat k AKI, pokud se uplatňují ještě další faktory (sepsa, dehydratace, acidóza). Sérový myoglobin dosahuje vrcholových hodnot dříve než CK a má rychlý a nepredikovatelný metabolismus (nejen v ledvinách, ale i v játrech a slezině). Z těchto důvodů má nízkou senzitivitu pro diagnózu rhabdomyolýzy. Typickým nálezem jsou pigmentované granulární válce v moči a červenohnědá barva močového supernatantu. Charakteristickým rysem závažného AKI při rhabdomyolýze je velmi rychlý vzestup sérové koncentrace kreatininu, rozvoj oligurie a v úvodu nízká frakční exkrece sodíku (< 1 %), odrážející zřejmě preglomerulární vazokonstrikci a tubulární obstrukci. Závažné formy AKI jsou při rhabdomyolýze provázeny významnými poruchami vodní a elektrolytové rovnováhy, které mohou samotnému rozvoji AKI předcházet. Obvyklým projevem je těžká hypovolémie (přesun vody do poškozených svalů) a z důvodů uvolnění nitrobuňčného obsahu poškozených myocytů hyperkalémie (může být velmi rychle stoupající), hyperfosfatémie, hyperurikémie, hypermagnezémie a acidóza s vysokou aniontovou mezerou (anion gap). Hypokalcémie, která se vyvíjí v úvodní fázi především jako následek depozice vápníku v poškozených svaích, může být následována rizikem hyperkalcémie v období zotavení z AKI. Příčinou je mobilizace vápníku z depozit ve svaích.

Léčba a prevence: Hlavní léčebné opatření spočívá v časně a agresivní náhradě cirkulujícího objemu (cca 10 l tekutin/den v závislosti na závažnosti onemocnění). Kontroverzním tématem zůstává volba tekutiny. Navzdory teoretickým předpokladům a závěrům experimentálních studií nebyl dosud spolehlivě prokázán klinický prospěch z tekutinové resuscitace doplněné alkalizujícím bikarbonátem. Přesto autoři článku doporučují kombinaci fyziologického roztoku s bikarbonátem, zejména v případě současné metabolické acidózy. Doporučení vysvětlují skutečností, že samotná resuscitace fyziologickým roztokem vede k hyperchloremické acidóze, která může potencovat toxické působení myoglobinu. Autoři navrhuji alkalizaci ukončit, pokud nedojde k vzestupu pH moči po 4–6 h léčby nebo pokud se vyvine symptomatická hypokalcémie. Podobně kontroverzní jsou závěry studií kombinujících volumexpanzi s manitolem. Přesto, že experimentální studie prokazují účinnost tohoto postupu, neexistuje žádná randomizovaná, kontrolovaná studie, která by tento postup opravňovala. Naopak, vysoké dávky manitolu (> 200 g/den nebo kumulativní dávka > 800 g) jsou spojeny s rizikem rozvoje AKI (tzv. osmotická nefróza). Přesto, jak autoři uvádějí, mnoho expertů doporučuje manitol k prevenci a léčbě AKI u rhabdomyolýzy a svalového kompartment syndromu. V případě, že je manitol podáván, jeho aplikace by měla být ukončena, pokud není dosaženo dostatečné diurézy nebo osmolární gap (rozdíl mezi měřenou a vypočtenou osmolalitou) přesáhne 55 mOsm/kg. Kličková diuretika nejsou, podobně jako v jiných případech AKI, indikována (viz Matějovič, Postgrad Nefrol 2009;7:10). Součástí léčby je korekce minerálových poruch, především hyperkalémie. Náhrada funkce ledvin je indikována při refrakterní hyperkalémii, acidóze nebo tekutinovém přetížení.

Použití konvenční intermitentní hemodialýzy se tedy řídí renálními indikacemi, hemodialýza neodstraňuje myoglobin. Dokud nebude prokázána účinnost preventivního mimotělního odstranění myoglobinu příslušnými klinickými randomizovanými studiemi, nelze jiné, byť slibné formy náhrady funkce ledvin (např. kontinuální hemofiltrace, vysokoobjemová či super high-flux hemofiltrace), doporučit.

■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.

Rhabdomyolýza je závažnou komplikací základního onemocnění či inzultu. Tím však nemusí být jen trauma, ale i prudký infekt, cévní uzávěr, intoxikace či některá léčiva. Rhabdomyolýza nemusí být provázena nápadnými klinickými projevy a v nerozpoznaných případech může uniknout jako příčina AKI. Autoři článku preferují k diagnostice a sledování vývoje rhabdomyolýzy CK nad myoglobinem. Protože je to právě myoglobin, který je hlavním renálním „toxinem“ u rhabdomyolýzy, a vzhledem ke skutečnosti, že jeho eliminační kinetika je rychlejší než u CK, považují ho jiní autoři naopak za vhodnější ukazatel, podle něhož by měla být vedena léčba (Lappalainen et al., 2002). V léčbě agresivní tekutinovou resuscitací je nutné upozornit na riziko potenciace hyperkalémie v případě, že používáme jiné krystaloidní roztoky než roztok fyziologický. Cílem je dosáhnout hodinové diurézy 200–300 ml. Tento cíl se doporučuje udržovat do vymizení myoglobinurie, což obvykle vyžaduje několik dní. V případě potřeby náhrady funkce ledvin může být u hemodynamicky nestabilních pacientů či u rekurentní hyperkalémie vhodnější kontinuální hemofiltrace než intermitentní dialýza.

Literatura

Huerta-Alarín AL, Varon J, Marik PE. Bench-to-bedside review: Rhabdomyolysis – an overview for clinicians. Crit Care 2005;9:158–169.

Kroužek A, Matějovič M, Rokyta R, Jr, Novák I. Rhabdomyolýza – mechanismy vzniku, příčiny, důsledky a léčba. Vnitř Lék 2003;49:668–672.

Lappalainen H, Tiula E, Uotila L, Mänttari M. Elimination kinetics of myoglobin and creatine kinase in rhabdomyolysis: implications for follow-up. Crit Care Med 2002;30:2212–2215.

Je čas začít lépe sledovat nemocné po prodělaném akutním selhání ledvin?

Triverio PA, Martin PY, Romand J, Pugin J, Perneger T, Saudan P. Long-term prognosis after acute kidney injury requiring renal replacement therapy. Nephrol Dial Transplant 2009;24:2186–2189.

Akutní poškození ledvin postihuje cca 30 % nemocných přijatých na jednotky intenzivní péče (JIP) a vyskytuje se většinou v kontextu syndromu multiorgánové dysfunkce (MODS). Mortality takových pacientů je vysoká, nicméně se ji podařilo díky pokrokům v intenzivní medicíně poněkud snížit (Waikar et al., 2006). Na druhou stranu ale počet nemocných s akutním poškozením ledvin narůstá a my neznáme dobře jejich osud, pokud přežijí a opustí jednotku intenzivní péče.

Komentovaná studie zkoumala osud skupiny nemocných, kteří přežili epizodu akutního selhání ledvin (acute renal failure, ARF) vyžadující napojení na kontinuální náhradu funkce ledvin (continuous renal replacement therapy, CRRT). Ke sledování autoři využili kohortu pacientů z již dříve publikované studie, která se zabývala srovnáním vlivu hemofiltrace a hemodiafiltrace na přežití nemocných s ARF (Saudan et al., 2006). Do analýzy zařadili nemocné, kteří od napojení na CRRT na JIP přežili minimálně 90 dní. U těchto pacientů bylo hodnoceno tříleté přeží-

tí a potřeba náhrady funkce ledvin chronickou dialýzou. Za normální funkci ledvin před epizodou ARF byla považována hodnota glomerulární filtrace ≥ 60 ml/min/1,73 m², za preexistující chronickou chorobou ledvin byla považován glomerulární filtrace < 60 ml/min/1,73 m². Hodnota glomerulární filtrace byla stanovena výpočtem MDRD a za validní pro tento výpočet byly považovány sérové koncentrace kreatininu získané od pacienta maximálně jeden měsíc před rozvojem ARF. Pokud tato hodnota nebyla k dispozici, ale pacient měl během propuštění glomerulární filtraci ≥ 60 ml/min/1,73 m², byl také zařazen do skupiny s normální funkcí ledvin před ARF. Jestliže při propuštění nedošlo u pacientů k návratu k původní glomerulární filtraci, byl stav hodnocen jako nekompletní zotavení. Pokud byla původně normální glomerulární filtrace při dimisi zhoršena pod 60 ml/min/1,73 m², byl stav hodnocen jako chronická renální choroba vzniklá *de novo*. Pokud bylo nutné i po dimisi pokračovat v náhradě funkce ledvin, byl stav označen jako onemocnění ledvin terminálního stadia (end stage kidney disease).

Bylo hodnoceno 89 nemocných, z nichž bylo po třech letech naživu 60 (67 %). Ve skupině zemřelých byli nemocní významně vyššího věku (68 vs. 58 let), stejně tak bylo signifikantně vyšší zastoupení pacientů s preexistující chronickou chorobou ledvin před ARF (55 % vs. 27 %). Tříleté přežití bylo 50% ve skupině s preexistující chorobou ledvin, 71 % ve skupině s chorobou vzniklou *de novo* a 82 % ve skupině bez onemocnění ledvin (statisticky signifikantní rozdíly). Ke kompletnímu zotavení funkce ledvin (± 10 % původní glomerulární filtrace) došlo u 32 z 89 nemocných (36 %), u 53 (60 %) došlo pouze k částečnému zotavení a čtyři nemocní (4 %) byli nadále závislí na náhradě funkce ledvin v době dimise. Funkce ledvin u pacientů, u nichž došlo ke kompletnímu zotavení, byla během dalšího tříletého sledování stabilní. U 25 (28 %) pacientů ze sledované kohorty se vyvinulo *chronické onemocnění ledvin de novo*. Z nich jeden dospěl do potřeby chronické náhrady funkce ledvin dialýzou, u 13 (46 %) došlo ve sledovaném období k dalšímu snížení glomerulární filtrace, u šesti (24 %) porucha funkce ledvin přetrvávala na stejné úrovni a u pěti (20 %) pacientů došlo ke zlepšení glomerulární filtrace. Celkem 32 pacientů mělo *chronické onemocnění ledvin ještě před epizodou ARF*. Z nich v průběhu tříletého sledování osm (25 %) dospělo do terminálního selhání ledvin, u deseti (31 %) došlo k dalšímu snížení glomerulární filtrace, u čtyř (12 %) ke zlepšení glomerulární filtrace a u zbylých deseti pacientů zůstala porucha funkce ledvin bez vývoje.

Z těchto výsledků autoři vyvozují, že po epizodě akutního selhání ledvin vyžadujícího náhradu funkce ledvin kontinuální metodou je u pacientů s preexistujícím chronickým postižením ledvin obvykle pozorována rychlá progresse do konečného stadia ledvinové nedostatečnosti.

■ KOMENTÁŘ

MUDr. Aleš Kroužek, Ph.D.,

doc. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.

Akutní selhání ledvin v rámci syndromu multiorgánové dysfunkce při kritickém onemocnění jsme dlouho považovali za stav, který má v naprosté většině případů plnou reverzibilitu a který se nepromítne do dlouhodobého osudu našich pacientů, pokud přežijí úvodní inzult. Komentovaná studie (a není jediná) však ukazuje, že přetrvávající a potenciálně progredující postižení ledvin není po takovém ARF zdaleka vzácné. Ačkoli se mezi jednotlivými studiemi procento takto postižených pacientů liší (Hsu, 2007; Macedo et al., 2008), jedna věc je zřejmá – zdaleka

ne u všech dojde k návratu funkce ledvin k původní glomerulární filtraci a není výjimkou, že postižení jsou i nemocní, kteří měli před ARF funkci ledvin zcela normální. Přesnou příčinu, která k tomu vede, neznáme, ale můžeme předpokládat, že během kritického onemocnění dojde k zániku určité masy glomerulů (nejedná se tedy jen o funkční postižení či postižení tubulů akutní tubulární nekrózou). Je dobře známo, že pokud je počet takto ztracených glomerulů dostatečný, dochází v těch zbylých k hyperfiltraci, což po určité době vede k jejich zániku. Jiným plausibilním mechanismem je ztráta peritubulární mikrovaskulatury navozená akutním inzultem. Následná chronická hypoxie ledvinné tkáně je potentním induktorem tkáňové inflamace a nezvratné fibrogeny (Basile, 2008). Konečným důsledkem je postupující snižování funkce ledvin a celý proces může vyústit do konečného stadia ledvinné nedostatečnosti. Jedním z rizikových faktorů tohoto vývoje je stárnucí populace nemocných, kteří se dostávají v těžkém stavu na JIP. Souvislost je možné spatřovat ve skutečnosti, že funkční stav jejich ledvin před ARF je již primárně alterován – jednak komorbiditami (hypertenze, ateroskleróza, diabetes mellitus atd.), jednak fyziologickými změnami, které vyplývají z věku (i při absenci specifické choroby ledvin dochází s věkem ke snižování počtu nefronů a ledvinné funkce). Tyto nemocné je pak třeba z pohledu výše diskutovaných skutečností považovat za zvýšeně rizikové ve smyslu vývoje klinicky relevantního poškození ledvin po ARF (Schmitt et al., 2008; Teplan, 2009).

Jaký význam mají uvedené skutečnosti pro klinickou praxi? Především je zřejmé, že akutní selhání ledvin je dosud podhodnocenou příčinou chronického onemocnění ledvin. V praxi je obvyklé, že u pacientů, kteří prošli těžkým stavem s ARF a dále se dobře zotavují, nás přetrvávající hodnota mírně elevovaného kreatininu příliš neznepokojuje. Pacient je pak obvykle propuštěn domů, aniž by byla indikována kontrola funkce ledvin a jejího vývoje. Ve světle výše uvedených skutečností ale právě takový nemocný má zvýšené riziko progredujícího chronického onemocnění ledvin. Od pacientů s ledvinnou nedostatečností z jiných příčin víme, že o dalším osudu funkce ledvin rozhoduje právě kvalitní nefrologická péče. Navíc je známo, že pokud se nemocný dostane do dialyzačního programu tzv. „z ulice“, tedy až ve stavu terminálního selhání ledvin, které nebylo do té doby známo, je jeho osud výrazně méně příznivý. Není důvod se domnívat, že by tyto skutečnosti neplatily právě pro nemocné s chronickou ledvinnou nedostatečností, která vznikla na podkladě ARF.

Vzhledem k tomu, že pacienta po ARF tedy musíme zařadit do populace nemocných s vysokým rizikem rozvoje chronického onemocnění ledvin, měli bychom zvážit následující opatření:

- 1) Před propuštěním z nemocnice bychom měli funkci ledvin nemocného zkontrolovat. Vzhledem k tomu, že ani normální hodnota kreatininu nevyloučí ledvinnou dysfunkci, je vhodné provést stanovení glomerulární filtrace (může zároveň posloužit jako měřítko k posouzení vývoje poruchy funkce ledvin do budoucna).
- 2) Pokud bude glomerulární filtrace normální, není zřejmě nutné k další kontrole funkce ledvin pacienta indikovat.
- 3) Pokud je však přítomna porucha glomerulární filtrace, měl by být nemocný odeslán k nefrologovi, který rozhodne o dalším sledování a intervencích. V tomto směru je třeba apelovat jednak na intenzivisty, jednak na lékaře oddělení, kam jsou pacienti z jednotek intenzivní péče překládáni, aby neopomenuli tato opatření provést.

Literatura

- Basile DP. Challenges of targeting vascular stability in acute kidney injury. *Kidney Int* 2008;74:257–258.
- Hsu CY. Linking the population epidemiology of acute renal failure, chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2007;16:221–226.
- Macedo E, Bouchard J, Mehta RL. Renal recovery following acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care* 2008;14:660–665.
- Saudan P, Niederberger M, De Seigneux S, et al. Adding a dialysis dose to continuous hemofiltration increases survival in patients with acute renal failure. *Kidney Int* 2006;70:1312–1317.
- Schmitt R, Coca S, Kanbay M, et al. Recovery of kidney function after acute kidney injury in the elderly: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2008;52:262–271.
- Teplan V. Akutní poškození ledvin zvyšuje u seniorů riziko chronického selhání ledvin. *Postgrad Nefrol* 2009;6:12–13.
- Waikar SS, Curhan GC, Wald R, et al. Declining mortality in patients with acute renal failure, 1988 to 2002. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:1143–1150.

Rizika antikoagulační a antiagregační léčby u hemodialyzovaných pacientů

Chan KE, Lazarus JM, Thadhani R, Hakim RM. Anticoagulant and antiplatelet usage associates with mortality among hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:872–881.

Cílem studie je analyzovat vztah mezi preskripcí antikoagulačních a antiagregačních léčiv a mortality dialyzovaných pacientů. K analýze byla využita rozsáhlá prospektivně sestavená databáze, která spolehlivým způsobem obsahuje informace o preskripci těchto látek (warfarin, kyselina acetylsalicylová, clopidogrel).

Celkem bylo zařazeno 41 423 incidentních pacientů (tj. nově vstupujících do dialyzačního programu) ze středisek sítě Fresenius Medical Care v USA, u kterých byla analyzována uvedená medicína v období 90 dní po zahájení dialyzačního léčení.

Ke statistickému zpracování byla užita Kaplanova-Meierova analýza – základní a se zahrnutím dalších proměnných, které by mohly se vztahem mezi medikací a mortalitou interferovat, např. typ cévního přístupu, předchozí infarkt myokardu či jiné přidružené nemoci, ale i vliv praxe daného dialyzačního střediska apod. Kromě toho byly doplněny i některé další statistické metody (např. stratifikace na podskupiny souboru či tzv. propensity skóre, které je založeno na seřídění určitých proměnných do většího celku – skóre). Protože tyto robustní statistické metody nevedly ke změně výsledků, znamená to, že potvrdily jejich platnost i jejich spolehlivost (viz dále).

Celkem 24 740 osob neužívalo žádný z uvedených přípravků, naopak 3 360 (přibližně 8 %) užívalo kombinaci dvou přípravků. Warfarin byl podáván 2 369 osobám, clopidogrel 1 624 a kyselina acetylsalicylová 9 332 osobám. Mezi těmito třemi podskupinami dle typu léčby nebyl rozdíl v preskripci či dávkování heparinu. Pacienti léčení warfarinem měli ve 21 % fibrilaci síní, v 0,2 % potvrzený trombofilní stav, v 8,5 % předchozí diagnostikovanou trombózu a v 1,5 % umělou chlopenní náhradu, tj. ve více než dvou třetinách nebyla indikace k podávání warfarinu zřetelně uvedena a pravděpodobně se jednalo o prevenci zániku cévního přístupu pro hemodialýzu (v této indikaci však klinické studie prospěch warfarinu nepotvrdily, naopak!).

V mnohorozměrové analýze (tj. po zohlednění všech proměnných, které by výsledek mohly ovlivnit) bylo užívání warfarinu spojeno s nárůstem rizika mortality o 27 % ($p < 0,001$), analogicky užívání clopidogrelu zvyšovalo riziko o 24 % a kyseliny acetylsalicylové o 6 % ($p = 0,02$); užívání více léků v kombinaci zvyšovalo

riziko úmrtí o 22 %. Warfarin, avšak nikoli kyselina acetylsalicylová, zvyšoval i riziko hospitalizací. Léčba heparinem výsledky neovlivnila. Léčba kyselinou acetylsalicylovou byla sice spojena s vyšším celkovým rizikem, avšak v některých jednotlivých podskupinách (pacienti s ischemickou chorobou srdeční či s cévní mozkovou příhodou) riziko snižovala. Výsledky analýzy v čase byly shodné s výsledky analýzy vstupních údajů o medikaci, tj. změny medikace v čase nepřinesly nová zjištění: pro warfarin bylo riziko o 31 % vyšší, pro clopidogrel o 24 % vyšší a pro kyselinu acetylsalicylovou o 4 % vyšší ve srovnání s pacienty, kteří uvedenou léčbu nedostávali.

Souhrnné vyjádření dat ukazuje, že antikoagulační a antiagregační léčba znamená navíc tři úmrtí vztaženo na 100 pacientů léčených po dobu jednoho roku (100 patient-years).

Autoři upozorňují na opatrnost při aplikaci závěrů, neboť jejich studie je observační (nikoli intervenční, tj. bez jakéhokoli zásahu do léčby, která byla řízena klinickým rozhodnutím ošetřujícího lékaře), a navíc se opírá o zpětná data. Nejsou analyzovány dávky léků a jejich adekvátnost (např. hodnota INR), pouze údaje o léčbě (léčba ano či ne). Na druhou stranu data o zvýšení rizika při užívání antiagregační a antikoagulační léčby zůstala konzistentní při použití robustních statistických metod, jak je uvedeno výše.

Autoři proto uzavírají, že přinejmenším do doby, než budou provedeny prospektivní a kontrolované studie přímo u hemodialyzovaných pacientů, je třeba přistupovat k indikaci a aplikaci antiagregačních a antikoagulačních léčiv velmi uvážlivě, vyvarovat se jejich necílené aplikace a i u indikované léčby postupovat velmi opatrně.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.

Současná interní medicína má dobré doklady, vycházející z prospektivních kontrolovaných randomizovaných studií, o prospěšnosti antikoagulačně a antiagregačně působících látek v léčbě a prevenci trombózy či embolie (Smith, 2006). A tak, protože pro hemodialyzované pacienty analogické studie realizovány nebyly, řadí se antikoagulační a antiagregační strategie k těm okruhům péče, kde jsou doporučení a postupy pro dialyzované pacienty převzaty z dat získaných sice validním postupem a odpovídajícím medicíně založeném na důkazech, avšak na jiné populaci (tj. u osob bez onemocnění ledvin).

Jak ukazují výsledky studie, tento postup není správný. Ostatně zmíněné diskrepantní trendy platí i pro jiné oblasti (léčba statiny; léčba antihypertenzivy). Při podrobnější rozvaze je zde však ještě další rozdíl: u statinů byl očekáván prospěch, který nebyl potvrzen, ale pacient nebyl léčbou přímo poškozen, u antikoagulace byl prospěch zcela zastíněn konkrétními doklady o nárůstu rizika (krvácení).

Podle zahraničních literárních zdrojů je kyselina acetylsalicylová podávána 30 % pacientů v dialyzačním léčení; u nás je odhadem toto zastoupení určitě vyšší. Užívání warfarinu je obecně sice nižší, avšak lze se setkat až s 25% zastoupením u hemodialyzovaných pacientů, a to přesto, že se nepotvrdil příznivý vliv na životnost cévních zkratů (Crowther et al., 2002) a bezpečná data nejsou ani pro indikaci při fibrilaci síní. Naopak, spíše se lze setkat s dílčími zprávami o rizicích a metaanalýza z roku 2007, zahrnující 28 studií, udává zdvojnásobené riziko krvácení pro hemodialyzované pacienty při antikoagulaci ve srovnání s běžnou populací (Elliott et al., 2007).

Data DOPPS ukazují, že podávání kyseliny acetylsalicylové nesnižuje kardiovaskulární mortalitu dialyzovaných pacientů

a že dokonce je trend obrácený, tj. k vyššímu mortalitnímu riziku (Ethier et al., 2007).

Práce má velký praktický význam – ukazuje, že neuvážená indikace antikoagulačních léků u dialyzovaných pacientů je častá (viz oprávněná indikace warfarinu pouze u jedné třetiny léčených; u dvou třetin pravděpodobně zaměřená na ochranu fistule, ačkoli však v této indikaci literární zprávy ukazují, že přínos nebyl prokázán), a před takto neodůvodněnou indikací svými výsledky i varuje.

Rizikovost antikoagulační terapie z hlediska „velkých“ krvácivých příhod dokládá i práce Holden (2008) – v souboru 255 osob (sledovaná doba 1 028 paciento-roků) byla incidence velkých krvácivých komplikací celkem 2,5 %, přitom u osob léčených warfarinem byla 3,1 %, kyselinou acetylsalicylovou 4,4 % a kombinací antikoagulace a antiagregace byla 6,3 %; relativní riziko krvácení bylo 3,6–6,2krát vyšší ve srovnání s pacienty bez tohoto typu léčby. Podstatné je, že léčba byla monitorována a krvácivé komplikace se objevily často i při normálních hodnotách INR: pouze jeden pacient užívající warfarin měl hodnotu v době krvácení nad horní mezí (INR 5,1), ostatní měli INR v rozmezí 1,3–2,6.

Pro naši rozšířenou praxi je důležité, že i kyselina acetylsalicylová (Anopyrin) je proti očekávání riziková. V každém případě je práce apelem na revizi přístupů denní praxe dialyzačních pracovišť ve smyslu uvážlivé a odůvodněné indikace a souběžně opakovaných častých kontrol účinnosti i bezpečnosti.

Poznámka: Pokud by se po přečtení komentáře a po prostudování původní práce čtenář přiklonil k názoru, že méně znamená více, je jeho postoj logickým vyústěním závěrů předkládané práce. Ve světle jiných, neméně závažných zjištění je však otázkou, zda by zvolil správný postoj (viz následující článek „Riziko cévní mozkové příhody při fibrilaci síní je pro dialyzované pacienty větší než pro běžnou populaci“ v tomto čísle Postgraduální nefrologie).

Literatura

- Crowther MA, Clase CM, Margetts PJ, et al. Low-intensity warfarin is ineffective for the prevention of PTFE graft failure in in patients on hemodialysis. A randomized controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2331–2337.
- Elliott MJ, Zimmerman D, Holden RM. Warfarin anticoagulation in hemodialysis patients: a systematic review of bleeding rates. *Am J Kidney Dis* 2007;50:433–440.
- Ethier J, Bragg-Gresham JL, Piera L, et al. Aspirin prescription and outcomes in hemodialysis patients: the Dialysis Outcomes Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2007;50:602–611.
- Holden RM, Harman GJ, Wang M, et al. Major bleeding in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:105–110.
- Kruger T, Westenfeld R, Ketteler M, et al. Vitamin K-deficiency in CKD patients: a modifiable risk factor for vascular calcification? *Kidney Int* 2009;76:18–22.
- Smith SC, Allen J, Blair SN, et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006-update. *Circulation* 2006; 113:2363–2372.

Riziko cévní mozkové příhody při fibrilaci síní je pro dialyzované pacienty větší než pro běžnou populaci

Vazquez E, Sanchez-Perales C, Garcia-Garcia F, Castellano P, Garcia-Cortes MJ, Liebana A, Lozeno C. Atrial fibrillation in incident dialysis patients. *Kidney Int* 2009;76:324–330.

Předchozí studie (kterých však nebylo mnoho) ukázaly, že fibrilace síní (FS) u hemodialyzovaných pacientů se vyskytuje v 11–27 % (údaj o prevalenci) a každoročně vzniká nově

u 3,1–4,1 dialyzovaných osob (údaj o incidenci). Podle dat USRDS je prevalence FS u hemodialyzovaných pacientů 13 %, u peritoneálně dialyzovaných 7 %; holterovské monitorování prokáže epizody fibrilace síní u 13–27 % dialyzovaných (Reinecke et al., 2009).

Tato arytmie je tedy u pacientů léčených pro selhání ledvin významně častější než v běžné populaci. Presentovaná studie se zabývá dosud chybějícími daty o výskytu FS již při zahájení dialyzačního léčení (tj. u pacientů nově vstupujících do dialyzačního léčení), dále faktory spojenými s rizikem vzniku FS v průběhu dialyzační léčby a analyzuje též vztah FS k cévní mozkové příhodě u hemodialyzovaných pacientů a vliv FS na riziko úmrtí.

Jde o pečlivě sestavenou prospektivní observační studii. Byli do ní zařazeni pacienti vstupující do dialyzačního léčení (hemodialýza i peritoneální dialýza) v období od listopadu 2003 do září 2007 (celkem 256 osob po vyřazení pacientů nevhodných pro sledování – např. změna střediska, předchozí transplantace, vyřazení pro zlepšení funkce ledvin). Jejich průměrný věk byl 65 let (43 % žen, 28,5 % diabetiků, albumin v séru při zahájení dialyzačního léčení v průměru 35,5 g/l – není uvedena metoda biochemické analýzy). Byli sledováni do května 2008.

Všichni pacienti podstoupili echokardiografické vyšetření během prvního měsíce dialýzy (ejekční frakce v průměru 65 %, průměr levé síně 41 mm). EKG záznam byl natáčen jedenkrát ročně a navíc při jakýchkoli suspektních symptomech či palpacně zachycených arytmiích.

Celkem 31 pacientů (12 %) mělo fibrilaci síní na jednom či více svých EKG záznamech; z nich 19 (7,4 %) mělo FS trvale. Převažovaly ženy (67 %) a výskyt FS byl dále spojen s vyšším věkem (76,7 let při vstupu do dialyzačního léčení), vyšším BMI, vyšším zastoupením hypertrofie levé komory a zejména větší levou síní (47,5 mm oproti 40,5 mm; uvedeny průměrné hodnoty vstupních vyšetření). Čtyři z pěti pacientů s FS měli kalcifikaci mitrálního prstence a dva ze tří pacientů, kteří utrpěli cévní mozkovou příhodu, měli fibrilaci síní. Nižší albumin byl spojen s rizikem vzniku FS. K rizikovým faktorům dále patřily i nižší hodnoty hemoglobinu v krvi.

Fibrilace síní významně ovlivnila mortalitu, a to nezávisle na věku, základní nefrologické diagnóze, předchozí cévní mozkové příhodě či koncentraci albuminu. Toto zvýšení rizika úmrtí bylo prokázáno jak již přítomnou fibrilací síní při zahájení dialyzačního léčení, tak i pro vznik této arytmie de novo. Riziko cévní mozkové příhody bylo u pacientů s fibrilací síní zvýšeno téměř desetkrát – výskyt byl 0,48 epizod/rok léčby pacienta bez FS oproti 4,75 epizodám/rok léčby pacienta u osob s fibrilací síní. Pro úplnost – podle Framinghamské studie je u běžné populace při fibrilaci síní riziko cévní mozkové příhody zvýšeno pětikrát (a tato arytmie je tedy, jak známo, v běžné populaci jasnou indikací k antikoagulaci).

Na podkladě uvedených dat o výskytu a zejména prognostické závažnosti fibrilace síní se autoři domnívají, že u dialyzovaných osob s FS je na místě stejná zajišťovací antikoagulační léčba jako u ostatních osob.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.

Nález fibrilace síní byl ve sledované kohortě častý. Autoři však v diskusi upozorňují, že se jednalo o pacienty nejen pokročilého věku, ale i s abnormální morfologií levé komory (např. jen tři ze 146 mužů měli hmotnost levé komory nižší než 120 g/m²;

analogicky byl extrémně vysoký výskyt hypertrofie levé komory i u žen), s kalcifikací mitrálního prstence u poloviny z nich. Je tedy otázkou, zda takto vysoký výskyt je reprezentativní pro dialyzovanou populaci jako celek.

Dalším limitem aplikace dat je vysoký výskyt známých arytmogenních faktorů neboli nemožnost odlišit případný podíl selhání ledvin a ani samotný vliv dialyzační léčby na vznik fibrilace síní.

Pravidelné dialyzační léčení (ať již hemodialýza či peritoneální dialýza) však jsou podle nálezů studie spojeny s vyšším rizikem vzniku fibrilace síní de novo, tj. u pacientů s iniciálně sinusovým rytmem. Incidence FS ve sledovaném souboru byla vyšší než v běžné populaci (stejněho věku), a obdobně referují i jiné studie (Genovesi et al., 2008). Z toho vyplývá, že náhrada funkce ledvin zvyšuje (nespecifikovaným mechanismem) riziko FS.

Velmi závažné je zjištění souvislosti cévní mozkové příhody a fibrilace síní. Vysoký výskyt cévní mozkové příhody byl zaznamenán i v anamnestických datech pacientů a autoři upozorňují na nutnost aktivního sledování srdeční frekvence a srdečního rytmu u těchto rizikových pacientů.

Další závažnou abnormalitou EKG záznamu kromě FS byly poruchy vedení vzruchu, jmenovitě blokáda levého Tawarova raménka (u 10 % pacientů při prvním vyšetření). I tento nález byl často sdružen s fibrilací síní a s následnou negativní prognózou.

Z vlastní zkušenosti dialyzační lékaři vědí, že abnormální EKG záznam u dialyzovaných pacientů je téměř pravidlem. Presentovaná práce jednak podává přesná čísla o výskytu fibrilace síní a nově vzniklých FS jako nejčastější poruchy rytmu, jednak přesvědčivě dokládá její nepříznivý klinický význam. Svými závěry patří k těm, které doporučují nejen pečlivé sledování pacientů, ale i zajišťovací antikoagulační terapii.

Pohled na určitý problém však má být nejen dostatečně podrobný a hluboký, ale i dostatečně široký. Na jednu stranu zde máme argument pro antikoagulační léčbu, avšak na druhou stranu nelze opominout práce, které dokládají protiargument, a sice vysokou rizikovitost této léčby pro dialyzované pacienty. Jaký postup zvolit? Jak toto dilema řešit?

Reinecke (2009) se ve svém přehledovém článku, jehož název začíná anglickým překladem slova „dilema“, věnuje právě vztahu dvou rizik – léčby antikoagulancii při fibrilaci síní a ponechání fibrilace síní bez léčby. Vyjmenovává faktory, které přímo či nepřímo zvyšují riziko krvácení, i faktory, které působí prokoagulačně, a navrhuje schéma (algoritmus) léčby. Mezi zvažované okolnosti jsou řazeny např. souběžné onemocnění jater, předchozí krvácení, aktivní malignity a závažnost onemocnění ledvin. Maximální iniciační dávka warfarinu nemá přesáhnout 5 mg a po prvních dvou dávkách (a v prvním měsíci třikrát týdně) má být stanovena hodnota INR (dále ve čtrnáctidenních intervalech). Cílová hodnota je uvedena mezi 2,0–3,0 (avšak v tomto není literatura jednotná).

Aby situace byla ještě komplikovanější, přibývají důkazy o negativní roli kumarinových preparátů (tj. inhibitorů vitamínu K, potřebného pro správnou biologii a funkci jednoho z ochranných faktorů proti kalcifikacím) v patogenezi cévních změn (Kruger, 2009).

Kardiovaskulární riziko zůstává pro dialyzované pacienty velmi vysoké. Dosud bylo věnováno překvapivě málo pozornosti arytmiím, resp. nejčastější z nich, kterou je fibrilace síní. Zmiňovaná práce dokládá, o jak závažné téma se jedná.

Literatura

Genovesi S, Vincenti A, Rossi E, et al. Atrial fibrillation and morbidity and mortality in a cohort of long-term hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2008; 51:255–262.

Kruger T, Floege J. Coumarin use in dialysis patients with atrial fibrillation – more harm than benefit? *Nephrol Dial Transplant* 2009; NDT Advance Access Publisher July 23, doi 10.1093/ndt/gfp368.

Reinecke H, Brand E, Mesters R, et al. Dilemmas in the management of atrial fibrillation in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:705–711.

Metabolické abnormality u dospělých se zvýšenou sérovou koncentrací cystatinu C

Muntner P, Vupputuri S, Coresh J, et al. Metabolic abnormalities are present in adults with elevated serum cystatin C. *Kidney Int* 2009;76:81–88.

Nemocní s chronickým onemocněním ledvin mají závažný výskyt metabolických abnormalit, které následně ovlivňují jejich morbiditu a mortalitu. Je známo, a řada studií to prokazuje, že v dospělé populaci nemocných s chronickým onemocněním ledvin (CKD) stadia III a IV se velmi často vyskytují metabolické abnormality, např. anémie, zvýšená koncentrace kyseliny močové a hyperhomocysteinémie. Tyto poruchy se mohou také významně podílet na zvýšeném riziku kardiovaskulárního postižení. Výskyt těchto metabolických abnormalit však může být i mnohem častější. Jednou z možností detekce je i stanovení sérové koncentrace cystatinu C jako predikčního faktoru časně fáze renálního onemocnění.

Cystatin C je nízkomolekulární protein, který je volně filtrován v glomerulu a kompletně reabsorbován a metabolizován v proximálním tubulu. Předpokládá se, že zvýšená sérová koncentrace cystatinu C při dosud neprůkazném poškození ledvin (např. při výpočtu GFR dle MDRD) může predikovat již časně stadium ledvinového onemocnění, a tedy i zvýšené riziko rozvoje jak progresu CKD, tak kardiovaskulární morbiditu a mortality.

Autoři studovali 6 722 jedinců vyšetřených v rámci Third National Health and Nutrition Examination Survey, kteří byli rozděleni do tří skupin:

1. skupina zahrnovala pacienty s normální hodnotou cystatinu C a GFR dle MDRD;
2. skupinu představovali probandi s normální hodnotou GFR dle MDRD, ale se zvýšenou sérovou koncentrací cystatinu;
3. skupinu tvořili nemocní ve stadiu CKD 3–4 se zvýšenou koncentrací cystatinu.

Prevalence závažných metabolických poruch spojených se zvýšenou koncentrací cystatinu C byla korigována s ohledem na věk, původ a pohlaví. Ze sledovaných parametrů byly stanoveny hodnoty hemoglobinu, kyseliny močové, homocysteinu, fosforu, fibrinogenu a C-reaktivního proteinu. Za hranici normální hodnoty dle MDRD byla považována $GFR \geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Průměrný věk v první skupině s normální sérovou koncentrací cystatinu C ($n = 4\,570$) činil 41,8 roků, 51,2 % bylo mužů a zastoupení bělošské nehispanšské populace 75,1 %. Zvýšená hodnota cystatinu C byla zjištěna u 1 200 nemocných v průměrném věku 64,9 roku, z čehož 81,1 % tvořilo bělošské nehispanšského obyvatelstvo. Poslední skupina 934 nemocných měla jak zvýšenou hodnotu cystatinu C, tak významně sníženou renální funkci (stadium 3–4 CKD). Průměrný věk zde činil 70 let a zastoupení bělošského nehispanšského obyvatelstva bylo 86,3 %. Největší zastoupení kuřáků bylo ve skupině 2 se zvýšenou koncentrací

cystatinu a činilo 42,4 %, ve srovnání s 28 % ve skupině 1 s normální hodnotou cystatinu. Nemocní ve skupině 2 měli též nejvyšší hodnotu BMI ($28,7 \text{ kg/m}^2$) ve srovnání se skupinou 1 ($BMI\ 26,4 \text{ kg/m}^2$), ale i skupinou 3 ($BMI\ 28,3 \text{ kg/m}^2$). Hodnoty krevního tlaku, jak systolického, tak diastolického, byly vyšší také ve skupině 2 ve srovnání se skupinou 1 (29,9 % vs. 21,0 %). Výskyt diabetu byl ve skupině 2 dvojnásobný ve srovnání se skupinou 1 (8,4 % vs. 4,4 %). Dále byly v této skupině zjištěny signifikantně zvýšené hodnoty kyseliny močové, homocysteinu, fosforu, fibrinogenu a C-reaktivního proteinu ($p < 0,01$ – $0,001$). Naproti tomu, výskyt snížených hodnot hemoglobinu, albuminu a bikarbonátu ve skupině 2 byl ve srovnání se skupinou 1 nesignifikantní. Při korekci metabolických abnormalit s ohledem na věk, rasu, pohlaví, vzdělání, fyzickou aktivitu, kouření, BMI, celkový a HDL cholesterol, systolický krevní tlak a diabetes mellitus byla prokázána signifikantní prevalence všech uvedených faktorů s výjimkou nízké hodnoty ionizovaného kalcia, sérového bikarbonátu a C-reaktivního proteinu. Při podrobném hodnocení ve vícerozměrovém korekčním modelu byla plocha pod křivkou (ROC) významně rozdílná pro jedince ze zvýšenou hodnotou cystatinu C ve všech sledovaných parametrech. Významně nižší rozdíly byly zachyceny pro sérový albumin, bikarbonát a fibrinogen.

Při věkové stratifikaci souboru na jedince mladší a starší než 70 roků bylo zjištěno, že normální koncentrace cystatinu C se vyskytovala v 91,5 % u jedinců mladších než 70 let a u 41,2 % nemocných starších než 70 let (hodnocení skupin 1 a 2). Zvýšená koncentrace cystatinu C byla nalezena u 5,6 % mladších nemocných, ale u 36 % nemocných starších než 70 roků. Výskyt závažného postižení ledvin CKD 3–4 pak činil 2,9 %, resp. 28,2 %.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Studie dokumentuje signifikantní zvýšení prevalence některých metabolických poruch u nemocných se zvýšenou koncentrací cystatinu C. Významně zvýšené hodnoty byly pochopitelně zjištěny i u nemocných stadia 3–5 CKD. Nález závažných metabolických odchylek u nemocných s hodnotou $GFR \geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (stadium 1–2 CKD) jasně dokumentují zvýšenou prevalenci metabolických abnormalit ve velkém reprezentativním vzorku dospělé populace. Tento vztah byl významně prokázán i u nemocných starších než 70 let, a to přesto, že v této skupině byl vyšší výskyt závažnějšího poškození ledvin stadia 3–4 CKD. Uvedené nálezy podporují hypotézu, že zvýšené sérové koncentrace cystatinu C u nemocných s hodnotou $GFR \geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ mohou reprezentovat méně závažné, ale již přítomné poškození ledvin s uvedenými metabolickými důsledky. Neboli zvýšená sérová koncentrace cystatinu C může být velmi významným nálezem u nemocných s dosud normální sérovou koncentrací kreatininu. Význam tohoto nálezu stoupá s věkem. U starších nemocných totiž s poklesem svalové hmoty klesá i sérová koncentrace kreatininu. Velmi významným podpůrným nálezem je průkaz při vícerozměrové (ROC) analýze, kdy výpočet plochy pod křivkou dokumentuje zatím sice diskrétní, ale již zjištělné signifikantní metabolické změny.

Limitem této studie jsou metabolické situace, které mohou ovlivnit metabolizaci cystatinu C, a tedy jeho sérovou koncentraci. V klinické praxi je pro jednoduchost a cenu stanovován sérový kreatinin a počítána hodnota GFR pomocí MDRD formule. Stanovení cystatinu C je finančně náročnější a vyžaduje jedno-

značně standardizovanou biochemickou metodu. Dalším limitem této studie je její „cross-sectional“ uspořádání. S časem může totiž docházet ke změnám sérového cystatinu, takže korelace mezi kreatininem a cystatinem nemusí být stejná.

Závěrem lze konstatovat, že studie přináší závažné důkazy o možnosti časné detekce renálního onemocnění a s ním spojených metabolických poruch, a to ve vztahu k následnému rozvoji ledvinových i kardiovaskulárních komplikací.

Literatura

Muntner P, He J, Astor BC, et al. Traditional and nontraditional risk factors predict coronary heart disease in chronic kidney disease: results from the atherosclerosis risk in communities study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:529–538.

Muntner P, Winston J, Uribarri J, et al. Overweight, obesity, and elevated serum cystatin C levels in adults in the United States. *Am J Med* 2008;121:341–348.

Shipak MG, Katz R, Sarnak MJ, et al. Cystatin C and prognosis for cardiovascular and kidney outcomes in elderly person without chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2006;145:237–246.

Renální hemodynamika představuje zvýšené riziko při nadváze

Krikken JA, Bakker JL, Navis GJ. Role of renal hemodynamics in the renal risk of overweight. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:1708–1718.

Komplikace spojené se zvýšenou tělesnou hmotností budou v krátké době celosvětově představovat závažný problém pro celý zdravotnický systém. Nejedná se pouze o závažnou obezitu s BMI > 30 kg/m², ale i nadváhu s BMI > 27 kg/m². A je nepochybné, že jednou ze závažných komplikací je poškození renální. V souladu s posledními publikovanými daty je zřejmé, že velmi významnou roli při poškození renální funkce má změna renální hemodynamiky. Vliv obezity na renální poškození byl podpořen velkými soubory renálních biopsií prokazujícími zvýšenou prevalenci glomerulosklerózy a její nárůst z 0,2 % na 2 % v posledních patnácti letech. Šlo především o případy morbidní obezity s BMI > 35. Recentní studie však věnují pozornost vlivu i méně závažné obezity jako rizikovému faktoru ledvinového poškození u nemocných s již preexistujícím renálním onemocněním, po jednostranné nefrektomii, po transplantaci ledviny, ale též v obecné populaci starší 65 let. Zatímco nemocní s BMI > 40 mají sedminásobně větší riziko rozvoje selhání ledvin (ESRD) ve srovnání se štíhlými osobami, i hodnoty BMI > 25 kg/m² u mladých jedinců, především mužů, zvyšují trojnásobně dlouhodobé riziko pro rozvoj ESRD. Vzhledem ke každoročnímu rychlému nárůstu prevalence nadváhy a obezity bude ledvinné poškození spojené s obezitou představovat brzy významnou příčinu ledvinového poškození celosvětově.

Existuje několik faktorů, které se podílejí na negativním vlivu obezity. Obezita je často spojena s diabetem a hypertenzí, které vedou k renálnímu poškození samy o sobě. Významným mechanismem obezitou indukovaného poškození je renální hyperfiltrace, která má částečně analogický počáteční mechanismus vzniku jako u nemocných s diabetem, event. i systémovou hypertenzí. Tato podobnost byla příčinou úvah, zda poškození ledvin při obezitě není vlastně zprostředkováno rozvojem diabetu a hypertenze. Četné recentní studie však prokazují obezitu jako nezávislý rizikový faktor. Je zajímavé, a bylo to potvrzeno i v experimentálních studiích, že se změnou tělesné hmotnosti a zastoupení tělesného tuku dochází i ke změně renální hemodynamiky. Byla diskutována otázka, do jaké míry se na tomto mechanismu mohou podílet i dietní vlivy, především omezením příjmu živočišných proteinů (obsah aminokyselin alaninu a fenylalaninu, které v experimentu

vedou k hyperfiltraci a dilataci vas afferens) a také kuchyňské soli. Měřítkem renální hemodynamiky je stanovení tzv. filtrační frakce, poměru mezi hodnotou přesně měřené glomerulární filtrace a efektivního průtoku plazmy ledvinou. Za normálních podmínek je její hodnota 20 %, u obézních nemocných může být výrazně zvýšena. Autoři tohoto článku ve své studii prokázali, že pokles tělesné hmotnosti z BMI 48 na 32 po bariatrické chirurgii byl spojen s poklesem GFR ze 145 na 110 ml/min/1,73 m² a průtoku plazmy ledvinou z 803 na 698 ml/min. Je nepochybné, že se na tomto procesu podílí renin-angiotensin-aldosteronový systém, jehož farmakologická blokáda může progresi ledvinového poškození významně snížit.

U nemocných po transplantaci ledviny je situace analogická. Dárcovské ledviny u obézních jedinců mají nastavenou hyperfiltraci, která po přenosu orgánu do těla příjemce o menší tělesné hmotnosti významně klesá nezávisle na ischemické reperfuzi, podávání kalcineurinů či následné rejekci. Není zcela jasné, zda naopak menší ledviny mohou v těle příjemce s vyšší tělesnou hmotností navýšit svoji funkci hyperfiltrací, i když klinická data takového případu prokazují. Při hodnocení hyperfiltrace a filtrační frakce, a tedy i při výpočtu glomerulární filtrace (např. dle MDRD formule) u obézních jedinců, je třeba provádět korekci na obsah tělesného tuku a svalové tkáně (což se většinou neprovádí). Proto stanovení přesné hodnoty glomerulární filtrace, zvláště při hodnotách BMI > 35 kg/m², může být značně nepřesné.

Autoři dále vypracovali prognostický index filtrační frakce ve vztahu k ESRD v modifikaci Brennerovy hyperfiltrační hypotézy. V souboru více než 800 renálních transplantací zjistili, že vyšší hodnoty filtrační frakce jeden rok po transplantaci predikují zvýšené riziko ztráty ledviny nezávisle na věku, pohlaví, GFR, krevním tlaku a proteinurii. Proto znovu opakují, že zvýšené hodnoty filtrační frakce jsou samy o sobě indikací k zahájení antihypertenzní léčby. To bylo potvrzeno např. u diabetické nefropatie, ale u solitární ledviny po transplantaci dosud jednoznačný důkaz nebyl podán. V jiné citované studii u mladých mužů s lehkým zvýšením BMI > 27 bez hypertenze a poruch glukózové tolerance bylo vedle zvýšené hodnoty GFR a filtrační frakce zjištěno též zvýšení objemu extracelulární tekutiny. Při delším sledování se u většiny z nich s věkem zvyšovala nejen hodnota BMI, ale také hodnota objemu extracelulární tekutiny, a tak více než 50 % sledovaného souboru vyvinulo v následujících 15 letech hypertenzi a 35 % diabetes mellitus. Při poklesu tělesné hmotnosti se snížila i hodnota objemu extracelulární tekutiny. Je nepochybné, že významnou roli z tohoto hlediska hrála retence sodíku, jak prokazuje i pokles systémového krevního tlaku. Byly podány důkazy o přímé korelaci hodnot filtrační frakce a porušené exkrece sodíku v proximálním tubulu. Tento stav je spolu se zvýšenou aktivitou sympatického nervového systému zahrnován do metabolického syndromu. I samotné omezení příjmu sodíku u lehčích forem obezity bylo spojeno s významným poklesem filtrační frakce. Je tedy zřejmé, že existuje úzká vazba mezi hyperfiltrací a sodíkovým metabolismem

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Z uvedené studie vyplývá, že i zvýšení tělesné hmotnosti menšího stupně (nadváha) představuje u části populace závažné riziko rozvoje renálního poškození. Příčiny jsou často kombinované, s hemodynamickou i metabolickou komponentou. Přesné mechanismy vzniku a rozvoje progresivní renální insuficience u obézních

tak nejsou zcela objasněny. Dosud nečetné publikace dokládají význam glomerulární hyperfiltrace, a to především v souvislosti s hypertenzí. Objevuje se zvýšení filtrační frakce při dilataci aferentní arterioly a zvýšeném transkapilárním tlakovém gradientu. Je zvýšen tonus vas efferens. Častá je též závažná systémová hypertenze, sympatikotonie a retence Na při zvýšené tubulární resorpci (Klassen et al., 2003). Jiná je teorie Kincaid-Smithové (2004), která předpokládá, že metabolický syndrom a obezita per se mohou přímo vést k nefroskleróze a že jsou jednou z hlavních příčin hypertenzní nefrosklerózy těchto nemocných. Velké epidemiologické studie však tento závěr jednoznačně nepotvrdily (Iseki, 2004; Chen, 2004).

Významnou roli však hrají nepochybně metabolické poruchy, spojené s rozvojem dalších odchylek v rámci metabolického syndromu. Inzulinová rezistence se podílí na zvýšení rezistence aferentní arterioly. Hyperinzulinémie dále významně stimuluje systém renin-angiotensin-aldosteron, aktivuje prorůstové faktory, především IGF-1 a IGF-2. Hyperleptinémie vede k up-regulaci cytokinu TGF β 1, což se může významně podílet na akcentaci proteinurie. Hyperlipidémie ovlivňuje prostřednictvím LDL-receptorů kaskádu profibrogenních cytokinů. Zvýšená hodnota resistinu a snížená hodnota adiponectinu přispívají k rozvoji inzulinorezistence.

Studie posledních let (např. TROPHY) sledovaly význam hypertenze u nemocných s metabolickým syndromem (MS). Byl ukázán podstatný vliv aktivace aldosteronu. Jedno z možných vysvětlení podporujících výraznou aktivitu aldosteronu při MS je účinek oxidované formy kyseliny linolenové, zvýšený u obézních nemocných. V experimentu bylo ukázáno, že tato forma esenciální mastné kyseliny stimuluje uvolňování aldosteronu z adrenálních buněk u krys a pozitivně koreluje s plazmatickou koncentrací aldosteronu a s krevním tlakem u lidí. Také angiotensin II může vést k rozvoji inzulinové rezistence, oxidačního stresu a rozvoji sůl-dependentní hypertenze (Kahn et al., 2005).

Nemocní s metabolickým syndromem mají hypertriglyceridémii a nízkou koncentraci HDL cholesterolu. Tyto poruchy se mohou rozvíjet již v časném stadiu onemocnění při poklesu glomerulární filtrace pod 60 ml/min (1 ml/s)/1,73 m². Vztah mezi kardio-

vaskulárními komplikacemi a metabolickým syndromem je proto již významný ve stadiu 2 CKD, a proto je tak významná multifaktoriální intervence. Léčebné postupy by současně měly ovlivňovat nadváhu, hypertenzi, dyslipidémii, hyperglykémii, proteinurii a celý proteinový metabolismus. Tento cíl měla multi-intervenční studie Steno-2 u nemocných s diabetem 2. typu. V dlouhodobém sledování byl doložen příznivý vliv farmakoterapie, diety a životního stylu (redukce kumulativního rizikového faktoru až o 20 %, Chen et al., 2004).

Metabolický syndrom je tvořen souborem metabolických poruch vedoucích k vzestupu rizika kardiovaskulárních onemocnění. Z tohoto hlediska představují zvláštní rizikovou skupinu nemocní po transplantaci ledviny. Primární renální onemocnění je spojeno často s proteinurií, následná dlouhodobá dialyzační léčba s chronickými zánětlivými procesy. Úspěšná transplantace obnoví renální funkce, a představuje tak nepochybně významný pozitivní faktor. Na druhé straně, podávání imunosupresivních léků (především prednisonu) a obecně vyšší přísun energie v potravě vede k častému výskytu obezity (25–35 % v prvním roce po transplantaci) a v řadě případů i k rozvoji MS.

V poslední době se objevily studie (Parvany et al., 2008) o významném ovlivnění intrarenální hypertenze a hyperfiltrace duální blokádou renin-angiotensin-aldosteronového systému, podáním přímého reninového inhibitoru aliskirenu spolu s inhibitorem ACE losartanem u nemocných s diabetem a obezitou. Je zřejmé, že vedle dietní intervence včetně snížení příjmu soli představuje farmakologická úprava hyperfiltrace významný pokrok ve zpomalení či dokonce prevenci progresu poškození ledvin u obézních nemocných.

Literatura

- Chen J, Munter P, Hamm L, et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. *Ann Intern Med* 2004;140:167–174.
- Iseki K, Ikemura Y, Kinjo K, et al. Body mass index and the risk of development of end-stage renal disease. *Kidney Int* 2004;65:1870–1876.
- Kincaid-Smith P. Hypothesis: Obesity and the insulin resistance syndrome play a major role in end-stage renal failure attributed to hypertension and labeled hypertensive nephrosclerosis. *J Hypertens* 2004;22:1051–1055.
- Klassen A, Sebekova K, Heidland A, et al. Obesity – a neglected risk factor of the kidney. *Nieren Hochdruckkrankheit* 2003;32:189–196.
- Parving HH, Persson F, Lewis JB, et al., AVOID Study Investigators. Aliskiren combined with Losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008;358:2433–2446.

Aktuální informace o prasečí chřipce v NEJM

Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Od března 2009, kdy se poprvé vyskytla v Mexiku, jsme v současnosti svědky rozšiřující se pandemie nového typu viru chřipky A prasečího původu (H1N1). Rychlost, jakou se pandemie šíří v letních měsících, a řada indicií připomínající závažné minulé chřipkové pandemie (1918–1919, 1957–1963, 1968–1970) poutá pozornost sdělovacích prostředků, takže každý dnes ví, že nová chřipková pandemie představuje možný problém. V záplavě jednoduchých poselství ze sdělovacích prostředků představují odborné příspěvky kapku v moři. Od květnových vydání *The New England Journal of Medicine* do současnosti bylo publikováno již 14 sdělení o pandemické chřipce (perspektivy, původní práce, editoriały, korespondence). Považujeme za užitečné seznámit širokou nefrologickou obec s obsahem některých z těchto příspěvků. To proto, že denně slyšíme od našich nemocných otázky, na které ne vždy umíme odpovědět, a také proto, že je jasné, že pacienti

s chorobami ledvin, a tak i s jistým imunodeficitem, představují skupinu potenciálně ohroženou komplikacemi chřipky a naše hlubší znalosti o povaze současné pandemie mohou v konečném důsledku pomoci i našim nemocným.

1. Trifonov V, Khiabani H, Rabadan R. Geographic dependence, surveillance, and origins of the 2009 influenza A (H1N1) virus. *N Engl J Med* 2009;Jul 9;361(2):115–119.

Genomová analýza viru H1N1, který se objevil u lidí v roce 2009, odhalila, že tento virus je svým uspořádáním blízký příbuzný viru prasečí chřipky A izolovaného v Severní Americe, v Evropě a v Asii. Tento virus je velmi podobný viru H1N2, který byl popsán v roce 1990. Virus H1N2 je potomek viru H3N2, který se rozšířil v prasatech (ta byla jeho hostiteli) a od nichž se nákaza rozšířila na člověka. Nový virus H1N1 má však segmenty kódující neuraminidá-

zu a proteiny matrix, které jsou vzdáleně příbuzné viru prasečí chřipky izolovanému v Evropě v roce 1990 a v roce 1992. Velké úsilí je v současnosti věnováno popsání sekvencí genomu viru chřipky A. Databáze NCBI ke konci května 2009 čítala sekvence více než 220 druhů virů chřipky A prasečího původu (H1N1), které byly izolovány v různých zemích světa. Sekvence se liší geograficky, avšak vykazují zjevnou homologii. Předkové současného viru H1N1 se tak šířili po světě nepozorovaní po více než 20 let.

2. Shinde V, Bridges CB, Uyeki TM, Shu B, Balish A, Xu X, Lindstrom S, Gubareva LV, Deyde V, Garten RJ, Harris M, Gerber S, Vagasky S, Smith F, Pascoe N, Martin K, Dufficy D, Ritger K, Conover C, Quinlisk P, Klimov A, Bresee JS, Finelli L. **Triple-reassortant swine influenza A (H1) in humans in the United States, 2005–2009.** *N Engl J Med* 2009;Jun 18;360(25): 2616–2625.

Organismus prasat může sloužit jako živná půda pro množení a vzájemné míchání ptačí, prasečí a lidské chřipky, a tak může představovat rezervoár nových virů s potenciálem způsobit globální pandemii. Během let 1930–1990 byl běžným druhem prasečí chřipky A kmen H1N1 a tento virus se během let měnil jen nevýznamně. V devadesátých letech ale došlo k míchání subtypů H1N1, H3N2 a H1N2 s genomem kombinujícím segmenty virů ptačí, lidské a prasečí chřipky a tyto nové viry začaly převládat v populacích prasat v Severní Americe. Autoři v tomto příspěvku popisují klinické projevy prvních 11 sporadických případů nakažení lidí virem prasečí chřipky typu A charakterizovaným hemagglutininem 1 (H1), který vznikl právě výše popsanou kombinací tří virů chřipky (proto název triple reassortant swine influenza virus). Tento virus je v poslední dekádě zcela běžný pro kolonie prasat a k přenosu na člověka docházelo zcela vzácně.

V uvedené práci jsou popsány případy výskytu onemocnění u lidí, které zachytilo Centrum pro kontrolu onemocnění a prevenci (CDC) v USA od prosince 2005 do února 2009. Průměrný věk nemocných byl 10 let a čtyři pacienti trpěli chronickým onemocněním. Devět nemocných bylo v přímém kontaktu s prasaty, v jednom případě se předpokládá přenos od člověka. Inkubační doba onemocnění byla 3–9 dní, příznaky onemocnění byly teplota, kašel, bolesti hlavy a průjem. U čtyř případů byl vyšetřen krevní obraz a byla prokázána leukopenie, lymfopenie a trombocytopenie. U dvou nemocných ze čtyř, kteří byli hospitalizováni, nastalo respirační selhání a museli být léčeni umělou plicní ventilací. Všichni nakažení nemocní se uzdravili.

3. Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team, Dawood FS, Jain S, Finelli L, Shaw MW, Lindstrom S, Garten RJ, Gubareva LV, Xu X, Bridges CB, Uyeki TM. **Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans.** *N Engl J Med* 2009;Jun 18;360(25):2605–2615.

V tomto původním sdělení informují autoři o 642 potvrzených onemocněních novým druhem chřipky A prasečího původu (swine-origin influenza A, S-OIV) (H1N1), která se v USA vyskytla od 15. 4. do 5. 5. 2009. Jedná se samozřejmě o retrospektivní pozorování, a proto jsou podrobná data k dispozici jen u dvou třetin nemocných. Diagnostika tohoto onemocnění byla možná pomocí modifikace real-time RT-PCR metody, která byla původně připravena již na podzim pro detekci sezónních chřipek typu A, B, H1, H3 a ptačího sérotypu H5. Autoři popsali antigenní determinanty viru prasečí chřipky, které se lišily od chřipky typu A (H1N1), proti kterému byla připravena vakcína pro sezónu 2008–9. O tomto viru je známo, že se šíří pouze mezi lidmi

a že prasata mohou být příležitostně infikována nemocnými lidmi. Onemocnění bylo identifikováno v 41 státech, věk nemocných byl od tří měsíců do 81 let, ale 60 % nemocných bylo mladších 18 let. Celkem 18 % nemocných cestovalo do Mexika a dalších 18 % nemocných se nakazilo ve škole. Inkubační doba byla 2–7 dní, avšak toto jsou jen předběžná data, přenos onemocnění se předpokládá kapénkovou infekcí a orofekální cestou. Celkem 94 % nemocných mělo horečku, 92 % kašel a 66 % bolesti v krku, 25 % průjem a stejně velká skupina zvracela. Hospitalizaci vyžadovalo 9 % nemocných z 399, u nichž bylo známo, zda byli přijati do nemocnice, nebo nikoli, třetina z nich byla v riziku těžkého průběhu sezónní chřipky, čtvrtina měla pneumonii, pětina byla hospitalizována na JIP, čtyři nemocní měli respirační selhání a dva zemřeli. Autoři popisují, že projevy onemocnění kolísají od banálního průběhu po život ohrožující stavy. Je tak možné, že počty potvrzených případů pandemické chřipky A (H1N1) představují jen menší část nemocných.

4. Perez-Padilla R, de la Rosa-Zamboni D, Ponce de Leon S, Hernandez M, Quiñones-Falconi F, Bautista E, Ramirez-Venegas A, Rojas-Serrano J, Ormsby CE, Corrales A, Higuera A, Mondragon E, Cordova-Villalobos JA; the INER Working Group on Influenza. **Pneumonia and Respiratory Failure from Swine-Origin Influenza A (H1N1) in Mexico.** *N Engl J Med* 2009;Aug 13;361(7): 680–689.

V tomto sdělení autoři popisují průběh závažných forem chřipky A (H1N1) prasečího původu (S-OIV) v Mexiku od 24. března do 24. dubna 2009; v pozdějších týdnech počet závažných případů klesl. Jednalo se opět o retrospektivní analýzu, u všech nemocných bylo potvrzeno onemocnění metodou RT-PCR. Na plicní klinice v hlavním městě Mexico City bylo v té době vyšetřeno celkem 214 nemocných s podezřením na pneumonii nebo s chřipkovými příznaky, hospitalizováno bylo nakonec 98 nemocných s pneumonií a v 18 případech byla současně potvrzena infekce chřipky A prasečího původu – o nich pojednává toto sdělení. Polovina z uvedených pacientů byla v rozpětí 13–47 let věku a jen osm z nich mělo předchozí závažná onemocnění. Celkem 16 nemocných bylo přijato na kliniku de novo, jenom dva další byli přeloženi z jiné nemocnice. Nejčastěji se jednalo o studenty, řidiče taxíků a uklízečky; mezi nemocnými byl jeden internista. Medián od počátku příznaků po hospitalizaci byl šest dní (4–25 dní). Celkem 12 nemocných bylo léčeno již před přijetím antibiotiky od svých lékařů. Všichni nemocní měli horečku, kašel, dušnost nebo respirační distress syndrom, zvýšené koncentrace LDH a bilaterální rentgenové nálezy nehomogenních pneumonických infiltrátů typu opacit, nejčastěji bazálně. Pacienti mladší 14 let měli navíc průjem. Dalšími společnými nálezy byly vyšší hodnoty kreatininy (v 62 % případů) a lymfopenie (v 61 % případů). Jedenáct pacientů mělo elevaci transamináz. Dvanáct nemocných bylo léčeno umělou plicní ventilací, deset z nich tuto léčbu potřebovalo během prvního dne na klinice pro respirační distress syndrom. Celkem sedm nemocných zemřelo, tři z nich prodělali infarkt myokardu, v pěti případech se vyvinulo akutní selhání ledvin, sedm nemocných mělo multiorgánové selhání. Nikdo z nemocných nebyl léčen oseltamivirem před přijetím na kliniku, 14 nemocných bylo léčeno tímto preparátem až po přijetí v dávce 75 mg dvakrát denně minimálně po dobu pěti dní, 11 nemocných bylo léčeno okamžitě a tři později. Celkem čtyři nemocní, kteří přežili, nebyli léčeni oseltamivirem vůbec. Z antibiotik byl u 17 nemocných použit ceftriaxon a u 10 clarithromycin, u ostatních byla antibiotika měněna podle klinického průběhu. Proti sezónní chřipce byli očkováni tři nemocní a umělá plicní ventilace u nich nebyla zapotřebí.

Do sedmi dní od primárního kontaktu se vyskytly mírnější projevy chřipkového onemocnění u 22 zdravotníků; ti byli léčeni oseltamivirem a nikdo z nich nebyl hospitalizován. Kontakt s nemocnými udalo 82 členů jejich rodin, z nich pak onemocnělo 20, čtyři museli být hospitalizováni, z toho tři z jedné rodiny (jeden zemřel, jedna žena prodělala těžké respirační selhání a matka nemocného měla lehčí průběh a také od počátku příznaků užívala oseltamivir).

5. Khan K, Arino J, Hu W, Raposo P, Sears J, Calderon F, Heidebrecht C, Macdonald M, Liauw J, Chan A, Gardam M. **Spread of a novel influenza A (H1N1) virus via global airline transportation.** N Engl J Med 2009;Jul 9;361(2):212–214.

Tento dopis editorovi shrnuje analýzu šíření viru chřipky A prasečího původu H1N1 z Mexika s využitím údajů AITA (Air Transport Association). Autoři zjistili, že země, do kterých vycestovalo více než 1 400 pasažerů z Mexika, byly ve vysokém riziku importu onemocnění (senzitivita i specifická 92 %, křivka ROC 0,97). Pomocí tohoto postupu lze dobře předpovídat rizika importu závažných infekcí a také je příkladem toho, jak jsou i vzdálené země blízko rizikům expozice globálním pandemiím.

6. Lipsitch M, Riley S, Cauchemez S, Ghani AC, Ferguson NM. **Managing and reducing uncertainty in an emerging influenza pandemic.** N Engl J Med 2009;Jul 9;361(2):112–115.

V těchto perspektivách autoři varují před unáhleným rozhodováním politiků a zdravotníků. Vývoj pandemické chřipky způsobené novým virem chřipky A prasečího původu H1N1 ukazuje na to, že se daný virus šíří významně rychleji v porovnání s běžnou chřipkou a rovněž, že většina onemocnění má mírný průběh s úmrtností 0,1 %. Reálně je ale úmrtnost na tento virus nižší, protože lehčí případy nebyly hlášeny. Tak, jak se virus šíří po světě, může dojít ke změně jeho chování. Protože na severní polokouli jsou většinou prázdniny a děti nechodí do školy, nelze nyní bezpečně říci, jaký je skutečný vývoj onemocnění. Každopádně je ale nyní čas na některá důležitá politická rozhodnutí, jako například věnovat kapacity výroby vakcín na výrobu těch proti pandemickému viru H1N1 než těch proti běžné sezónní chřipce nebo rozhodnout, zdali malá zdravotní rizika globální vakcinace náhodou nepřevýší ekonomická rizika pandemie, bude-li onemocnění závažnější, než se v současnosti ukazuje apod. Jednou z otázek je umožnit vakcinaci neregistrovanými přípravky s cílem rozšířit její dostupnost pro většinu obyvatel.

Závěr

Z uvedených nedávno publikovaných příspěvků vyplývá několik praktických poznatků. Onemocnění pandemickou chřipkou typu A prasečího původu H1N1 je charakterizováno vysokou infekčností a většinou mírným průběhem. Jedná se o virus, který je prasečího původu, ale šíří se jen mezi lidmi a člověk se jím nemůže nakazit od prasete. Existuje důkaz o tom, že tento nový virus je příbuzný viru prasečí chřipky s genomovou výbavou od tří typů chřipkových virů (ptačí, lidské a prasečí chřipky) a který již byl přenesen na člověka s příznaky podobnými, jako má současná pandemická chřipka. Postižení jsou většinou lidé mladší než 18 let (ale onemocnění se vyskytlo ve všech věkových skupinách), a proto v době prázdnin není možno bezpečně odhadnout šíření onemocnění na podzim. Vedle běžných příznaků chřipky jsou u čtvrtiny nemocných přítomny gastrointestinální projevy (průjem, zvracení), u těžkých případů dochází k útlumu v bílé krevní řadě a vzácně může dojít k závažnému poškození dolních dýchacích cest s nutností umělé plicní ventilace. Virus je rozšířen na všech kontinentech a existují již stovky jeho variant. Přítomnost hemagglutininu H1 představuje doklad o tom, že tento virus je potomkem viru pandemické španělské chřipky z let 1918–1919, tak jako i ostatní kmeny pandemických chřipek, které se vyskytovaly ve dvacátém století. Proto existuje možnost, že populace, které byly opakovaně imunizovány chřipkovými viry, mají protilátky reagující do určité míry i proti současnému pandemickému viru. Existuje i možnost, že očkování proti sezónní chřipce může mitigovat průběh infekce virem chřipky A prasečího původu H1N1. Očkování proti pandemickému viru představuje nejúčinnější formu, jak zabránit šíření infekce (vakcína ale zatím není k dispozici). Pandemický virus je zatím citlivý k oseltamiviru, kterého je proto možné použít pro profylaxi v případě prokázaného kontaktu a při léčbě těžkých případů. V případě jeho dostupnosti při pandemii je důležitá jeho včasná aplikace, protože mechanismus oseltamiviru spočívá v zablokování virové replikace. V případě další progresu pandemie a mutace viru s těžším průběhem budou aplikována opatření státních autorit vycházející z pandemického plánu. Naším pacientům máme již nyní rozmluvit cestování do zemí s vysokým výskytem onemocnění, doporučit úzkostnou hygienu (mytí rukou), omezení pobytu v uzavřených místnostech s velkou koncentrací osob a uvážlivé návštěvy praktických a odborných lékařů v době pandemie; přednost by měl mít telefonní kontakt. Detailní informace a doporučení jsou pravidelně aktualizovány na webových stránkách CDC: <http://www.cdc.gov/h1n1flu/>.