

# POSTGRADUÁLNÍ NEFROLOGIE

VÝBĚR ZE SVĚTOVÉ LITERATURY S KLINICKÝMI KOMENTÁŘI

Ročník VIII Číslo 1

Březen 2010

Řídí redakční rada:

Předseda:

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN, Praha

Členové:

Prof. 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.

Transplantcentrum IKEM, Praha

Informační bulletin

Postgraduální nefrologie

Vydává 6x ročně

 MEDICAL TRIBUNE CZ

 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 © 2010

MEDICAL TRIBUNE CZ, s. r. o.

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

Registrováno pod č. MK ČR E 14238

ISSN: 1214-178X

## OBSAH

- *Těhotenství u dialyzovaných pacientek – ano, či ne?* ..... 2
- *Význam kalium citrátu v léčbě kostních komplikací u houbovitě ledviny* ..... 3
- *Doporučení pro prevenci akutního poškození ledvin a ochranu renálních funkcí na jednotkách intenzivní péče: evidence- nebo eminence-based medicine?* ..... 4
- *Antagonista endotelinu avosentan u pacientů s diabetickou nefropatií výrazně snižuje proteinurii, ale za cenu retence tekutin*..... 7
- *Zvýšené močové koncentrace uromodulinu zvyšují riziko vývoje chronického onemocnění ledvin* ..... 8
- *Nefrektomie afunkčního štěpu je pro pacienty výhodnější* ..... 10
- *Bortezomib v léčbě humorální rejekce*..... 11
- *Kontrastní látkou indukovaná nefropatie a dlouhodobé nežádoucí účinky: příčina a důsledky* ..... 12
- *Kalcifikace aorty v době transplantace zvyšuje riziko budoucích kardiovaskulárních komplikací*..... 13
- *Syndrom diabetické nohy je těsně asociován s úrovní renální funkce u pacientů s diabetem 1. a 2. typu*..... 14



www.nefrol.cz

Vydávají:

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



www.transplant.cz

## Těhotenství u dialyzovaných pacientek – ano, či ne?

Piccoli GB, Conijn A, Consiglio V, Vasario E, Attini R, Deagostini MC, Bontempo S, Todros T. *Pregnancy in dialysis patients: is the evidence strong enough to lead us to change our counseling policy?* Clin J Am Soc Nephrol 2010;5:62-71.

**T**éměř čtyřicet let po zveřejnění první zprávy o úspěšném průběhu těhotenství u dialyzované pacientky (Confortini, 1971) zůstávají některé sporné body týkající se těhotenství u dialyzovaných pacientek stále nevyřešeny. Úspěšnost těhotenství má zvyšující se trend. Zatímco v roce 1980 bylo dle údajů z registru EDTA pouze 23 % ze 115 těhotenství u dialyzovaných pacientek ukončeno porodem zdravého dítěte, v posledním desetiletí přesáhla úspěšnost živých porodů 70 %. Navzdory zlepšujícím se výsledkům bývá těhotenství u pacientek v pravidelné dialyzační léčbě (PDL) nadále vnímáno jako záležitost víceméně výjimečná a nečekaná, především s ohledem na celkově sníženou plodnost u dialyzovaných žen. Usuzuje se, že její hlavní příčinou je především anémie a hyperprolaktinémie, avšak také polypragmatie, depresivní stavy, ztráta sexuální apetence nebo problémy v manželských vztazích. K opomíjení problematiky těhotenství u žen v PDL také jistě přispěl rozšířený názor, že řešením je posečkat s těhotenstvím až po transplantaci ledviny, která představuje kvalitativně vyšší metodu náhrady funkce ledvin proti PDL a umožňuje zlepšit plodnost. V posledních letech došlo k narušení tohoto nihilistického náhledu. Jednak se ukázalo, že trvalý nedostatek dárců ledvin může významně omezit naději na otěhotnění v potransplantačním období u mnoha žen v PDL. Dále se objevil stále rostoucí počet zpráv o těhotenství u pacientek v PDL z těch zemí, ve kterých se početné rodiny tradičně těší silné kulturní a náboženské podpoře. K přehodnocení náhledu na těhotenství během PDL přispěla konečně také vyšší účinnost dialyzační léčby. Cílem studie bylo uskutečnit systematický přehled literatury (2000–2008) na téma těhotenství během PDL, který by se stal podkladem pro poradenství založeném na faktech pro mladé ženy v PDL.

Rešerše proběhla v roce 2008 v programu Medline na téma chronické onemocnění ledvin (CKD) v těhotenství. Zpracovány byly publikace zahrnující nejméně pět pacientů. Z celkového množství získaných informací byly extrahovány následující údaje: název studie, autor, rok vydání, cíl studie, časopis, typ studie, počet členů souboru, věk matky, typ onemocnění, známá/nová diagnóza, rodička, hypertenze, preeklampsie, proteinurie, jiné komplikace během těhotenství, léky, gestační věk, porodní hmotnost, jiné mateřské komplikace, narození mrtvého plodu/dítěte, nezralý plod, přijetí na jednotku intenzivní péče, sledování dítěte a matky v poporodním období, dialyzační léčba. Zařazené studie byly malé a heterogenní, a proto byla zvolena popisná forma přehledu, nikoli systematická metaanalýza.

Z celkového počtu 241 fulltextových článků jen čtyři splňovaly kritéria výběru; dodatečně bylo zařazeno dalších pět článků a jedna studie publikovaná ve formě „letter“. Těchto deset studií zahrnovalo 90 těhotenství u 78 pacientek; devět z nich byly studie monocentrické. Počet pacientek se pohyboval od pěti do patnácti. Jedna studie byla původem z Kanady, čtyři z Evropy, tři z Asie, jedna z Turecka a jedna ze Saúdské Arábie. Studie byly heterogenní z hlediska délky trvání (2–16 let), doby zpracování (1988–2006) a mediánu průměrného věku pacientek (25–35 let). Specifická příčina selhání ledvin byla uvedena v pěti studiích, avšak definice byly opět heterogenní a některé z nich velmi sporné. Také posky-

nutá podpůrná léčba a medikace byly velmi různorodé. Z hlediska taktiky dialyzační léčby převažovaly denní dialýzy či častější dialýzy nad konvenční dialyzační léčbou, avšak rozdílly byly výrazné jak z hlediska typu dialyzační léčby, tak z hlediska celkové doby dialýzy, použité membrány, průtoku krve či dialyzátu a dalších parametrů. Také podávaná medikace nebyla mezi jednotlivými studiemi srovnatelná.

Nejčastějšími klinickými problémy na straně matky byly hypertenze a anémie. Definice hypertenze nebyla jednotná a také definice preeklampsie vykazovala řadu nedostatků (např. v jedné studii byla definována jako zhoršení hypertenze ve druhé polovině těhotenství). Nejčastěji uváděnými komplikacemi u dětí/plodů byly intrauterinní úmrtí a předčasné porody (resp. porod nezralého plodu). Incidence předčasných porodů (v řadě studií porod před 37. týdnem gravidity) dosahovala vysokých čísel (nejméně v 67 % případů). Incidence polyhydramnia (rovněž bez přesné definice) se pohybovala v rozmezí 18–100 %. Výskyt spontánních potratů byl uveden pouze ve dvou studiích. Z celkového počtu 90 těhotenství došlo k porodu 61 (67,8 %) živých potomků, při 10 případech umělého ukončení těhotenství, k pěti spontánním potratům a 14 úmrtím plodů/novorozenců.

Studie navzdory mnoha omezením na souboru 90 těhotenství prokázala, že těhotenství během PDL zůstává nadále nejen problémem, ale představuje také reálnou možnost. Vzhledem k heterogenitě údajů nelze korelovat klinické výsledky s poskytnutou dialyzační léčbou, nicméně pozornost si jistě zaslouží skutečnost, že nejpriznivější výsledky byly uvedeny ve třech studiích, ve kterých byly použity intenzifikované taktiky dialýzy. Na podkladě dostupných interpolovaných údajů lze doporučit, aby mladým dialyzovaným ženám bylo standardně poskytováno poradenství na téma těhotenství během PDL. Toto poradenství by mělo být zaměřeno především na následující okruhy: úspěšnost těhotenství (postupný nárůst až kolem 75 %), rizika pro matku (obecně vzato riziko nízké), nároky a potřeby při těhotenství (výrazně zvýšené nároky na matku z důvodu intenzifikovaného dialyzačního režimu) a dlouhodobé výsledky (předčasné porody obvykle nezralých plodů a plodů s nízkou porodní hmotností představují zřetelně definované problémy z hlediska krátkodobého, avšak obtížně odhaditelná rizika z hlediska dlouhodobé prognózy).

### ■ KOMENTÁŘ

**Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.**

*Těhotenství představuje problém pro každou ženu s chronickým onemocněním ledvin, a tím spíše, pokud jde o ženu v pravidelné dialyzační léčbě. Obava z nemožnosti otěhotnět i obavy z možných zdravotních následků pro matku i plod v případě otěhotnění jsou hlavními příčinami toho, že mladé ženy v PDL se často myšlenkou na otěhotnění neodvážejí zabývat. V posledních letech došlo však k natolik významnému zlepšení péče o matku a plod, že zvýšení účinnosti dialýzy i k rozvoji podpůrné léčby obecně, že úvahy o těhotenství při PDL mohou nabýt reálné podoby. Z takovýchto premis vyšli autoři přehledového článku shrnujícího výsledky studií o těhotných ženách v PDL, které byly nedávno publikovány, s tím, že si dali za cíl převést závěry získané z této analýzy do podkladů k poradenství pro mladé ženy a potenciální matky v PDL. Jak se autorům jejich záměr podařil, a jak tedy odpovědět na otázku, kterou si autoři zvolili jako název pro svůj článek? Předně je třeba uvést, že žádná oficiální či směodatná doktrína týkající se těhotenství při PDL nebyla v minulosti širší odbornou veřejností přijata a postoj k těhotenství během PDL se vesměs řídí specifickými podmínkami dané země či regionu. Lze oprávněně předpo-*

kládat, že obecně bývají největší naděje na otěhotnění u mladých žen se selháním ledvin spojovány s transplantací ledviny a pouze ojediněle či okrajově jsou zvažovány možnosti otěhotnění i v průběhu PDL. Tomu nakonec nasvědčuje i výrazný nepoměr mezi dosti bohatou literaturou pojednávající o četných a úspěšných případech těhotenství u pacientek po transplantaci ledviny a omezeným počtem studií na téma těhotenství během PDL. Pokud pomineme transplantaci jako optimální, nikoli však univerzální řešení pro všechny mladé ženy se selháním ledvin, které by si přály a mohly otěhotnět, a věnujeme pozornost průběhu těhotenství při PDL, představují výsledky komentované rešerše nepochybný přínos pro racionální přístup k této problematice. Důležitý je souhrnný údaj o porodu živého dítěte u 61 (67,8 %) z 90 případů těhotenství hlášených z deseti různých pracovišť. To je jistě velmi potěšitelný výsledek, který je však v souladu s trendem trvalého nárůstu úspěšného průběhu těhotenství od prvních popsanych případů těhotenství při PDL. Dalším důležitým parametrem, podstatně méně příznivým než předchozí, je údaj o porodu před termínem u 70–100 % těhotenství v souvislosti s porodem nezralých plodů či plodů s nízkou porodní hmotností až ve 100 %. To může představovat riziko pro plod jak z hlediska krátkodobého, tak dlouhodobého. Zatímco bezprostřední rizika jsou lépe zmapována a jejich prevence a léčba jsou předmětem intenzivní a často úspěšné perinatální, perinatální i bezprostřední postnatální péče, jsou dlouhodobé dopady předčasného porodu na vývoj nezralých jedinců či jedinců s nízkou porodní hmotností předmětem diskusí. Dalším bodem zasluhujícím pozornost je význam přikládání vysokým dávkám dialýzy, dosaženým především častějšími a déle trvajících dialýzami. Ve třech studiích, ve kterých bylo dosaženo nejpriznivějších výsledků (zaznamenány porody celkem 15 živých novorozenců bez porodu mrtvých plodů či novorozenců) byly použity různé intenzifikované režimy dialýzy (Barua, 2008; Bamberg, 2007; Haase, 2005). Nebylo však možno statisticky prokázat příznivý dopad či účinek těchto intenzifikovaných režimů na průběh těhotenství v porovnání s konvenční dialyzační léčbou, a tak tento případný efekt zůstává v rovině spekulací. Komentovaná rešerše má nepochybně mnoho slabín, které jsou však do značné míry odrazem malého počtu zařazených studií, celkového malého počtu pozorování a jejich heterogenitě. Je však inspirací pro to, aby problematice těhotenství během PDL byla věnována větší pozornost než doposud a aby se vytvořily národní či mezinárodní registry těhotenství při PDL.

#### Literatura

- Bamberg C, Diekmann F, Haase M, et al. Pregnancy on intensified hemodialysis: Fetal surveillance and perinatal outcome. *Fetal Diagn Ther* 2007;22:289–293.
- Barua M, Hladunewich M, Keunen J, et al. Successful pregnancies on nocturnal home hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:392–396.
- Confortini P, Galanti G, Ancona G, et al. Full-term pregnancy and successful delivery in a patient on chronic hemodialysis. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 1971;8:74–80.
- Haase M, Morgera S, Bamberg C, et al. A systematic approach to managing pregnant dialysis patients: The importance of an intensified haemodiafiltration protocol. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:2537–2542.

## Význam kalium citrátu v léčbě kostních komplikací u houbovitě ledviny

Fabris A, Bernich P, Abaterusso C, et al. Bone disease in medullary sponge kidney and effect of potassium citrate treatment. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1974–1979.

**H**oubovitá ledvina (medullary sponge kidney – MSK) patří mezi vrozené vývojové vady ledvin a je asociována s vysokým

rizikem vzniku nefrokalcinózy a ledvinových kamenů. Kromě toho se zde častěji setkáváme i s výskytem funkčních tubulárních abnormalit typu inkompletní distální renální tubulární acidózy (i-dRTA), hypocitraturie, poruchy koncentrační schopnosti ledvin a hyperkalciurie. Odhaduje se, že z celkového počtu nemocných trpících opakovaným výskytem ledvinových kamenů je u 3–5 % z nich jako základní diagnóza právě MSK (některé práce uvádějí dokonce až u 20 %) (Gambaro, 2006). Základem pro diagnostiku zůstává nativní nefrogram a vyšetření vylučovací urografií, která prokáže retenci kontrastní látky v cysticky změněných kanálcích. Nejtypičtějším klinickým projevem onemocnění je výskyt recidivující nefrolitiázy, přičemž konkrementy vždy obsahují soli vápníku ať již ve formě fosforečnanu vápenatého, či šťavelanu vápenatého. Zvýšené ztráty kalcia do moči a i-dRTA jsou důležitým negativním faktorem pro vznik kostního postižení. Doposud žádná větší práce se tímto tématem nezabývala, a tak si autoři komentovaného článku dali za cíl zmapovat výskyt kostního postižení u nemocných s MSK.

Autoři retrospektivně vyhledali ve svém souboru nemocných s recidivující nefrolitiázou ty, kteří měli konkrementy s obsahem kalcia (celkem 10 % všech pacientů), a dále je vyšetřovali s cílem vyloučit u nich MSK. Nemocní byli vyšetřováni vylučovací urografií či CT a jako nemocní suspektní z diagnózy MSK byli vybráni ti, kteří měli postižené obě ledviny, s typickým obrazem nefrokalcinózy a cystickými útvary na úrovni papil (ektazie prekaliceálních kanálků) dokumentovanými 10 minut po aplikaci kontrastní látky při současném vyloučení obstrukce. Nemocní byli dále podrobeni komplexnímu metabolickému screeningu na litiázu, který zahrnoval běžná vyšetření sérových koncentrací kamenotvorných látek, hladiny parathormonu, kalcitriolu a kalcidiolu, odpady kamenotvorných látek do moči, stanovení GF a pH čerstvé ranní moči. Pacienti nesměli splňovat kritéria plně vyvinuté dRTA (metabolická acidóza s pH krve < 7,30; hodnota bikarbonátů v krvi < 18 mmol/l; pH moči > 5,5). Vyloučit se musela přítomnost močové infekce. Kostní denzita byla vyšetřována pomocí DEXA standardním způsobem. Dietní návyky byly zjišťovány pomocí dotazníku, ve kterém nemocní vyplňovali údaje o stravě zhruba rok nazpět.

Celkem bylo takto detekováno 75 nemocných s diagnózou MSK, přičemž 65 z nich (skupina A) bylo léčeno podáváním kalium citrátu v iniciální dávce 2 g/den. Pokud léčbu tolerovali, dávka se zvyšovala s cílem dosáhnout doporučené citraturie > 450 mg/den. Zbýlých 10 (skupina B) tvořilo kontrolní skupinu, která nebyla léčena kalium citrátem z důvodu jeho nesnášenlivosti či špatné compliance k léčbě. Ošetřující personál současně u všech nemocných provedl edukaci týkající se správných dietních opatření u nefrolitiázy – zvýšit přísun ovoce a zeleniny, regulovat příjem kalcia a proteinů (1 g/kg/den), omezit příjem soli a dodržovat pitný režim.

Všichni nemocní měli vstupně hyperkalciurii a 80 % z nich hypocitraturii. Žádný pacient neměl plně vyvinutou formu dRTA ani primární či sekundární hyperparatyreózu. Průměrná doba sledování nemocných užívajících kalium citrát byla  $78 \pm 13$  měsíců a průměrná podávaná dávka byla  $2,9 \pm 0,8$  g/den. U léčených nemocných došlo v porovnání se vstupními daty k výraznému nárůstu pH, citrátů a draslíku v moči a k poklesu močového anion gapu. Došlo také k významné redukci exkrece kalcia, fosforu a sodíku, což podporovalo dobrou compliance nemocných k léčbě a dietě. Normalizovala se sérová koncentrace kalia a klesala naopak koncentrace chloridů (kompenzace acidózy a snížený přísun potravou). Negativní korelace byla zaznamenána mezi citraturií

a kalcii ( $r = -0,78$  a  $-0,75$ ;  $p < 0,005$ ) jak na začátku, tak na konci sledovaného období.

U skupiny A byla na začátku sledování potvrzena přítomnost osteopenie u 59 % a osteoporóza u 12 % nemocných. Negativní korelace byla nalezena mezi kalcii a BMD (bone mineral density) v oblasti L1–L4 ( $r = -0,68$ ;  $p < 0,0001$ ) a celkové BMD v oblasti kyčelního kloubu ( $r = -0,54$ ;  $p < 0,001$ ), naopak pozitivní korelace se prokázala mezi citraturii a celkovou BMD v obou oblastech ( $r = 0,56$ ,  $p < 0,001$ ; resp.  $r = 0,42$ ,  $p < 0,01$ ). Denzitometrické vyšetření na konci sledovaného období ukázalo zlepšení kostní denzity ve všech vyšetřovaných parametrech, přičemž procento nemocných s osteopenií kleslo na 37 % a s osteoporózou na 6 % ( $p < 0,001$ ). T-score v oblasti bederní páteře se zlepšilo v průměru o 0,9, v oblasti kyčelního kloubu o 0,2. Ve skupině B byl trend ke zlepšení v denzitometrii také patrný (nejspíše díky zlepšení dietních opatření), ale nedosahoval statistické významnosti.

Závěrem tedy autoři konstatují, že kostní změny u nemocných s MSK jsou nedoceňovány a poddiagnostikovány a že podávání kalium citrátu může významně přispět k jejich zlepšení.

## KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

To, že kostní abnormality jsou častým nálezem u nemocných s nefrolitiázou, je známá věc. Zdá se, že hlavní příčinou zde je hyperkalciurie (idiopatická či sekundární), ať již je primární příčinou a odvápnování skeletu důsledkem, či naopak. Na rozdíl od idiopatické hyperkalciurie je pravděpodobnou příčinou zvýšených odpadů kalcia do moči u nemocných s MSK postižení sběrných kanálků distálního tubulu ledvin s předilekcí poruchou  $\text{Na}^+/\text{Cl}^-$ -kotransporteru (podobně jako u Gitelmanova syndromu). Negativní roli na mineralizaci skeletu může hrát u obecné populace i fakt, že nemocným s prokázanou kalciovou nefrolitiázou je doporučována dieta se sníženým obsahem kalcia a tím se dostávají do negativní kalciové bilance (Zerwekh, 2008).

U nemocných s MSK je hyperkalciurie jen jedním kolečkem v soukolí, které se na vzniku kostních změn podílí. V tomto souboru můžeme určitě vyloučit hormonální vlivy (postmenopauzální osteoporóza), jelikož průměrný věk sledované populace byl kolem 27 let (žen bylo kolem 70 %, všechny menstruovaly). Vyloučit lze i negativní kalciovou bilanci, jelikož dle dietních dotazníků neměla většina nemocných redukováný příjem kalcia v potravě.

Co ale zřejmě hraje velmi důležitou roli při formování konkrétních, je metabolická acidóza, která zhoršuje kalcii a přispívá k vyššímu kostnímu obratu. I u dětí s idiopatickou formou i-dRTA byl prokázán menší růst a kostní změny. Inkompletní distální renální tubulární acidóza nemusí nutně vést k významné acidóze, ale opakované zatížení organismu náloží kyselin (např. při zvýšeném příjmu bílkovin či při stresu) vede k vyplavování neutralizujících bazí ze skeletu a tím se zvyšuje kostní reabsorpce stimulací osteoblastů i osteoklastů (Green, 1991). Novější práce u nemocných s i-dRTA detekovaly OGR1 jako  $\text{H}^+$ -senzitivní receptor v osteoblastech, který reaguje na zvýšení protonů v séru (Frick, 2009). Bylo popsáno, že korekce acidózy podáváním bikarbonátu vedla ke snížení kalcie a snížení kostního obratu (Higashihara, 1988). Alkalizace pomocí kalium citrátu má ale mnoho nesporných výhod: nejen že upravuje acidózu (metabolizuje se v játrech na bikarbonát), ale normalizuje i hypokalémii a doplňuje citráty, jejichž hladina v moči bývá významně snížena (citráty spolu s magnesiem jsou, jak známo, velmi důležitými protektivními faktory vzniku nefrolitiázy).

Práci je ale možné vytknout i některé formální nedostatky. Přítomnost i-dRTA nebyla prokázána acidifikačním testem, ale byla předpokládána na základě laboratorních testů.

Denzitometrické vyšetření nebylo provedeno u všech nemocných jak na začátku, tak i na konci sledovaného období, skupiny léčených a neléčených pacientů byly nevyvážené co do počtu i některých dílčích laboratorních nálezů a to vše mohlo významným způsobem ovlivnit statistickou analýzu. Je klidně možné, že pokud by skupina B byla větší, mohlo i zde dojít k signifikantnímu nárůstu BMD, jelikož trend zde byl jednoznačný, i když nedosahoval statistické významnosti. Na druhou stranu je nutné ocenit snahu autorů o to, aby se připomněla možnost MSK jako příčiny osteoporózy a metabolický screening u těchto nemocných byl zaměřen také na její vyloučení.

## Literatura

- Frick KK, Krieger NS, Nehrke K, Bushinsky DA. Metabolic acidosis increases intracellular calcium in bone cells through activation of the proton receptor OGR1. *J Bone Miner Res* 2009;24:305–313.
- Gambaro G, Feltrin GP, Lupo A, et al. Medullary sponge kidney (Lenarduzzi-Cacchi-Ricci disease): A Padua Medical School discovery in the 1930s. *Kidney Int* 2006;69:663–670.
- Green J, Kleeman CR. Role of bone in regulation of systemic acid-base balance. *Kidney Int* 1991;39:9–26.
- Higashihara E, Nuthara K, Nijima T. Renal hypercalciuria and metabolic acidosis associated with medullary sponge kidney: effect of alkali therapy. *Urol Res* 1988;16:95–100.
- Zerwekh JE. Bone disease and idiopathic hypercalciuria. *Semin Nephrol* 2008;28:133–142.

## Doporučení pro prevenci akutního poškození ledvin a ochranu renálních funkcí na jednotkách intenzivní péče: evidence- nebo eminence-based medicine?

Joannidis M, Druml W, Forni LG, Groeneveld AB, Honore P, Oudemans-van Straaten HM, Ronco C, Schetz MR, Woittiez AJ. Prevention of acute kidney injury and protection of renal function in the intensive care unit: Expert opinion of the working group for nephrology, ESICM. *Intensive Care Med* 2010. Epub ahead of print.

Akutní poškození ledvin (acute kidney injury – AKI) je rostoucím zdravotnickým problémem, spojeným s výraznou krátkodobou i dlouhodobou morbiditou a mortalitou (Novák et al., 2009). AKI získané v nemocnici postihuje 5–7 % všech hospitalizovaných pacientů a jeho prevalence strmě narůstá. Nejčastějšími vyvolávajícími faktory vzniku AKI v nemocnici jsou sepsa (50 % všech epizod AKI na jednotkách intenzivní péče – JIP), velké chirurgické výkony (především kardiochirurgické a cévní), hypovolémie, těžká pankreatitida, nefrotoxická léčiva (antibiotika, nesteroidní antirevmatika, chemoterapeutika, antivirotika, kontrastní látky, imunosupresiva aj.) a radiokontrastní látky. V prostředí JIP je rozvojem AKI postiženo 36–67 % pacientů. Mortalita izolovaného nekomplikovaného AKI, které může být léčeno mimo JIP, je významně nižší (10 %) než v případech, kdy je AKI součástí syndromu multiorgánové dysfunkce (50–70 %). Akutní poškození ledvin není pouhou koexistující patologií, ale přímo přispívá k mortalitě nemocných a je jednou z opomíjených příčin chronického onemocnění ledvin. Rostoucí incidence a závažné důsledky AKI jsou proto oprávněným důvodem k intenzivnímu hledání a uplatňování opatření, která brání jeho rozvoji, snižují míru již vzniklého poškození ledvin či urychlují jeho zotavení. Z tohoto pohledu přichází pracovní skupina (Critical Care Nephrology Working Group) při ESICM (European Society of Intensive Care

Medicine) s velmi aktuální publikací, jejímž cílem je kritické zhodnocení dosavadních důkazů a formulace doporučení pro klinickou praxi zaměřená na prevenci AKI a ochranu renálních funkcí v prostředí JIP.

Autoři provedli rozsáhlou analýzu dostupných studií, které zkoumaly preventivní opatření spojená s následujícími klinickými situacemi: rozsáhlé chirurgické výkony, kriticky nemocní pacienti, seps, šok, potenciálně nefrotoxické léky a radiokontrastní látky. Do analýzy nebyly zahrnuty stavy související s transplantací, primárním onemocněním ledvin (např. vaskulitidy) a hepatorenálním syndromem. Ke zhodnocení kvality a váhy důkazů použili autoři systém GRADE (Grade of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation). Tento systém má dvě komponenty: číslo odrážející sílu doporučení (1 – silné doporučení [doporučeno] nebo 2 – slabé doporučení [lze zvážit, je navrženo]) a písmeno odrážející kvalitu důkazů, které podporují doporučení (A – vysoká kvalita dat, B – průměrná, C – nízká, nebo D – velmi nízká kvalita dat). Tímto přístupem autoři vytvořili sérii doporučení zaměřených na sedm tematických celků: objemová resuscitace, diuretika, vazopresory a inotropní léky, vazodilatancia, hormonální manipulace a aktivovaný protein C, metabolické intervence a mimotělní metody. V následující části budou citována konkrétní doporučení a jejich váha dle uvedených tematických okruhů.

### Objemová resuscitace

1. Je doporučena kontrolovaná tekutinová resuscitace ke korekci přítomné nebo předpokládané hypovolémie (grade 1C).
2. Existuje málo důkazů pro preferenční použití krystaloidů, albuminu, koloidních roztoků založených na želatině nebo nízkomolekulárním hydroxyethylškrobu (HES) za účelem ochrany ledvin, pokud je zabráněno poruchám sérových elektrolytů.
3. Je doporučeno vyvarovat se při sepsi 10% HES 250/0,5 (grade 1B) a podobně i vysokomolekulárních roztoků HES a dextranů (grade 2C).
4. Je doporučena profylaktická volumexpanze izotonických krystaloidních roztoků u pacientů s rizikem rozvoje kontrastem indukované nefropatie (CIN, grade 1B). Lze zvážit v této indikaci izotonický hydrogenuhličitan sodný, především pro emergentní procedury (grade 2B).
5. Lze zvážit profylaktickou volumexpanzi krystaloidy k prevenci AKI vyvolaného některými léčivými (amfotericin B, antivirotika).

### Diuretika

1. K prevenci nebo léčbě AKI se nedoporučuje používat kličková diuretika (grade 1B).

### Vazopresory a inotropní léky

1. Je doporučeno udržovat střední arteriální tlak (MAP)  $\geq 60$  až 65 mm Hg (grade 1C). Cílová hodnota však musí být individualizována, především při znalosti chronického krevního tlaku.
2. V případě hypotenze vzniklé na podkladě vazoplegie jako důsledku sepsy nebo SIRS je doporučen noradrenalin nebo dopamin (společně s tekutinovou resuscitací) jako vazopresor první volby ke korekci hypotenze (grade 1C).
3. Není doporučeno používat nízké dávky dopaminu k ochraně funkce ledvin a k prevenci AKI (grade 1A).

### Vazodilatancia

1. Lze zvážit podání vazodilancií k ochraně ledvin, pokud je korigován cirkulující objem a pacient je pečlivě hemodynamicky sledován, především z důvodů zabránění rozvoje hypotenze

(grade 2C). Volba vazodilatancia závisí na klinické situaci, dostupnosti léků a povaze doprovodných intervencí.

2. U pacientů s rizikem AKI, kteří podstupují kardiokirurgický výkon, lze zvážit profylaktické podání fenoldopamu, pokud je dostupný (grade 2B). Nedoporučuje se podání fenoldopamu k profylaxi CIN (grade 1A).
3. Lze zvážit teofylin ke snížení rizika CIN, především u akutních intervencí, pokud hydratace není možná (grade 2C).
4. Natriuretické peptidy se nemají podávat v profylaxi AKI u kriticky nemocných (grade 2B), zatímco jejich podání lze zvážit v průběhu kardiiovaskulární chirurgie (grade 2B).

### Hormonální léčba a aktivovaný protein C

1. Není doporučena rutinní těsná kontrola glykémie u všeobecné populace pacientů na JIP (grade 1A). Kontrolu glykémie „normální k věku“ intravenózním inzulínem se doporučuje zvážit k prevenci AKI u chirurgických pacientů na JIP (grade 2C) za podmínek, že se bude provádět bezpečně na podkladě lokálního protokolu, který má ověřenou účinnost ohledně minimalizace výskytu hypoglykemií.
2. Je navrženo nepodávat tyroxin (grade 2C), erythropoetin (grade 2C), aktivovaný protein C (grade 2C) nebo kortikosteroidy (grade 2C) k prevenci AKI.

### Metabolické intervence

1. Je navrženo, aby všichni pacienti v riziku AKI dostávali adekvátní nutriční podporu, přednostně enterálně (grade 2C).
2. Je navrženo, aby N-acetylcystein nebyl používán k profylaxi CIN ani jiných forem AKI u kriticky nemocných vzhledem ke sporným výsledkům, možným nežádoucím účinkům a lepším alternativám (grade 2B).
3. Není doporučeno rutinní podávání selenu k prevenci AKI (grade 2B).

### Mimotělní metody

1. Je navrženo použití periprocedurální veno-venózní kontinuální hemofiltrace v prostředí JIP k prevenci CIN po koronární intervenci u vysoce rizikových pacientů s pokročilou chronickou renální nedostatečností (grade 2C).

## ■ KOMENTÁŘ

**Prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.**

*Do doby sjednocení terminologie a definice AKI (Bellomo et al., 2004) znala literatura 35 různých definic akutního selhání ledvin. Důsledkem je obtížná porovnatelnost jednotlivých studií, která je jednou z příčin často heterogenních či protichůdných výsledků výzkumu orientovaného na ochranu ledvin. Druhým závažným problémem při vytváření a hodnocení jednotlivých doporučení je skutečnost, že velmi málo kvalitních prací bylo provedeno u pacientů na JIP. Je proto otázkou, zda se některá doporučení, založená na výsledcích studií provedených mimo populaci pacientů na JIP mohou jednoduše do prostředí JIP přenést. Nedostatek takových studií je zřejmě i důvodem, proč autoři v několika případech opustili vytyčenou oblast zájmu (tj. kriticky nemocný pacient) a rozšířili některá doporučení i o skupinu pacientů podstupujících kardiokirurgický výkon. To vše je příčinou, že z 19 uvedených doporučení mají pouze dvě silnou váhu, založenou na kvalitních zdrojových studiích (grade 1A). Autoři komentovaného doporučení zařadili do analýzy překvapivě i oblasti, které jsou z pohledu kvality a počtu původních studií, vlastní hypotézy a klinické relevance sporné (např. doporučení k podávání tyroxi-*

nu, erythropoetinu, kortikoidů či selénu v prevenci AKI). Některé komentované léky nejsou všeobecně dostupné nebo se uvažuje o zastavení jejich výroby (např. fenoldopam). Výsledkem je soubor doporučení, který spíše prezentuje rozsáhlé oblasti klinické nejistoty a není v řadě případů souborem doporučených postupů v pravém slova smyslu. Komentovanému dokumentu by prospělo, kdyby se autoři věnovali systematicky dobře definovaným a přesně vymezeným klinickým otázkám. Je škoda, že článek například neobsahuje doporučení k tak klinicky významným příčinám AKI na JIP, jakými jsou nitrobřišní hypertenze, nefrotoxické léky a rabdomyolýza, či že nevěnuje pozornost problematice kardiorenálního syndromu, kumulativní bilance tekutin nebo ventilační strategie.

Diskutovanou otázkou ve vztahu k AKI zůstává volba roztoku. Izotonické krystaloidy, především balancované, je nadále nutno považovat za roztoky první volby pro většinu akutních situací. Velkoobjemová náhrada zejména tzv. fyziologickým roztokem je spojena s rizikem hyperchloremické acidózy, s renální vazokonstrikcí a event. potenciací prozánětlivé odpovědi. Nedávné studie připouštějí, že koloidní roztoky na bázi hydroxyetylskrobu (HES) mohou působit nefrotoxicky nejen u kriticky nemocných, ale i u pacientů po transplantaci ledvin. Autoři komentovaného doporučení varují před podáváním 10% HES 250/0,5 (tj. 200 = molekulární hmotnost v kDa; 0,5 = stupeň substituce) a vysokomolekulárních roztoků HES u nemocných v sepsi. Vyhlásí se formulování doporučení k podávání roztoků HES novější generace (130/0,4), které jsou dnes na trhu dominantně zastoupeny a pouze v diskusi připouštějí, že tyto novější roztoky mohou mít méně vyjádřené nežádoucí účinky. Nicméně uvedené tvrzení není podpořeno odpovídajícími studiemi u kriticky nemocných. Recentní systematická analýza Cochrane database dospěla k závěru, že roztoky HES všeobecně nesou určité riziko rozvoje AKI, zejména u pacientů v sepsi, a že na základě dostupných studií nelze spolehlivě konstatovat, zda je toto riziko odlišné u jednotlivých typů HES (Dart et al., 2010). I když je riziko poškození ledvin roztoky HES do značné míry závislé na dávce, je bezpečné doporučit, zejména při existenci jiných alternativ (tj. krystaloidních roztoků), omezení roztoků HES pro velkoobjemovou náhradu cirkulujícího objemu u kriticky nemocných, přinejmenším do doby definitivních důkazů.

Otázka ideálního perfuzního tlaku je rovněž složitější a vyžaduje vždy individuální přístup. Klinické studie omezeného rozsahu a kvality zatím nepotvrdily, že by vyšší cíle pro střední arteriální tlak (MAP 85 mm Hg), byly spojeny s lepší funkcí ledvin, než je dnes doporučená minimální cílová hodnota MAP pro šokové stavy (65 mm Hg). Je však nutné si uvědomit, že nepřítomnost absolutní hypotenze (obvykle definována jako MAP < 60 mm Hg nebo SAP < 90 mm Hg) nevyklučuje možnost skryté renální ischemie. Tzv. normotenzní ischemické akutní selhání ledvin může vzniknout u predisponovaných nemocných, u nichž je přehlédnutý „klinicky“ nevýznamný (ale renálně významný) pokles systémové perfuze (Albuelo, 2007). Tím může být pokles systolického krevního tlaku na hodnoty považované dle definice za stále „normotenzní“, např. 110–115 mm Hg. K tomuto typu poškození ledvin dochází typicky u pacientů s porušenou autoregulací renální perfuze. Ohroženou skupinou jsou starší nemocní s pokročilou aterosklerózou, hypertenzí, chronickou renální insuficiencí či se současnou léčbou nesteroidními antiflogistiky (NSA, inhibitory COX-2), inhibitory ACE nebo blokátory receptorů AT<sub>1</sub> pro angiotensin II, inhibitory kalcineurinu (cyklosporin, tacrolimus) a pacienti s pokročilou dysfunkcí jater či stenózou renální tepny.

Všechny tyto faktory zvyšují náchylnost ledvin k ischemii a jejich znalost (např. chronické hodnoty krevního tlaku u hypertoniků) může sehrát důležitou úlohu při stanovení individuálních cílů.

Noradrenalin je základním vazopresorem, který se v klinické praxi využívá ke korekci hypotenze u stavů s nízkou systémovou cévní rezistencí. Dříve rozšířený názor, že noradrenalin je lékem, který vzhledem ke své vazokonstrikční aktivitě zhoršuje funkci ledvin, je dnes definitivně vyvrácen. Doporučení autorů dává klinickým lékařům možnost výběru mezi noradrenalinem a dopaminem jako vazopresory první volby. Toto doporučení je v souladu s nadnárodním doporučením pro léčbu sepse (Dellinger et al., 2008) a je důsledkem naprosté absence prospektivních studií, které by oba vazopresory srovnávaly. Nicméně multicentrická prospektivní observační studie SOAP naznačila, že podávání dopaminu by mohlo být spojeno s horší mortalitou u nemocných v šoku (Sakr et al., 2006). Recentní randomizovaná kontrolovaná studie 252 pacientů v septickém šoku sice rozdíl v mortalitě neprokázala, ale podávání dopaminu bylo spojeno s vyšší incidencí poruch srdečního rytmu (Patel et al., 2010). S napětím jsou proto očekávány výsledky dosud největší studie srovnávající noradrenalin a dopamin u 1 600 kriticky nemocných.

Prevence CIN je v doporučeních rozptýlena do jednotlivých tematických celků a není systematicky analyzována. Především je nutné konstatovat, že na toto téma neexistují kvalitní studie u kriticky nemocných, u nichž je mnoho dalších proměnných ovlivňujících funkci ledvin. Opět vyvstává otázka, zdali je možné na tuto skupinu nemocných přenášet výsledky studií zahrnujících zcela odlišné populace pacientů (např. elektivní srdeční katetrizace apod.). Ucelená analýza této problematiky, která v dokumentu chybí, by měla zahrnout i další aspekty prevence CIN: typ kontrastní látky, její dávku, časový interval mezi jednotlivými procedurami, protokol hydratace, dávky jednotlivých testovaných léků apod. (Goldfarb et al., 2009). Autoři se přiklání k podávání teofylinu, bikarbonátu, a naopak nedoporučují podávání N-acetylcysteinu (NAC). Analýza literatury je však ve všech případech konzistentně heterogenní a neumožňuje formulovat preferenční doporučení (Zoungas et al., 2009; Goldfarb et al., 2009). Bez výhrady nelze přijmout ani návrh autorů k periprocedurální hemofiltraci k prevenci CIN po koronární intervenci u vysoce rizikových pacientů s pokročilou chronickou renální nedostatečností (grade 2C). Toto doporučení je založeno na jediné malé, monocentrické studii a většina autorit nedoporučuje rutinní profylaktické používání hemofiltrace v této indikaci u kriticky nemocných (Venkataraman, 2008; Dennen et al., 2009).

Publikovaná doporučení odhalují řadu oblastí v prevenci AKI, na které dosud neznáme odpověď. Často jsme odkázáni na názory expertů spíše než na konkrétní důkazy. V klinické praxi zatím nelze očekávat magický lék či postup k prevenci AKI a k ochraně renálních funkcí. Klíčovým faktorem zůstává kvalitní intenzivní péče jako celek. Publikované série ukazují, že lze v nemocnicích zabránit přibližně 30 % případů AKI a dalšími jednoduchými opatřeními toto procento ještě významně zvýšit. Těmi jsou především včasná a dostatečná objemová náhrada, rychlá identifikace a korekce hypotenze, přerušování a/nebo vyvazování se nefrotoxických léků a včasné rozpoznání pacientů v riziku.

#### Literatura

Abuelo JG. Normotensive ischemic acute renal failure. *N Engl J Med* 2007;357:797–805. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, et al; Acute Dialysis Quality Initiative Workgroup. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004;8:R204–12.

Dart AB, Mutter TC, Ruth CA, Taback SP. Hydroxyethyl starch (HES) versus other fluid therapies: effects on kidney function. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;20:CD007594.

Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med* 2008;34:17–60.

Dennen P, Douglas IS, Anderson R. Acute kidney injury in the intensive care unit: an update and primer for the intensivist. *Crit Care Med* 2010;38:261–275.

Goldfarb S, McCullough PA, McDermott J, Gay SB. Contrast-induced acute kidney injury: specialty-specific protocols for interventional radiology, diagnostic computed tomography radiology, and interventional cardiology. *Mayo Clin Proc* 2009;84:170–179.

Novák I, Matějovič M, Černý V. Akutní selhání ledvin a eliminační techniky v intenzivní péči. Praha: Maxdorf, 2008.

Patel GP, Grahe JS, Sperry M, et al. Efficacy and safety of dopamine versus norepinephrine in the management of septic shock. *Shock* 2010, v tisku.

Sakr Y, Reinhart K, Vincent JL, et al. Does dopamine administration in shock influence outcome? Results of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) Study. *Crit Care Med* 2006;34:589–597.

Venkataraman R. Can we prevent acute kidney injury? *Crit Care Med* 2008;36:S166–171.

Zoungas S, Ninomiya T, Huxley R, et al. Systematic review: sodium bicarbonate treatment regimens for the prevention of contrast-induced nephropathy. *Ann Intern Med* 2009;151:631–638.

## Antagonista endotelinu avosentan u pacientů s diabetickou nefropatií výrazně snižuje proteinurii, ale za cenu retence tekutin

Mann JFE, Green D, Jamerson K, et al. Avosentan for overt diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:527–535.

**B**lokátory receptorů AT<sub>1</sub> pro angiotensin II a inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu zpomalují u pacientů s diabetickou nefropatií progresi chronické renální insuficience, ale navzdory tomu 15–20 % pacientů s diabetickou nefropatií léčených antagonisty angiotensinu progreduje během 2,5–3,5 let do terminálního selhání ledvin vyžadujícího náhradu funkce ledvin (Brenner et al., 2001; Lewis et al., 2001). Potřeba dalších léčebných postupů, které by dále zpomalily, nebo dokonce zastavily progresi chronické renální insuficience, je tedy naléhavá. Aktivace receptoru pro endotelin typu A (ET<sub>A</sub>) hraje důležitou roli v patogenezi proteinurie (Barton, 2008). Krátkodobé (dvanáctidenní) studie prokázaly, že avosentan, který inhibuje převážně receptor ET<sub>A</sub>, snižuje proteinurii u pacientů léčených maximální dávkou inhibitorů systému renin-angiotensin (Wenzel et al., 2009), dlouhodobý účinek antagonistů endotelinu na renální funkci je ale nejistý.

V komentované studii ASCEND (A Randomised, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Assess the Effect of the Endothelin Receptor Antagonist Avosentan on Time to Doubling of Serum Creatinine, End Stage Renal Disease or Death in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Diabetic Nephropathy) bylo 1 392 (z původně plánovaných 2 364) pacientů (ve věku 21–80 let) s diabetem 2. typu (trvajícím alespoň tři roky a léčeným perorálními antidiabetiky nebo inzulinem s poměrem albumin/kreatininu alespoň 35 mg/mmol kreatininu a sérovou koncentrací kreatininu 115–265 μmol/l u mužů a 106–265 μmol/l u žen), kteří byli léčeni alespoň šest měsíců inhibitory ACE nebo antagonisty angiotensinu nebo jejich kombinací, randomizováno k léčbě antagonistou endotelinu avosentanem (v dávce 25 nebo 50 mg) nebo placebem. Do studie nebyli zařazeni mj. pacienti s diabetem 1. typu, nediabetickým onemocněním ledvin, po transplantaci ledvin, s kalkulozanou glomerulární filtrací < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, krevním tlakem > 160/110 mm Hg, chronickým srdečním selháním NYHA III–IV, glykovaným hemoglobinem > 12 %, anamnézou akutního infarktu myokardu, nestabilní anginy pectoris, cévní mozkové příhody nebo po koronární revaskularizaci. Do studie

nebyli zařazeni ani pacienti užívající spironolacton, eplerenon nebo amiodaron. Cílový krevní tlak byl < 130/85 mm Hg (k dosažení tohoto cílového tlaku bylo dovoleno zvýšit dávku inhibitorů ACE a antagonistů angiotensinu, event. přidat i diuretikum, blokátor kalciového kanálu nebo beta-blokátor a další antihypertenziva).

Průměrný věk pacientů zařazených do studie byl 61 let, cca 70 % bylo mužů, průměrný BMI byl 30, cca 30 % pacientů mělo ischemickou chorobu srdeční, 14 % pacientů mělo chronické srdeční selhání, průměrný vstupní krevní tlak byl 137/77 mm Hg, glykovaný HbA<sub>1c</sub> 8 %, sérová koncentrace kreatininu 185 μmol/l, střední vstupní albuminurie byla 160 mg/mmol kreatininu. Celkem 66 % pacientů bylo léčeno inzulinem, 11 % glitazony, 67 % inhibitory ACE, 42 % antagonisty angiotensinu, 44 % blokátory kalciových kanálů, 35 % beta-blokátory, 64 % diuretiky a statiny užívalo 56 % pacientů.

Primární složený sledovaný cílový parametr zahrnoval zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu, terminální selhání ledvin (kalkulovaná glomerulární filtrace < 15 ml/min, nebo nutnost dialýzy či transplantace ledvin) nebo smrt. Sekundárními sledovanými parametry byly poměr albumin/kreatinin v moči a kardiovaskulární prognóza. Diagnóza chronického srdečního selhání vyžadovala, aby pacient vykazoval typické příznaky srdečního selhání, byl pro srdeční selhání nově léčen, a navíc byl přijat alespoň na 24 hodin do nemocnice.

Studie byla předčasně ukončena po střední době sledování jen čtyři měsíce (nejdelší doba sledování ve studii byla 16 měsíců) pro zvýšený počet kardiovaskulárních příhod u pacientů léčených avosentanem.

Vzhledem ke krátké době sledování nebylo možno prokázat žádný vliv avosentanu na progresi renální insuficience a mortalitu, rovněž rychlost ztráty glomerulární filtrace byla ve všech třech větvích podobná (2,5–4 ml/min/6 měs.), avosentan ale statisticky vysoce významně snížil poměr albumin/kreatinin v moči, který klesl u pacientů léčených 25 mg avosentanu o 44,3 % a u pacientů léčených 50 mg avosentanu o 49,3 %, naproti tomu u pacientů s placebem jen o 9,7 %.

Tělesná hmotnost se během sledování v žádné z větví statisticky významně nezměnila (i když u pacientů léčených avosentanem byl trend k mírnému vzestupu tělesné váhy o 0,4, resp. 0,3 kg, systolický i diastolický krevní tlak ale klesl v obou avosentanových větvích asi o 3–4 mm Hg a nezměnil se ve větvi placebové. Cílový krevní tlak dosáhl po třech měsících léčby 67 %, resp. 63 % pacientů léčených avosentanem a jen 50 % pacientů na placebo. Nežádoucí účinky, které vedly k předčasnému ukončení studie, se vyskytly významně častěji u pacientů léčených avosentanem (19,6 %, resp. 18,2 %) než u pacientů na placebo (11,5 %), rozdíl byl způsoben zejména vyšším výskytem retence tekutin a srdečního selhání u pacientů léčených avosentanem. U pacientů léčených avosentanem došlo ke statisticky významnému poklesu hemoglobinu o 11,4, resp. 11 g/l, v placebové větvi se hemoglobin statisticky významně nezměnil (pokles o 0,1 g/l). Rozdíly v mortalitě (4,6 %, resp. 3,6 % u pacientů léčených avosentanem vs. 2,6 % u pacientů s placebem) nebyly statisticky významné.

### ■ KOMENTÁŘ

**Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.**

*Avosentan tedy u pacientů s diabetem léčených inhibicí systému renin-angiotensin dále významně snížil proteinurii, ale zvýšil také významně retenci tekutin a výskyt srdečního selhání se (statisticky nevýznamným) trendem ke zvýšení mortality u pacientů léčených 50 mg avosentanu. Vyšší dávka avosentanu také vedla*

k významnějšímu poklesu kalkulované glomerulární filtrace, obě dávky avosentanu snížily hodnotu hemoglobinu a u pacientů léčených avosentanem se také častěji vyskytovala hypoglykémie a hypotenze.

Endotelin má dva typy receptorů ( $ET_A$  a  $ET_B$ ), jejichž stimulace má částečně antagonistický účinek. Aktivace  $ET_A$  vede k vazokonstrikci, hypertenzi, endotelové dysfunkci, inzulinové rezistenci a stimuluje i zánět a fibrózu. Naproti tomu aktivace renálních receptorů  $ET_B$  má natriuretický účinek. Antiproteinurický účinek endotelinových antagonistů je nepochybně zprostředkován inhibicí receptoru  $ET_A$ . Výrazný antiproteinurický účinek avosentanu, antagonisty endotelinu inhibujícího převážně receptor  $ET_A$ , byl prokázán v nedávno publikované krátkodobé (tříměsíční) studii u 286 pacientů s diabetem 2. typu a nefropatií (Wenzel et al., 2009). V dávkách 5–50 mg snížil avosentan proteinurii o 28,7–44,8 %.

V komentované studii ASCEND měl avosentan impresivní účinek na proteinurii, kterou snížil u pacientů již léčených inhibitory systému renin-angiotensin o téměř 50 %. Takovýto pokles proteinurie byl ve studii RENAAL (Brenner et al., 2001) spojen se snížením rizika vývoje terminálního selhání ledvin o 50 % (de Zeeuw et al., 2004). Pokles proteinurie navozený avosentanem jistě nelze vysvětlit jen malým rozdílem v krevním tlaku ve srovnání s placebem, význam počátečního mírného poklesu glomerulární filtrace navozeného vyšší dávkou avosentanu pro jeho případný dlouhodobý renoprotektivní účinek nelze vzhledem ke krátké době sledování posoudit.

U pacientů léčených avosentanem došlo zřejmě nejen k retenci tekutin (rozdíl ve váze nebyl statisticky významný), ale také k jejich redistribuci. Sklon k retenci tekutin byl u avosentanu pozorován při dávkách vyšších než 5 mg/den, snad v důsledku jeho omezené  $ET_A$  selektivity (Wenzel et al., 2009) a inhibice receptorů  $ET_B$ . Selektivní antagonisté  $ET_A$  skutečně k retenci sodíku nevedou a mají spíše účinek natriuretický (Ritz a Wenzel, 2010). Je zajímavé, že u pacientů s chronickým srdečním selháním antagonisté receptorů  $ET_A$  sice zvyšovali riziko periferních otoků, ale nikoli plicního edému (Kelland a Webb, 2006). Je jistě možné, že ke zvýšenému výskytu retence tekutin přispěl ve studii ASCEND i výběr studovaných pacientů; již vstupně mělo cca 15 % studovaných proteinurických pacientů s diabetickou nefropatií periferní otoky. Pokles hemoglobinu u pacientů léčených avosentanem velmi pravděpodobně souvisel alespoň zčásti s retencí tekutin. Příčinou zvýšené retence tekutin mohla být kromě již přítomného méně závažného srdečního selhání (NYHA I–II) také léčba blokátory kalciových kanálů (45 %) a glitazony (10 %), rozdíly mezi pacienty léčenými avosentanem a placebem to však jistě nevysvětluje. Klinicky je velmi obtížné odlišit retenci tekutin od srdečního selhání, ale jistě alarmující je trend k vyšší mortalitě u pacientů léčených avosentanem.

Avosentan (a další antagonisté receptorů  $ET_A$ ) tedy představují nadějný lék pro léčbu diabetické nefropatie, otázkou ale je, zda je šance udržet velký antiproteinurický účinek a minimalizovat negativní vliv na retenci tekutin. Kromě vyšší  $ET_A$  selektivity a nižších dávek endotelinových antagonistů může být důležitá zvýšená opatrnost u pacientů léčených antagonisty endotelinu (vyloučení pacientů s chronickým srdečním selháním, monitorace tělesné hmotnosti a hemoglobinu, vynechání dalších léků, které mohou přispívat k retenci tekutin, jako jsou antagonisté kalcia a glitazony) a také omezení sodíku v dietě a léčba diuretiky. Zda mají antagonisté endotelinu místo v léčbě diabetické a jiných nediabetických nefropatií, však ukáží teprve další klinické studie.

## Literatura

- Barton M. Reversal of proteinuric renal disease and the emerging role of endothelin. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008;4:490–501.
- Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861–869.
- De Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, et al. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lessons from RENAAL. *Kidney Int* 2004;65:2309–2320.
- Kelland NF, Webb DJ. Clinical trials of endothelin antagonists in heart failure: a question of dose? *Exp Biol Med* (Maywood) 2006;231:696–699.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851–860.
- Ritz E, Wenzel R. Endothelin receptor antagonists in proteinuric renal disease: every rose has its thorn. *J Am Soc Nephrol* 2010; doi:10.1681/ASN.2010010047.
- Wenzel RR, Littke T, Kuranoff S, et al. The endothelin antagonist avosentan reduces albumin excretion rate in diabetic patients with macroalbuminuria. A randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:655–664.

## Zvýšené močové koncentrace uromodulinu zvyšují riziko vývoje chronického onemocnění ledvin

Köttgen A, Hwang S-J, Larson MG, et al. Uromodulin levels associate with a common UMOD variant and risk for incident CKD. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:337–344.

Genetické faktory nepochybně významným způsobem ovlivňují riziko vzniku a progresu chronického onemocnění ledvin. Nedávné celogenomové vyhledávání ve vzorku 19 877 pacientů z kohorty CHARGE (Cohorts for Hearts and Aging Research in Genomic Epidemiology Consortium) zjistilo asociaci minoritní alely genu UMOD kódujícího uromodulin (Tammův-Horsfallův protein) rs4293393, která se vyskytuje u 18 % osob v populaci s chronickým onemocněním ledvin a kalkulovanou hodnotou glomerulární filtrace (Köttgen et al., 2009).

Vzácné mutace genu pro uromodulin jsou příčinou familiární juvenilní hyperurikemické nefropatie (medulární cystické choroby ledvin – Hart et al., 2002) a pracovníci Ústavu dědičných metabolických poruch I. LF UK a VFN nedávno ukázali, že porušená syntéza uromodulinu je přítomna i u dalších forem juvenilní hyperurikemické nefropatie primárně způsobených mutací jiných genů (Vyletal et al., 2006). Gen pro uromodulin je transkribován výhradně v ledvinách, uromodulin (Tammův-Horsfallův protein) je nejvíce zastoupeným proteinem v moči zdravých lidí, ale jeho fyziologická role stále není zcela jasná (Serafini-Cessi et al., 2003).

Cílem komentované studie bylo zjistit, zda jsou v běžné populaci koncentrace uromodulinu asociovány s chronickým onemocněním ledvin a zda polymorfismus (SNP) rs4293393 ovlivňuje močové koncentrace uromodulinu. Obě hypotézy byly testovány na vybraném vzorku osob z Framingham Heart Study (FHS) a poté konfirmovány na vzorku osob z jiné populační studie Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC). Do studie byli účastníci vybráni tak, aby rovnoměrně zastupovali tři genotypy rs4293393.

Z Framingham Heart Study bylo vybráno 200 pacientů, kteří neměli na začátku sledování žádné známky chronického onemocnění ledvin (kalkulovaná glomerulární filtrace dle MDRD byla  $> 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  a poměr albumin/kreatinin v moči byl  $< 25 \text{ mg/g}$  kreatininu u žen a  $< 17 \text{ mg/g}$  kreatininu u mužů). Jako probandi bylo vybráno 100 pacientů, kteří na konci sledování (asi po deseti letech) měli nejnížší kalkulovanou glomerulární filtraci, jako kontroly byly vybrány osoby, které měly i na konci sledování kalkulovanou glomerulární filtraci  $> 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  a odpovídaly probandům z hlediska věku a pohlaví. Ze studie ARIC

bylo vybráno 42 osob (13, 15 a 14 pro každý genotyp rs4293393) vstupně bez známek chronického onemocnění ledvin. Glomerulární filtrace byla kalkulována dle zjednodušeného vzorce ze studie MDRD, uromodulin byl měřen imunanalýzou a elektroforézou s následnou identifikací pomocí specifické protilátky.

Průměrný věk vybraných osob ze studie FHS byl 63,8 let a 60 % z nich byly ženy. Koncentrace uromodulinu se pohybovala v rozmezí 0,2–70,9 µg/ml u probandů a 0,2–49,9 µg/ml u kontrol. Močové koncentrace uromodulinu hraničně významně negativně korelovaly s glykemií, ale nekorelovaly s věkem, systolickým krevním tlakem, HDL cholesterolem ani albuminurií.

Vstupní močové koncentrace uromodulinu byly statisticky významně vyšší u probandů než u kontrol (geometrický průměr 5,58 vs. 3,71 µg/ml). Močové koncentrace uromodulinu (a podobně i poměr uromodulin/kreatinin) byly asociovány s rizikem vzniku chronického selhání ledvin. Riziko se neměnilo, ani když byly do modelu renálního rizika zapracovány vstupní kalkulované glomerulární filtrace a albuminurie a asociace mezi močovými koncentracemi uromodulinu a rizikem vzniku chronického onemocnění ledvin byla přítomna u mladších i starších osob a u pacientů bez diabetu. Jak močové koncentrace uromodulinu, tak kalkulovaná glomerulární filtrace byly asociovány s přítomností C alely rs4293393. Tento vztah byl poté potvrzen i na vzorku pacientů ze studie ARIC.

Ve studii s 200 pacienty s chronickým onemocněním ledvin (kalkulovanou glomerulární filtrací < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) z Framingham Heart Study korelovaly vstupní močové koncentrace uromodulinu s genotypem rs4293393 a prognózou pacientů po 9,9 letech sledování. Zvýšené močové koncentrace uromodulinu (o 51 % vyšší než u kontrol) byly potvrzeny u pacientů se stejným genotypem i ve studii ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities). Zvýšené močové koncentrace uromodulinu jsou tedy spojeny s jedním z běžných polymorfismů genu UMOD a zvyšují významně riziko vývoje chronické renální insuficience.

## ■ KOMENTÁŘ

**Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.**

V komentované studii zvýšené močové koncentrace uromodulinu predikovaly vznik chronického onemocnění ledvin během deseti-letého sledování. Močové koncentrace uromodulinu byly přitom asociovány s genotypem UMOD rs4293393. Přítomnost každé jednotlivé protektivní alely C snižuje riziko chronického onemocnění o 24 %, riziko vývoje chronického onemocnění ledvin pravděpodobně souvisí s vlivem polymorfismu na tubulární sekreci a močovou exkreci uromodulinu (přítomnost protektivní C alely snižuje močové koncentrace uromodulinu). Močová koncentrace nebo močové vylučování uromodulinu (např. poměr uromodulin/kreatinin v moči) by tak mohly být důležitým prediktorem rizika budoucího vývoje chronického onemocnění ledvin.

Uromodulin (Tammův-Horsfallův protein) je produkován tubulárními buňkami tlustého vzestupného raménka Henleovy kličky a začátku distálního tubulu, které jej secernují do tubulární tekutiny. Uromodulin inhibuje bakteriální kolonizaci močového traktu, tvorbu močových kamenů, váže a aktivuje leukocyty a hraje zřejmě roli také v nepropustnosti tlustého vzestupného raménka Henleovy kličky pro vodu.

Dosavadní studie ukazovaly spíše na zvýšené renální riziko nízkých močových koncentrací uromodulinu. Ty se vyskytují u familiární juvenilní hyperurikemické nefropatie (Vyletal et al., 2006), pravděpodobně v důsledku suprese sekrece normálního uromodulinu proteinem transkribovaným dle mutované alely.

U těchto nemocných může být jedním z důvodů poškození tubulárních buněk retence mutované alely v tubulární buňce s její následnou apoptózou. Mutovaný uromodulin uvolňovaný do intersticia ledvin navíc může vyvolat imunitní reakci a intersticiální nefritidu. Nižší močové koncentrace uromodulinu byly před mnoha lety ale popsány i u pacientů s chronickou renální insuficiencí (Thornley et al., 1985). Ve zcela nedávné publikaci (Prajczar et al., 2010) koreloval v průřezové studii u 77 pacientů s různými chronickými nefropatiemi močový uromodulin pozitivně a sérový uromodulin negativně s kalkulovanou glomerulární filtrací. Nízké močové koncentrace uromodulinu jsou proto považovány za známku poškození distálního tubulu (Serafini-Cessi et al., 2003).

Mechanismus, jímž může polymorfismus UMOD zvyšovat močové koncentrace uromodulinu, není zcela jasný, kromě zvýšené transkripce a translace může jít např. o snadnější uvolňování uromodulinu do moči. Není také jasné, zda je poškození ledvin u osob s vyšší koncentrací uromodulinu v moči způsobeno nedostatkem uromodulinu uvnitř tubulárních buněk, nebo např. porušenou glykosylací uromodulinu, která může negativně ovlivnit jeho předpokládanou roli ve vrozené imunitě. Patogenetický vztah mezi zvýšenou tubulární sekrecí a rizikem vývoje chronického onemocnění ledvin bude teprve nutno objasnit.

Je pravděpodobné, že gen UMOD je jen jedním z genů, které mají vliv na riziko vzniku a progresu chronického onemocnění ledvin v obecné populaci (Sedor, 2010). Nedávno byl prokázán zásadní význam polymorfismu v genu MYH9 pro zvýšené riziko chronického onemocnění ledvin a selhání ledvin u Afroameričanů (Freedman a Sedor, 2008). Jiná studie prokázala vztah mezi polymorfismy v genu TCF7L2 a sníženou renální funkcí a rychlostí její ztráty (Köttgen et al., 2009). Teprve další studie nám zřejmě dají komplexnější představu o genetickém podkladu renálního rizika.

Na dalších populačních vzorcích také bude nutno verifikovat, zda by vyšetřování močové koncentrace, resp. exkrece uromodulinu mohlo sloužit jako užitečný marker budoucího vývoje chronického onemocnění ledvin, tedy jako marker zvýšeného renálního rizika (rizika vývoje chronického onemocnění ledvin) u zdravých osob.

U pacientů s chronickým onemocněním ledvin naopak v souvislosti s progresí chronické renální insuficience a poškozením tubulárních buněk ve vzestupném tlustém raménku Henleovy kličky zřejmě dochází k poklesu močové exkrece uromodulinu, která je úměrná poklesu glomerulární filtrace. Longitudinální studie s opakovaným měřením močové exkrece uromodulinu během vývoje chronického renálního onemocnění by měly ukázat, zda je pokles močového uromodulinu u pacientů s chronickým onemocněním ledvin lepším prediktorem rizika vývoje terminálního selhání ledvin než např. zvýšená sérová koncentrace kreatininu.

Další studie by také měly vysvětlit roli uromodulinu v patogenezi jak vzniku, tak progresu chronického onemocnění ledvin.

## Literatura

- Freedman BI, Sedor JR. Hypertension-associated kidney disease: perhaps no more. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:2047–2051.
- Hart TC, Gorry MC, Hart PS, et al. Mutations of the UMOD gene are responsible for medullary cystic kidney disease 2 and familial juvenile hyperuricemic nephropathy. *J Med Genet* 2002;39:882–892.
- Köttgen A, Glazer NL, Dehghan A, et al. Multiple loci associated with indices of renal function and chronic kidney disease. *Nat Genet* 2009;41:712–717.
- Köttgen A, Hwang S-J, Ramekand E, et al. TCF7L2 variants associate with CKD progression and renal function in population-based cohorts. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1989–1999.

Prajczek S, Heidenreich U, Pfaller W. Evidence for a role of uromodulin in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2010; doi: 10.1093/ndt/gfp748.

Sedor JR. Uromodulin and translational medicine: will th SNPs bring zip to clinical practice? *J Am Soc Nephrol* 2010;21:199–208.

Serafini-Cessi F, Malagolini N, Cavallone D. Tamm-Horsfall glycoprotein: biology and clinical relevance. *Am J Kidney Dis* 2003;42:658–676.

Thornley C, Dawney A, Cattell WR. Human Tamm-Horsfall glycoprotein: urinary and plasma levels in normal subjects and patients with renal disease determined by a fully validated radioimmunoassay. *Clin Sci (London)* 1985;68:529–535.

Vyletal P, Kublová M, Kalbáčová M, et al. Alterations of uromodulin biology: a common denominator of the genetically heterogeneous FJHN/MCKD syndrome. *Kidney Int* 2006;70:1155–1169.

## Nefrektomie afunkčního štěpu je pro pacienty výhodnější

Ayus JC, Achinger SG, Lee S, Sayegh MH, Go AS. Transplant nephrectomy associates with improved survival in patients with failed renal allograft. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:374–380.

**T**ransplantace ledviny představuje metodu léčby nemocných s nezvratným selháním ledvin a významně prodlužuje jejich přežití. Na druhé straně návrat nemocných do dialyzační léčby je spojen s nepřehlédnutelným rizikem úmrtí, které je vyšší než riziko úmrtí nemocných na čekací listině. V USA pouze 15 % nemocných podstoupí opakovanou transplantaci ledviny. Pro zbytek nemocných by tak změna přístupu k jejich léčbě mohla být nadějí na lepší výsledky. Jenom v USA je takovýchto nemocných 2 000 ročně. Dialyzovaní nemocní s afunkčním štěpem mají častěji anémii a hypalbuminémii. I když se soudí, že tito nemocní nemají adekvátní predialyzační péči, je jisté, že se na jejich stavu podílí i chronický zánět. Ten je charakterizován mimo již uvedenou anémii a hypalbuminémii také vysokou koncentrací feritinu a vyšší hodnotou CRP. Nefrektomie afunkční transplantované ledviny tento stav odstraní, a to i tehdy, není-li přítomna zjevná rejekce. Zatím ale není jisté, zda nefrektomie štěpu povede také ke zlepšení přežívání nemocných. Proto autoři analyzovali rozsáhlý reprezentativní soubor nemocných s cílem prokázat, že nefrektomie štěpu je spojena se zlepšením výsledků.

Autoři identifikovali mezi 10 951 pacienty, kteří se vrátili do dialýzy poté, co jim selhala transplantovaná ledvina, celkem 3 451 nemocných, jimž byl odstraněn štěp v průměru 1,66 roku po znovuzahájení dialyzační léčby. Nemocní, kteří podstoupili graftektomii, byli mladší o 4,6 roku a bylo mezi nimi více černochů, ale méně Hispánců, méně kuřáků, méně mužů, méně byla zastoupena anamnéza ischemické choroby srdeční, diabetu, chronické obstrukční plicní nemoci a nádorů v anamnéze. Na druhé straně pacienti, kteří podstoupili graftektomii, byli častěji nemocní s vyššími koncentracemi kreatininu a albuminu a měli častěji indukční léčbu s ATG/OKT3. V anamnéze nemocných, kteří podstoupili graftektomii, byla častěji hospitalizace pro horečky, anémii, sepsi a infekce močových cest.

Z celé kohorty zemřelo v průběhu sledování ( $2,93 \pm 2,26$  roku) 3 785 nemocných. Z toho 1 106 nemocných bylo ve skupině s graftektomií a 2 679 nemocných graftektomií nepodstoupilo. V mnoho-  
rozměrové Coxově statistickém modelu bylo zjištěno, že graftektomie sníží riziko úmrtí o 32 %. Autoři dále opakovali statistiku pro různé klinické situace, ale graftektomie vždy snížila riziko úmrtí. Nemocní po graftektomii měli dokonce větší šanci podstoupit opakovanou transplantaci (10 % vs. 4,1 %). Po nefrektomii afunkčního štěpu zemřelo pouze 1,5 % během 30 dní po operaci. Autoři proto uzavírají, že je vhodné změnit současné klinické paradigma, a doporučují provést prospektivní randomizovanou studii, ve které by se ověřila výhodnost nefrektomie afunkčního štěpu.

## ■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Komentovaná práce amerických autorů se zabývá vysoce aktuálním a přitom podceňovaným tématem. Všechna naše pozornost je věnována zařazování na čekací listinu, přístupu nemocných k transplantacím a výsledkům transplantací ledvin. Co se stane s pacienty, kterým štěp selže, mnoho studií nezkoumalo, ale z klinické praxe dialyzačních středisek je známo, že jde o vysoce rizikovou skupinu.

Lze se domnívat, že léčebná opatření běžně uplatňovaná u nemocných s chronickými nefropatiemi ve stadiu 3 a 4 nemusejí být realizována po transplantaci ledviny. Jedním z vysvětlení může být fakt, že naprostá většina nemocných po transplantaci ledviny je ve stadiu 3T (GFR 0,99–0,50 ml/s/1,73 m<sup>2</sup>), přitom progresse do stadia 4T může být celou řadu let velmi pomalá. Střední doba funkce transplantované ledviny od zemřelého dárce je deset let. Hlavním důvodem ztráty její funkce je chronická rejekce; většinou zprostředkovaná protilátkami. Dárcovsky specifické protilátky mohou vzniknout kdykoli po transplantaci a jejich opakovaná tvorba je odpovědná za následné poškození štěpu. Je známo, že se tyto protilátky mohou tvořit v souvislosti s prodělanou virózou, nevhodně indikovaným snížením dávek imunosupresiv, vynecháním léků ze strany pacienta apod. Toto může nastat například po osmi letech bezproblémového průběhu po transplantaci. Progrese dysfunkce štěpu je pak ale rychlá a je srovnatelná s progresí u některých autoimunitních onemocnění. V této situaci je nemocný vystaven intenzivnější imunosupresi a současně i závažné renální dysfunkci se všemi metabolickými komplikacemi. Všudypřítomná polypragmazie je dalším faktorem, který prakticky znemožňuje dodržování všech doporučení pro léčbu nemocných s progresivními nefropatiemi. Většina nemocných je psychicky fixována na transplantovanou ledvinu a neumí si představit návrat do dialyzační léčby. Je jasné, že i v ČR je pro řadu nemocných retransplantace již vzhledem ke zdravotnímu stavu neuskutečnitelná a tito nemocní často znovuzahájí dialyzační léčbu později.

Mortalita nemocných navrátilých se do dialyzační léčby je přitom významným problémem také u nás. Komentovaná studie ukázala, že graftektomie je spojena s delším přežíváním nemocných. Běžnou dosavadní praxí je ponechat tzv. zbytkovou imunosupresi po několika měsících s cílem zachovat diurézu a odvrátit pozdní rejekci transplantované ledviny (Danovitch, 2005). To je pravděpodobně chyba, protože nemocní užívají imunosupresi v době, kdy jsou vystaveni akcelerovanému systémovému zánětu. Dosud je graftektomie indikována v případě tzv. symptomatického štěpu, který se projevuje terminální rejekcí: teploty, vyšší CRP, hematurie, zvětšení a bolestivost štěpu. I chirurgická stránka graftektomie není zanedbatelná – jde o operaci ve značně jizevnatém terénu a hojení operační rány je zřídka kdy per primam. I když dosud nebyly provedeny prospektivní randomizované studie, je velmi pravděpodobné, že nefrektomie afunkčního štěpu krátce po zahájení dialyzační léčby bez ohledu na to, zda je štěp tzv. symptomatický, či nikoli, je v konečném důsledku pro pacienty výhodnější. Proto bychom měli změnit naši dosavadní praxi a doporučovat graftektomii prakticky u všech nemocných vracejících se do dialýzy.

## Literatura

Danovitch GM. Handbook of kidney transplantation. Lippincott Williams and Wilkins, 2005.

## Bortezomib v léčbě humorální rejekce

Walsh RC, Everly JJ, Brailey P, et al. Proteasome inhibitor-based primary therapy for antibody-mediated renal allograft rejection. *Transplantation* 2010;89:277–284.

**P**řítomnost dárcovskými specifických protilátek při akutní rejekci je spojena s horším osudem transplantované ledviny. Naopak nemocní s akutní celulární rejekcí bez těchto protilátek mají výsledky transplantací lepší. Léčebná opatření proti humorální imunitní odpovědi, která rychle sníží výskyt dárcovskými specifických protilátek, mají výsledky podobné léčbě celulární rejekce.

Protilátky jsou tvořeny především zralými plazmatickými buňkami. Dosavadní strategie pro léčbu protilátkami zprostředkované (humorální) rejekce sestávají z plazmaferéz, intravenózních imunoglobulinů, rituximabu a králičího antithymocytárního globulinu. Tyto postupy likvidují nezralé B-lymfocyty, ale ani jeden z nich neovlivňuje zralé plazmatické buňky, které protilátky tvoří. Bortezomib je inhibitor proteasomů, který působí přímo na plazmatické buňky. Z dosud provedených studií je zřejmé, že bortezomib rychle a trvale snižuje dárcovskými specifické protilátky a je účinnější než intravenózní imunoglobuliny, králičí antithymocytární globulin a rituximab. Proto může být považován za možnou alternativu k léčbě humorální rejekce.

Bortezomib byl dosud použit pouze k léčbě humorálních rejekcí refrakterních k dosavadní léčbě. Logicky dalším krokem bylo proto vyzkoušet tento přípravek v primární léčbě humorální rejekce.

Humorální rejekce byla definována podle aktuální verze Banffské klasifikace (update 2007) jako přítomnost dvou ze tří ukazatelů: dárcovskými specifické protilátky, histologické změny a pozitivní barvení C4d v peritubulárních nebo glomerulárních kapilárách. Barvení C4d bylo provedeno při každé biopsii a dárcovskými specifické protilátky byly stanoveny metodou Luminex. Léčba humorální rejekce spočívala v kombinaci podání bortezomibu, rituximabu a plazmaferéz. Plazmaferézy byly provedeny v citrátové antikoagulaci a byly provedeny proti roztoku s 5% albuminem. Po plazmaferéze byl podán bortezomib ( $1,3 \text{ mg/m}^2$ ) v intravenózní injekci a po ní následovala injekce s rituximabem ( $375 \text{ mg/m}^2$ ). Další plazmaferézy byly provedeny ve 4., 8. a 11. dni a po každé plazmaferéze byl podán bortezomib. Třicet minut před každou injekcí bortezomibu byl podán methylprednisolon ( $100/50 \text{ mg i.v.}$ ). Plazmaferézy po léčbě humorální rejekce byly provedeny 14., 16. a 18. den.

Podle tohoto nového protokolu byli léčeni dva pacienti. První pacient byl 23letý muž po transplantaci od žijícího nepříbuzného dárce. Příjemce měl 0% panel protilátek, negativní cross-match, žádnou shodu v A, B a DR loku HLA systému, jedna shoda byla zaznamenána v DQ a v Bw loku. V anamnéze příjemce již byly dvě neúspěšné transplantace. Po transplantaci byl pacient léčen indukční imunosupresí s thymoglobulinem ( $5 \times 1,5 \text{ mg/kg}$ ), MMF ( $2 \text{ g/den}$ ), tacrolimem ( $10\text{--}15 \text{ ng/ml}$ ) a steroidy, které byly vysazeny sedmý potransplantační den. Třináctý den byla provedena biopsie pro zhoršení funkce štěpu. V biopsii byla prokázána akutní rejekce zprostředkovaná protilátkami. Nemocný byl léčen podle nového, výše popsaného schématu. Kontrolní biopsie byla provedena 28. pooperační den, tedy 14 dní po zahájení léčby. V této biopsii již bylo patrné jen minimálně pozitivní C4d barvení a bylo zaznamenáno výrazné snížení hladin protilátek proti dárcovským antigenům. Z nežádoucích účinků autoři zaznamenali pouze přechodnou anémii a během šesti měsíců se nevyskytly oportunní infekce ani tumory.

Druhým pacientem byla 41letá příjemkyně ledviny od syna, která se s dárce neshodovala po jednom antigenu v A, B, DR, DQ a Bw loku v HLA systému, měla 0% panel reaktivních protilátek, negativní cytotoxický i FACS cross-match. Imunosuprese sestávala z indukce thymoglobulinem ( $4 \times 1,5 \text{ mg/kg/den}$ ), MMF ( $2 \text{ g/den}$ ), tacrolimu a steroidy, které byly vysazeny sedmý pooperační den. Funkce štěpu se rychle rozvinula, ale sedmý den se koncentrace kreatininu zvýšila a vyšetření protilátek ukázalo na zatím nízkou hodnotu nově vzniklých dárcovskými specifických protilátek. Třináctý den byla provedena biopsie štěpu, která již ukázala na silnou depozici C4d v glomerulárních kapilárách. Opakované vyšetření dárcovskými specifických protilátek ukázalo na zjevné zvýšení anti-HLA B7. Léčba této humorální rejekce byla zahájena podle uvedeného protokolu s tím, že plazmaferézy byly provedeny pouze dvě pro obavy z krvácivých komplikací. Již 20. den po operaci byl zaznamenán výrazný pokles hodnot dárcovskými specifických protilátek a rovněž funkce štěpu se zcela normalizovala. Protilátky nebyly detekovatelné po dobu dvou měsíců po léčbě. Ve třetím měsíci byly ale detekovány nově vzniklé protilátky proti antigenům dárce. Biopsie odhalila chronickou fibrózu, ale C4d barvení bylo negativní. Funkce štěpu se nezhorsila. Přesto se autoři rozhodli podat znovu bortezomib ( $4 \times 1,3 \text{ mg/m}^2$ ) + rituximab ( $1 \times 375 \text{ mg/m}^2$ ). Injekcím bortezomibu opět předcházely plazmaferézy. Odpověď na tuto opakovanou léčbu byla rychlá a trvalá. Funkce štěpu zůstala výborná, protilátky ani proteinurie nebyly detekovatelné po dalších pět měsíců. Z nežádoucích účinků byla zaznamenána anémie, průjem a periferní neuropatie, která se rychle upravila.

Autoři již přijali podání bortezomibu jako základní léčbu rejekce zprostředkované protilátkami.

### ■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Akutní, protilátkami zprostředkovaná rejekce se vyskytuje u 5–10 % případů krátce po transplantaci ledviny. Za jedinou možnou léčbu je dosud považována kombinace plazmaferéz a IVIG, řada center používá navíc rituximab a účinný je i antithymocytární globulin. Tato léčba je ekonomicky velmi náročná a její výsledky jsou krátkodobě efektivní, funkce štěpu se reparuje. Na druhé straně ale vzniká proteinurie jako následek strukturálního poškození při chronických změnách. Ty jsou způsobeny pokračující tvorbou protilátek proti HLA antigenům dárce. Bohužel, dosud používané terapeutické postupy nejsou s to zablokovat tvorbu protilátek, jenom snižují vyžrávání B-lymfocytů. V konečném důsledku pak dojde ke zkrácení funkce štěpu.

Rizikovými faktory pro vznik rejekce zprostředkované protilátkami jsou doba strávená na dialýze, předchozí senzitivizace HLA antigeny, přítomnost panel-reaktivních protilátek, svou roli hrají pravděpodobně také donor-reaktivní paměťové T-lymfocyty. V principu ale platí, že etiologie této rejekce je špatně definována a stále zůstává mnoho otazníků.

Bortezomib je inhibitor proteasomů, který je registrován k léčbě mnohočetného myelomu. Jeho první použití v transplantační oblasti bylo uveřejněno v roce 2009 (Trivedi, 2009). Trivedi s Terasakim použili bortezomib u indických pacientů, kteří neměli prostředky na pořízení imunosuprese. Transplantované ledviny byly funkční i bez imunosupresiv, nicméně absence biopsií a abnormální renální funkce vylučuje generalizaci tohoto pilotního pozorování. Druhou nedávnou zkušenost s bortezomibem publikovali autoři této komentované práce v roce 2008. Nejdříve bortezomib s úspěchem použili pro léčbu refrakterních rejekcí (Everly, 2008). Jejich pozitivní výsledky pak vyústily ve změnu

schématu s tím, že se rozhodli použít modifikovaný protokol bortezomib-plazmaferézy-rituximab jako léčbu první linie i pro případy akutní, protilátkami zprostředkované reakce s cílem zamezit chronickým změnám.

I když se o bortezomibu v transplantologické obci v posledním roce široce diskutuje, zatím se běžně nepoužívá. Léčba bortezomibem je rovněž ekonomicky náročná a je spojena s celou řadou nežádoucích účinků. Neurotoxita je jedním z nich. Do doby, než budou provedeny prospektivní studie anebo alespoň publikovány další pacientské soubory, je třeba přehnaný optimismus brzdít. Vyřešení bezpečnosti uvedeného léčebného postupu se zatím jeví jako zásadní před tím, než bude používán ve více centrech. Každopádně ale jde o inovační postup, který má šanci definitivně eliminovat tvorbu dárcovských specifických protilátek.

#### Literatura

Everly MJ, Everly JJ, Susskind B, et al. Bortezomib provides effective therapy for antibody- and cell-mediated acute rejection. *Transplantation* 2008;86:1754.

Trivedi HL, Terasaki PI, Feroz A, et al. Abrogation of anti-HLA antibodies via proteasome inhibition. *Transplantation* 2009;87:1555.

## Kontrastní látkou indukovaná nefropatie a dlouhodobé nežádoucí účinky: příčina a důsledky

McCullough PA. Commentary: contrast-induced nephropathy and long-term adverse events: cause and effect. *Nephrol Dial Transpl* 2009;24:3578–3579.

Kontrastní látkou indukovaná nefropatie (contrast induced nephropathy – CIN) patří mezi závažné komplikace koronární angiografie, která tak může být spojena se zvýšenou morbiditou a mortalitou, nutností krátkodobé hemodialýzy, prodloužením hospitalizace i trvalým poškozením renálních funkcí. V roce 2009 publikoval Solomon a spol. výsledky studie CARE (Cardiac Angiography in Renally Impaired Patients). Jde o randomizovanou multicentrickou (25 center), dvojitě zaslepenou studii s paralelními skupinami sledování, v níž se srovnával účinek izoosmolární kontrastní látky iodoxanolu (210 pacientů) a nížkoosmotické kontrastní látky iopamidolu (204 pacientů) u nemocných se sníženou renální funkcí (eGFR v průměru 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 41 % diabetiků) po provedené koronarografii. Primárním cílem studie bylo – v souladu s definicí CIN – sledování bezprostředního účinku kontrastních látek na renální funkci, definovanou jakou zvýšení sérové koncentrace kreatininu o 0,5 mg/dl (44,2 μmol/l) v průběhu prvních 45–120 hodin po výkonu. Zjištěný počet případů byl významně nižší než předpokládaných 15 %, a to 6,7 % u iodoxanolu a 4,4 % u iopamidolu (rozdíl mezi oběma skupinami  $p = 0,39$ ). Při dalším sledování po dobu celkem pěti dní nebyly zachyceny žádné další významné komplikace. Při dlouhodobém sledování, tj. od pátého dne po dobu jednoho roku u 294 ze 414 původně zařazených (71 %), však byly celkem u 38 případů zachyceny závažné kardiovaskulární komplikace, mozkové cévní příhody a selhání funkce ledvin. Je tedy zřejmé, že koronární arteriografie u této rizikové skupiny nemocných představuje závažné dlouhodobé riziko. Navíc nemělo v této skupině po koronarografii 60 % nemocných žádnou další koronární intervenci a 11 % nevykazovalo ani postižení koronárních tepen. Většina nemocných tedy nebyla indikována k invazivnímu výkonu a podání velkého množství kontrastní látky pro ně představuje významné riziko. To platilo zvláště ve vyšší věkové skupině (nad 65 let u diabetiků). Dále je zřejmé, že monitorace renální funkce u této skupiny rizikových nemocných

po koronarografiích musí být dlouhodobá, minimálně jeden rok. Autor dále definuje algoritmus kardiologického vyšetření s tím, že o indikaci ke koronarografii by se mělo rozhodnout až po zvážení celkového rizika pro jednotlivé nemocné (ovlivnitelné a neovlivnitelné rizikové faktory).

Mezi ovlivnitelné faktory patří: typ podané kontrastní látky a její množství (nejlépe látky izotonické v množství do 70 ml); dehydratace; hypotenze, hypoxie a anémie; metabolické odchylky (hyponatremie, hypalbuminémie, hypokalémie); nefrotoxické léky (diuretika, inhibitory ACE, blokátory receptorů AT<sub>1</sub> pro angiotensin II, aminoglykosidy, nesteroidní antiflogistika, kalcineurinová imunosupresiva, nefrotoxická chemoterapeutika, některá antitumorkotika, lithium, bisfosfonáty); onemocnění spojená se zvýšením viskozity krve (paraprotein u mnohočetného myelomu, polyglobulie) či zvýšená zátěž tubulárního aparátu ledvin při velké proteinurii (nefrotický syndrom).

Mezi neovlivnitelné rizikové faktory pro vznik CIN patří: preexistující renální poškození (především od stadia CKD 3); diabetes mellitus (event. diabetické nefropatie), obezita, nefroskleróza; srdeční selhání či stavy spojené s nízkým srdečním výdejem; věk (> 75 let); transplantovaná ledvina.

#### ■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Kontrastní látkou indukovaná nefropatie je v dnešní době třetí nejčastější příčina akutního poškození až selhání ledvin u hospitalizovaných nemocných. Její hlavní příčinou je vzrůstající počet diagnostických a intervenčních radiologických vyšetření kontrastní látkou podanou ve větším množství (200–300 ml) nemocným, o nichž často nevíme, jakou mají renální funkci. Na rozvoji CIN se kromě vlastních kontrastních látek, které mají dnes i nižší nefrotoxicitu, uplatňuje řada dalších faktorů, z nichž nejdůležitější je aktuální stav hydratace. Mezi další patří vyšší věk nemocných, užívání nefrotoxických léků a přítomnost diabetes mellitus.

Jako CIN označujeme stav akutního zhoršení renální funkce definovaný zvýšením sérové koncentrace kreatininu o více než 44,2 μmol/l (0,5 mg/dl) či jeho zvýšení alespoň o 25 % oproti vstupní hodnotě. Ke zhoršení renální funkce dochází během 48–72 hodin po podání kontrastní látky.

Vzhledem k tomu, že CIN často probíhá asymptomaticky, není její incidence přesně známa. U běžné populace se vstupní koncentrací kreatininu < 135 μmol/l se její výskyt udává v rozmezí 0,6–2,3 % (na základě hlášení o nežádoucích účincích léků) (Solomon et al., 2009), skutečný výskyt však bude vyšší (7–8 %). U rizikových nemocných se incidence zvyšuje na 20–38 %, u pacientů s kreatininem > 440 μmol/l až na 50 % (Ryšavá et al., 2008). U nejčastěji vyšetřované skupiny nemocných s mírnou až střední renální insuficiencí (CKD 2–3) tvoří 11–44 %. Preexistující renální dysfunkce představuje nejzávažnější rizikový faktor. Některou z náhrad funkce ledvin je v důsledku CIN léčeno průměrně 0,4–0,8 % nemocných.

V patogenezi CIN se uplatňuje řada faktorů, především intrarenální vazokonstrikce a ischemie dřeně, přímý nefrotoxický účinek kontrastní látky, oxidační stres a apoptóza. Po aplikaci kontrastní látky se objevuje krátkodobá vazodilatace následovaná vazokonstrikcí na úrovni splanchnického řečiště s omezením přísunu kyslíku tubulárním buňkám ledvin s jejich hypoxií. Vazokonstrikce způsobí i snížení perfuze glomerulů s poklesem glomerulární filtrace. Nálož osmoticky aktivní kontrastní látky vede ke zvýšení diurézy (osmotická diuréza), akti-

vaci systému RAS a adenosinových receptorů, což následně způsobí prohloubení ischemie ledvin. Nejvíce postiženou oblastí je zevní vrstva dřevnaté části ledvin. Během delší ischemie ledvin a zvýšení intrarenálního katabolismu dochází ke zvýšené tvorbě volných kyslíkových radikálů. Roli zde hraje i acidóza, volumová deplece a snížená koncentrace magnezia. Většinou však nejde o akutní tubulární nekrózu v důsledku přímého cytotoxického poškození tubulárních buněk kontrastní látkou, ale o apoptózu s uvolněním některých proteinů plazmatické a mitochondriální membrány, včetně cytochromu C. Vzhledem ke zvyšujícímu se riziku poškození ledvinové tkáně u rizikových kardiologických nemocných (cévní změny, chronická ischemizace ledvinové tkáně, diabetes mellitus apod.) je stále v popředí otázka, jak v širokém měřítku klinické praxe ochránit ledvinový parenchym před jeho poškozením kontrastní látkou. Vedle již známých postupů adekvátní hydratace před vyšetřením a po něm se jako velmi perspektivní jeví podávání trimetazidinu (Preductal).

**Trimetazidin**, 1-(2,3,4-trimethoxybenzyl)-piperazidin dihydrochlorid, je relativně nové farmakum významně ovlivňující metabolickou podstatu ischemie buněk. Zatím je indikován hlavně u kardiologických nemocných k profylaxi anginy pectoris. Cytoprotektivní účinky se však uplatňují i u jiných forem ICHS a dle nálezů z poslední doby může mít příznivý vliv i při ischemickém poškození tubulárních buněk ledvin. Podstatou účinku trimetazidinu (TMZ) je selektivní inhibice 3-ketoacyl-CoA-thiolázy (3-KAT) – enzymu  $\beta$ -oxidace mastných kyselin v mitochondriích. Výsledkem je parciální inhibice oxidace mastných kyselin (MK) a stimulace oxidace glukózy. Cytoprotektivní účinky TMZ tak chrání proti důsledkům hypoxie. Trimetazidin dále brání poklesu intracelulární koncentrace ATP, zajišťuje adekvátní funkci iontových pump a pomáhá zachovat buněčnou homeostázu. Experimentálně bylo prokázáno, že TMZ významně inhibuje oxidaci MK a stimuluje oxidaci glukózy. Oxidaci MK sice vzniká více ATP, ale oxidace glukózy je energeticky výhodnější. Metabolického účinku TMZ k ochraně ledvinového parenchymu při koronarografii využili např. Onbasili a spol. v souboru 82 nemocných s lehkým stupněm snížení renálních funkcí (z celkového počtu bylo 46 diabetiků 2. typu). Studie byla randomizovaná a prospektivní a jejím primárním cílem byl rozvoj CIN definovaný jako vzestup sérové koncentrace kreatininu o 0,5 mg/dl (44,2  $\mu$ mol/l) či její zvýšení o 25 % za 48 hodin po podání kontrastní látky. Všem nemocným byla podána standardní prehydratace (1 ml/kg/h fyziologického roztoku) počínající 12 hodin před výkonem a následná posthydratace trvající též 12 hodin ve stejné dávce. Kontrastní látkou byl ve všech případech přípravek Ultravist 300 (genericky iopromid, osmolalita 590 mmol/l, koncentrace jodu 320 mg/ml) v celkové dávce 224–240 ml. Trimetazidin byl podáván perorálně v dávce 20 mg třikrát denně po dobu 72 hodin počínaje 48 h před vyšetřením kontrastní látkou. Vedle sérové koncentrace kreatininu a počítané clearance kreatininu (dle Cockcrofta a Gaulta) byly vyšetřeny parametry celkové antioxidační kapacity (TAC). Při statistickém hodnocení byl prokázán signifikantní ochranný účinek TMZ na renální funkci (ve srovnání s kontrolní skupinou, kde bylo zjištěno zvýšení kreatininu v séru druhý den po vyšetření, hodnoty kreatininu se v souboru s TMZ nezměnily). Rozdíly v hodnotách TAC nebyly signifikantní. CIN byla zjištěna u jednoho ze čtyřiceti nemocných ve skupině TMZ (2,5 %), zatímco v kontrolní skupině u sedmi nemocných ze 42 (16,6 %).

Ačkoli je mechanismus CIN multifaktoriální, je nepochybné, že TMZ jako významný antiischemický lék s antioxidačním

účinkem může velmi významně ochránit buňky ledvinového parenchymu před poškozením. Vedle uvedené studie o tom svědčí i studie potvrzující příznivý účinek TMZ při poškození ledvin při podávání kalcineurinových inhibitorů (cyklosporin, tacrolimus) po transplantaci či pozitivní účinek při snížení ischemicko-reperfučního poškození ledvin k transplantaci.

#### Literatura

- Mehran R, Nikolsky E. Contrast-induced nephropathy: definition, epidemiology and patients at risk. *Kidney Int* 2006;69(Suppl):S11–S15.
- Onbasili AO, Yeniceriglu Y, Agaoglu P, et al. Trimetazidine in the prevention of contrast-induced nephropathy after coronary procedures. *Heart* 2007;93:698–702.
- Ryšavá R, Rychlík I, Nehézová K. Nefrotoxicita kontrastních látek. *Med Prom* 2008;9 (Suppl I):48–53.
- Solomon RJ, Mehran R, Natarajan MK, et al. Contrast-induced nephropathy and long-term adverse events: cause and effect? *J Am Soc Nephrol* 2009;4:1162–1169.

## Kalcifikace aorty v době transplantace zvyšuje riziko budoucích kardiovaskulárních komplikací

DeLoach S, Joffe MM, Mai X, et al. Aortic calcification predict cardiovascular events and all-cause mortality in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:1314–1319.

**K**ardiovaskulární (KV) komplikace jsou hlavní příčinou úmrtí nejen u dialyzovaných pacientů, ale i po transplantaci ledviny. Rizikové faktory jsou komplexní a stále jsou známy jen částečně (McCulough et al., 2009). Jednou z charakteristických morfologických odlišností je vysoký stupeň a rozsah kalcifikací tepen, popsány opakovaně u hemodialyzovaných pacientů. Jen ojedinělé studie mapují výskyt kalcifikací u asymptomatických pacientů v době transplantace ledviny a jejich prognostický význam není znám.

Metodou EBCT (electron-beam computed tomography, Agatstonovo skóre) byla standardizovaným a reprodukovatelným způsobem vyšetřena přítomnost a tíže kalcifikací v aortě u 102 příjemců ledviny (průměrný věk 49 let; 35 % diabetiků, selhání ledvin v důsledku hypertenze u 54 % osob). Všichni pacienti byli v době transplantace asymptomatictí z hlediska KV symptomatologie a neměli žádné kardiovaskulární komplikace v anamnéze (s výjimkou hypertenze). Imunosupresivní režim byl standardizovaný (indukční léčba, pokračující léčba malou dávkou kortikosteroidů, tacrolimem a mykofenolát mofetilem).

Vyšetření EBCT bylo realizováno do šesti měsíců od transplantace (průměrně za 2,6 měsíce). Kalcifikace aorty byly zaznamenány u 34 % pacientů (zatímco koronární kalcifikace byly přítomny u 62 % z nich, tj. častěji). Zcela bez kalcifikací aorty i koronárních cév byla přibližně třetina vyšetřovaných. Pacienti bez kalcifikací aorty byli v průměru o 11 let mladší, byli dialyzováni o 1,5 roku kratší dobu a preemptivní transplantace u nich byla dvakrát častější.

Průměrná doba prospektivního sledování po EBCT vyšetření byla 5,1 roku. Byly prospektivně zaznamenávány všechny klinické kardiovaskulární komplikace (srdeční selhání s nutností hospitalizace, koronární příhody, periferní ischemická choroba srdeční a cerebrovaskulární ischemie).

Během sledované doby nastalo úmrtí u deseti osob, kardiovaskulární komplikace se objevily u dalších dvanácti. U pacientů s kalcifikacemi aorty se tato rizika vyskytla výrazně častěji. Kardiovaskulární komplikace se vyskytly u 23,7 % pacientů vs. 4,1 %, pokud byly přítomny kalcifikace aorty, tj. více než pětikrát vyšší riziko ( $p = 0,0011$ ). Mortalita byla u pacientů s kalcifikacemi třikrát

vyšší (5,4 % vs. 15,8 %); tento rozdíl byl na hranici statistické významnosti ( $p = 0,07$ ). Souhrnné riziko kardiovaskulárních komplikací či úmrtí bylo o 15 % vyšší (RR 1,15; IS 1,04–1,27;  $p = 0,01$ ), pokud byly přítomny kalcifikace aorty.

Po zohlednění dalších proměnných se ukázala jako významná role diabetu a zejména negativní vliv měla délka, resp. doba předchozího dialyzačního léčení (čím delší dobu v dialyzačním léčení pacient strávil, tím vyšší byla pravděpodobnost výskytu kalcifikací).

Autoři uzavírají, že aortální kalcifikace u dialyzovaných asymptomatických pacientů přicházejících k transplantaci jsou ukazateli budoucích kardiovaskulárních komplikací. Vyšetření kalcifikací je neinvazivní a nevyžaduje podání kontrastní látky, vyžaduje jen příslušné přístrojové a softwarové vybavení. Podle autorů by toto vyšetření mělo (mohlo?) být součástí vstupních vyšetření pacientů přicházejících k transplantaci, neboť by upozornilo na okolnost, že i když jde o asymptomatické nemocné bez zjevných rizik, jsou více ohroženi do budoucna.

## KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.

O spojení mezi onemocněním ledvin (a zejména selháním ledvin) a arteriálními kalcifikacemi se dnes nepochybuje. Již v roce 1996 ukázal Braun, že koronární kalcifikace u pacientů se selháním ledvin jsou 2,5–5krát vyšší než u osob stejného věku a pohlaví s normálními funkcemi ledvin přicházejících ke koronarografii pro příznaky ischemické choroby srdeční (tj. symptomatických osob) (Braun et al., 1996). Takovéto kalcifikace nejsou pro funkci cév a srdce příznivé. Snižují pružnost cévní stěny, tím zvyšují afterload a zatěžují myokard. Přispívají ke zúžení průsvitu cévy; ohrožují makrocirkulaci a zejména funkční mikrocirkulaci.

Vyšetření cévních kalcifikací je možné orientačně nativním rtg snímkem příslušné oblasti. Tak to i doporučuje nadace KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) z roku 2009 – konkrétním doporučením je boční pánevní snímek, pokud možno doplněný o echokardiografické vyšetření, kde získáme informaci o kalcifikaci chlopní. Předpokládá se, že takto detekovaná přítomnost kalcifikací vypovídá s určitou aproximací i o koronárních kalcifikacích (Adragao, 2004). Přesná korelace však pochopitelně mezi těmito informacemi neexistuje a i z tohoto důvodu pokračují sledování, využívající podstatně sofistikovanějších metod, k nimž patří EBCT.

U hemodialyzovaných pacientů máme k dispozici poměrně dost informací. Naproti tomu u transplantovaných pacientů je informací výrazně méně a vyšetřované soubory jsou poměrně malé. Ještě méně informací máme o vývoji těchto kalcifikací po úspěšné transplantaci. Zatímco u hemodialyzovaných pacientů v čase progredují, u transplantovaných pacientů byla ukázána v některých sledováníchgrese, v jiných nikoli. Všechna tato pozorování však zahrnovala malé počty osob (Rosas et al., 2005; Schanckel et al., 2007; Abedi et al., 2009).

Hlavním přínosem publikované prospektivní práce je, že prokazuje, že i asymptomatické dialyzované pacienti přicházejí k transplantaci s kardiovaskulárním rizikem, které nelze odvodit z obvyklých biochemických či klinických dat a které je prokazatelně horší, je-li doba dialyzačního léčení delší. Dalším důležitým zjištěním je, že toto riziko se během příštích let klinicky manifestuje.

Na druhé straně práce neposkytuje odpověď na otázky vztahu rizika a přidružených laboratorních ukazatelů (mimo jiné se nezabývá vztahem fosfokalciového metabolismu ke kalcifikacím) a nezvažuje ani vliv předtransplantační či posttransplantační medicíny.

Metodické aspekty studie zaslouží ještě doplňující poznámky. Studie proběhla ve Filadelfii, takže není překvapivé, že až třetina vyšetřených byli Afroameričané. I další proměnné byly zcela rozdílné – například více než jedna třetina všech transplantovaných ledvin byla od žijících dárců a zastoupení preemptivních transplantací bylo v desítkách procent, více než polovina pacientů měla jako příčinu selhání uvedenou arteriální hypertenzi. Méně významné jsou pak další okolnosti (jen 10 % kuřáků, jen 20 % léčených inhibitory ACE apod). Nevíme tedy, zda výskyt kalcifikací aorty v naší populaci by byl analogický. Proto práci a její výsledky posuzujeme spíše jako důvod k zamyšlení než jako doložený důkaz. Odpověď na otázku, zda u pacientů přicházejících k transplantaci vyšetřovat cíleně kalcifikační skóre, zůstává nadále otevřená.

## Literatura

- Abedi SA, et al. Effect of renal transplantation on coronary artery calcification in hemodialysis patients. *Transplant Proc* 2009;41:2829–2831.
- Braun J, et al. Electron-beam computed tomography in the evaluation of cardiac calcification in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1996;27:394–401.
- McCullough P, et al. Risks of coronary artery calcification in chronic kidney disease: Do the same rules apply? *Nephrology* 2009;14:428–436.
- Rosas SE, et al. Coronary artery calcification in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2005;5:1942–1947.
- Schanckel K, et al. Determinants of coronary artery calcification progression in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2007;7:2158–2164.

## Syndrom diabetické nohy je těsně asociován s úrovní renální funkce u pacientů s diabetem 1. a 2. typu

Wolf G, Miller N, Busch M, et al. Diabetic foot syndrome and renal function in type 1 and 2 diabetes mellitus show close association. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:1896–1901.

Diabetická nefropatie a syndrom diabetické nohy (SDN) představují dvě nejvýznamnější komplikace diabetu, které se významným způsobem podílejí na morbiditě a mortalitě těchto pacientů. Přesto je známo překvapivě málo údajů o možných vztazích mezi úrovní renální funkce a rozvojem SDN u pacientů s chronickou renální insuficiencí v pokročilé fázi. Autoři popisované studie se rozhodli provést studii zaměřenou na sledování těchto souvislostí.

Metodika studie spočívala v provedení retrospektivní analýzy vybraných údajů u pacientů s diabetem 1. i 2. typu vedených v databázi univerzitní kliniky. Databáze byla vedená elektronicky a záznamy byly standardizovány do formuláře. Analyzována byla data v rozmezí let 1989–2007. Do studie byli zahrnuti všichni pacienti, kteří měli ve své dokumentaci minimálně jeden záznam o standardizovaném vyšetření pro přítomný syndrom diabetické nohy. Elektronické formuláře byly přehlednuty s cílem vyhledat počet epizod a stupeň diabetických ulcerací klasifikovaných dle Wagnera. Dále byla zjišťována glomerulární filtrace (eGFR podle MDRD) s určením stadia chronického onemocnění ledviny (CKD) a přítomnost albuminurie. Pacienti byli rozděleni do skupiny se syndromem diabetické nohy a bez něj a data byla statisticky vyhodnocena pomocí deskriptivních statistických metod a mnoho-rozměrové regresní analýzy.

Do studie bylo zařazeno celkem 899 pacientů s diabetem 1. typu a 4 007 pacientů s diabetem 2. typu. U diabetiků 1. typu byla anamnéza aktivního či proběhlého SDN zjištěna ve 46 případech (tedy 5,1 %) a tito pacienti měli signifikantně vyšší sérovou koncentraci kreatininu, nižší eGFR, vyšší systolický krevní tlak (TK) a vyšší hodnotu glykovaného hemoglobinu ( $HbA_{1c}$ ) ve srovnání s diabe-

tiky 1. typu bez SDN ( $r = -0,155$ ;  $p < 0,01$ ). Dále byla prokázána signifikantně negativní korelace (Spearmanův test) mezi eGFR a stadiem SDN podle Wagnera ( $r = -0,218$ ;  $p = 0,01$ ) a mnohorozměrová regresní analýza odhalila významnou asociaci mezi přítomností SDN a eGFR (procento pravděpodobnosti 0,696 při snížení o 10 ml/min, resp. 0,167 ml/s; 95% interval spolehlivosti 0,627–0,773;  $p < 0,005$ ).

Ve skupině 4 007 diabetiků 2. typu bylo identifikováno celkem 532 pacientů se syndromem diabetické nohy (13,7 %). Ve srovnání s diabetiky 2. typu bez SDN byli signifikantně starší ( $p < 0,005$ ), měli vyšší hodnoty HbA<sub>1c</sub>, delší dobu trvání diabetu ( $p < 0,005$ ), vyšší sérovou koncentraci kreatininu ( $p < 0,005$ ) a nižší hodnotu eGFR ( $p < 0,005$ ). I v této skupině byla prokázána signifikantně negativní korelace (Spearmanův test) mezi eGFR a stadiem SDN podle Wagnera ( $r = -0,104$ ,  $p < 0,01$ ) a mnohočetná regresní analýza odhalila signifikantní asociaci mezi přítomností SDN a eGFR (procento pravděpodobnosti 0,873 při snížení o 10 ml/min, resp. 0,167 ml/s; 95% interval spolehlivosti 0,842–0,904;  $p < 0,001$ ). Byla též zjištěna významná asociace mezi SDN a délkou trvání diabetu a hodnotou diastolického TK. U žádné ze skupin nebyla zjištěna asociace mezi kouřením a vyšší prevalencí SDN.

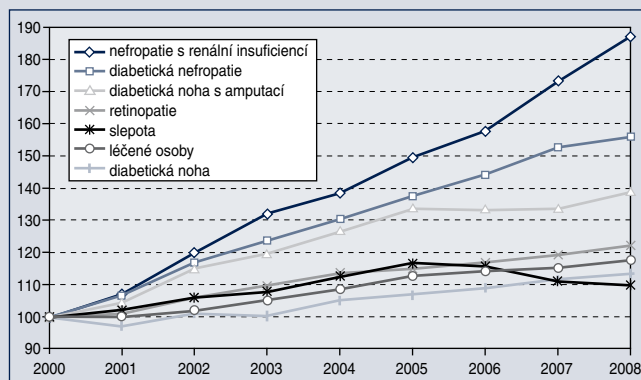
Autoři práce uzavírají, že ve své observační retrospektivní studii prokázali významnou asociaci mezi stupněm poškození renální funkce a výskytem SDN. Zjištěná data navíc prokázala, že diabetici se SDN mají vyšší incidenci amputačních výkonů na postižených končetinách. Autoři závěrem doporučují, aby byl u každého diabetika s renální insuficiencí (nezávisle na jejím stupni) aktivně prováděn screening na přítomnost syndromu diabetické nohy.

## KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN

Nemocní s diabetem mají asi 12–25% riziko, že během jejich života dojde k rozvoji syndromu diabetické nohy (Sing et al., 2005) a přibližně 20–30% riziko vzniku diabetické nefropatie (Ritz et al., 1999). Uvádí se, že u dialyzovaných diabetiků je riziko amputace dolní končetiny asi 10krát vyšší než u diabetiků celkově (Schömig et al., 2000). Autoři některých studií dokonce došli ke zjištění, že až 10 % diabetiků vstupujících do dialyzačního léčení již v nějakém rozsahu podstoupilo amputaci dolní končetiny (Papanas et al., 2007).

Příčinné souvislosti syndromu diabetické nohy u pacientů s chronickým selháním ledvin jsou jistě mnohočetné. Data z USRDS umožňují učinit závěr, že mezi prediktory amputace provedené do dvou let od vstupu do dialyzačního léčení patří předcházející anamnéza ischemické choroby dolních končetin (ICHDK), hyperfosfatémie a průměrná hodnota systolického krevního tlaku (O'Hare et al., 2003). Překvapivě málo dat je však k dispozici o možných vztazích mezi vznikem SDN u pacientů s renální insuficiencí, resp. chronickým onemocněním ledvin. Většina provedených studií se věnovala populaci pacientů v chronickém dialyzačním léčení (Schömig et al., 2000) a většina z nich prokázala spíše spojení mezi CKD a ICHDK než vztah k SDN (O'Hare et al., 2004). Někteří autoři referovali o častějším výskytu SDN u pacientů s nefropatií, proteinurií či selháním ledvin, ale nikoli v závislosti na tíži mikroalbuminurie, navíc nebyla provedena klasifikace CKD ani SDN (Lavery et al., 1998). V poslední době jsou však k dispozici nová data – v nedávno publikované studii (Margolis et al., 2008) provedené ve Velké Británii autoři retrospektivně analyzovali údaje od diabetiků, kteří byli v péči



Obr. 1 Léčení diabetici a komplikace diabetu (index rok 2000 = 100 %)

Zdroj: ÚZIS ČR, Aktuální informace č. 36, 2009.

praktických lékařů, a prokázali těsné propojení mezi nepokročilými stadii CKD a vznikem SDN. I když tato studie měla řadu možných nedostatků (např. nebyl rozlišen typ diabetu, nebyly použity standardní protokoly péče, nebyly použity standardizované záznamy o péči, nebyly k dispozici údaje o albuminurii atd.), její výsledky jsou varující a upozorňují na dosud neřešený problém. Námi komentovaná studie naopak všechny tyto metodologické otázky řešila precizně: klasifikace CKD byla provedena na základě hodnoty eGFR (MDRD) včetně hodnoty albuminurie, současně byla použita mezinárodní klasifikace SDN podle Wagnera a byly použity jak standardizované léčebné postupy, tak standardizované záznamy popisující SDN.

Epidemiologická situace týkající se výskytu specifických komplikací pacientů s diabetem v České republice je zmapována jen v globálních parametrech a je jisté, že dochází k významnému nárůstu diabetických komplikací obecně, ale zejména k průběžnému navyšování výskytu diabetické nefropatie a SDN (obr. 1). Bližší epidemiologické údaje o podskupině diabetiků s CKD a SDN však nejsou z ČR známy. My sami jsme se tímto problémem zabývali u diabetiků léčených v našem dialyzačním středisku a zjistili jsme SDN u 18 % z nich (Koubová et al., 2008).

Závěrem lze shrnout, že jak výskyt vlastního syndromu diabetické nohy, tak počet amputací pro SDN lze snížit preventivním a pravidelným screeningem, jímž se zachytí časné diabetické léze a který umožní zahájení včasné a adekvátní péče o pacienta se SDN. Diabetici s chronickým onemocněním ledvin nepochybně patří mezi vysoce rizikovou skupinu z pohledu vzniku SDN.

## Literatura

- Koubová J, Soukupová V, Portová M, Rychlík I. Ischemic disease of lower limbs in dialysed patients – personal experience with prevention regime. Abstract book of EDTNA/ERCA International Conference, Hamburk 2009.
- Lavery LA, Armstrong DG, Vela SA, et al. Practical criteria for screening patients at high risk for diabetic foot ulceration. Arch Intern Med 1998;158:157–162.
- Margolis DJ, Hofstad O, Feldman HI. Association between renal failure and foot ulcer of lower-extremity amputation in patients with diabetes. Diabetes Care 2008;31:1331–1336.
- O'Hare AM, Bacchetti P, Segal M, et al. Factors associated with future amputations among patients undergoing hemodialysis: results from the dialysis morbidity and mortality study waves 3 and 4. Am J Kidney Dis 2003;41:162–170.
- O'Hare A, Glidden DV, Fox CS, et al. High prevalence of peripheral arterial disease in persons with renal insufficiency. Results from the national health and nutrition examination survey 1999–2000. Circulation 2004;109:320–323.
- Papanas N, Liakopoulos V, Maltezos E, et al. The diabetic foot in end stage renal disease. Ren Fail 2007;29:519–528.
- Ritz E, Orth SR. Nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 1999;341:1127–1133.
- Schömig M, Ritz E, Standl E, et al. The diabetic foot in the dialyzed patient. J Am Soc Nephrol 2000;11:1153–1159.
- Sing N, Armstrong DG, Lipsky BA. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. JAMA 2005;293:217–228.



# Podivuhodné ledviny!

**Chraňte své ledviny – věnujte péči  
své cukrovce a krevnímu tlaku.**

Cukrovka je hlavní příčinou selhání ledvin. Trpíte-li cukrovkou, vysokým krevním tlakem nebo nadváhou, kontaktujte svého lékaře a nechte své ledviny vyšetřit.



[www.worldkidneyday.org](http://www.worldkidneyday.org)