

ze. Terapie plazmaferézou v úvodu onemocnění nemá mít přece jiný účinek, než snížit koncentraci FLC, a tím zabránit jejich precipitaci v tubulech! Z dlouhodobého hlediska je pro redukci koncentrace FLC rozhodující podávání chemoterapie, která utlumí jeho produkci. A tento fakt autoři komentované studie ve svých závěrech příliš nezohlednili. Navíc samotná plazmaferéza bez současného podávání chemoterapie má jen omezený a krátkodobý účinek, jelikož je prokázáno, že je schopna odstranit jen asi 10–15 % FLC, které se vyskytují v organismu. Vzhledem k malé molekulové hmotnosti FLC se tyto ve stejné koncentraci vyskytují jak v intracelulárním, tak extracelulárním prostoru a jen asi 15–20 % je přítomno v krvi (Clark, 2008). Jelikož Leung a spol. podávali u svých nemocných 12 různých typů chemoterapie s pravděpodobně rozdílným účinkem na redukci koncentrace FLC, je otázkou, co ovlivnilo renální přežívání více – chemoterapie, či plazmaferéza?

Doporučení Americké asociace pro očišovací metody byla na základě studie Clarka z roku 2005 přehodnocena a zařadila provádění plazmaferézy u mnohočetného myelomu s akutním renálním selháním z kategorie II (akceptováno jako podpůrná a adjuvantní metoda léčby) do kategorie III (evidence pro benefit z provádění plazmaferézy u mnohočetného myelomu je insuficientní k tomu, aby byla doporučena jako účinná a prospěšná). V zrcadle komentované studie je otázkou, zda tato doporučení nepřehodnotit, či alespoň nezorganizovat početnější, randomizované studie, kde by byl brán zřetel nejen na koncentraci FLC, ale také na přesnou renální příčinu akutního selhání ledvin.

Jednoznačným pozitivem této studie je fakt, že větší část nemocných měla stanovenou přesnou renální diagnózu pomocí renální biopsie. Typ renálního postižení, přítomnost chronických změn a postižení tubulointercie hraje nepochybnou roli v reverzibilitě renálního selhání. Ukazuje to také na fakt, že tam, kde dominuje glomerulární onemocnění (amyloidóza typu AL, LCDD) je možnost návratu renální funkce pomocí plazmaferézy snížena v porovnání se situací, kde dominují změny tubulární.

Literatura

Clark WF, Garg AX. Plasma exchange for myeloma kidney: cast(s) away? *Kidney Int* 2008;73:1211–1213.

Clark WF, Stewart AK, Rock GA, et al. Plasma exchange when myeloma presents as acute renal failure: a randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 2005;143:776–784.

Johnson WJ, Kyle RA, Pineda AA, et al. Treatment of renal failure associated with multiple myeloma. Plasmapheresis, hemodialysis and chemotherapy. *Arch Intern Med* 1990;150:863–869.

Zuchelli P, Pasquali S, Cagnoli L, et al. Controlled plasma exchange trial in acute renal failure due to multiple myeloma. *Kidney Int* 1988;33:1175–1180.

Nízký krevní tlak a riziko rekurence cévní mozkové příhody: studie PROGRESS

Ninomiya T, Peckovic V, Gallagher M, et al.; for the PROGRESS Collaborative Group. Lower blood pressure and risk of recurrent stroke in patients with chronic kidney disease: PROGRESS trial. *Kidney Int* 2008;73:963–970.

Počet nemocných s chronickým onemocněním ledvin (CKD) celosvětově roste a v zemích západní Evropy a Spojených státech amerických se do budoucna odhaduje prevalence CKD kolem 10–15 % veškeré populace. Samotné chronické onemocnění ledvin je rizikovým faktorem kardiovaskulární mortality, včetně výskytu cévních mozkových příhod (CMP). Je navíc nepochybné, že krevní tlak (TK) významnou měrou ovlivňuje výskyt kardiovaskulárních onemocnění a mortalitu na ně. U rizikových

skupin jedinců je jakékoli snížení krevního tlaku spojeno s omezením rizika úmrtí z kardiovaskulárních příčin. Některé předcházející práce poukazyvaly na to, že přílišné snížení tlaku krve (sTK < 120 mm Hg) může být oproti tlaku vyššímu spojeno s vyšším výskytem cévních mozkových příhod (Weiner, 2007; Kovesdy, 2006).

Studie PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) je rozsáhlá, placebem kontrolovaná studie posuzující vliv nižších hodnot tlaku krve (při léčbě inhibitory ACE) na riziko rekurence cévních mozkových příhod u nemocných s chronickým onemocněním ledvin.

Do studie bylo zahrnuto celkem 6 105 nemocných, kteří měli v posledních pěti letech anamnestický údaj o prodělaném cerebrovaskulárním onemocnění. Jakékoli hodnoty tlaku krve nebyly vyřazovacími kritériem pro vstup do studie. U vhodných kandidátů do studie byla zahájena léčba perindoprilem. Pokud ji nemocní v průběhu čtyř týdnů tolerovali, byli posléze randomizováni do dvou větví: aktivní léčby (perindopril v dávce 4 mg/den s možností přidat indapamid 2,5 mg/den), či placebo. Kombinovanou léčbu mělo nakonec 58 % pacientů, ostatní dostávali jen monoterapii perindoprilem. Nemocní s CKD ≥ 3 (glomerulární filtrace (GF) < 1,0 ml/s) tvořili samostatnou podskupinu ve studii. Nemocní byli po vstupním vyšetření a randomizaci sledováni v intervalech 1, 3, 6, 9 a 12 měsíců a poté po půl roce.

Primárním cílem studie bylo sledování výskytu cévní mozkové příhody, která byla definována jako neurologický deficit trvající déle než 24 hodin, a ty byly dále děleny na ischemické a hemoragické cévní mozkové příhody. Ve studii bylo nakonec hodnoceno 6 071 nemocných, u kterých byla dostupná data o renální funkci, a z nich 724 vyvinulo během 3,9letého sledování recidivu cévní mozkové příhody. Kritéria CKD > 3 splňovalo 1 757 nemocných (28,9 %) a z nich se u 264 objevila cévní mozková příhoda. Většina nemocných (96,5 %) měla renální funkci na úrovni CKD 3, zbytek pak CKD 4. stupně. Skupina s CKD ≥ 3 . stupně se v řadě parametrů lišila od skupiny jako celku. Tito nemocní byli starší, převažovaly ženy, pacienti měli nižší BMI a vyšší sTK (149 vs. 147 mm Hg) (vše s $p < 0,001$). Naopak dTK (84 vs. 86 mm Hg) byl u skupiny s CKD nižší v porovnání s celkem, u těchto pacientů se vyskytoval méně často diabetes a méně často kouřili.

Podávání perindoprilu vedlo ke snížení rizika rekurence cévní mozkové příhody jak u nemocných s CKD, tak u ostatních pacientů. Riziko bylo sníženo v průměru o 30 % v obou skupinách nezávisle na vstupním sTK. Dokonce u skupiny s CKD a sTK < 140 mm Hg byla zaznamenána signifikantní redukce výskytu CMP (HR 0,65, IS 0,42–1,0; $p = 0,05$) i přesto, že některé studie před přílišným poklesem krevního tlaku varovaly pro možnost zvýšení rizika této komplikace. Stejný trend k poklesu rizika výskytu cévních mozkových příhod byl zaznamenán i u dTK, a to bez ohledu na jeho iniciační výši. Nebyl zaznamenán rozdíl ve výskytu ischemických a hemoragických cévních mozkových příhod mezi skupinami s CKD a bez něj a překvapivě ani mezi podskupinami s různými hodnotami krevního tlaku. Podávání léčby nemělo rozdílný dopad na celkovou kardiovaskulární mortalitu ani i nemocných s CKD, ani u pacientů bez renálního postižení.

Tato studie ukázala, že podávání perindoprilu snižuje výskyt rekurence cévních mozkových příhod i u nemocných s CKD, a to nezávisle na hodnotách krevního tlaku. Nebyl tedy potvrzen postulát z jiných prací, že riziko výskytu cévních mozkových příhod má tvar křivky „J“ a že u nemocných s TK < 120/80 mm Hg je riziko větší než u nemocných z hodnotami sTK mezi 120–160 mm Hg. Nálezy v této studii ukazují, že i u nemocných s CKD a po cévní

mozkové příhody je možné snižovat krevní tlak na hodnoty doporučené pro pacienty s chronickými nefropatiemi (<130/85, resp. 120/75 mm Hg u diabetu), aniž bychom je ohrozili zvýšením rizika rekurence cévní mozkové příhody.

■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Závěry této studie jsou pro současnou praxi velmi příznivé a ukazují, že i u starších nemocných s anamnézou cévní mozkové příhody a současně sníženou renální funkcí není nutné obávat se větší redukce krevního tlaku, což je velmi pozitivní pro další vývoj jejich nefropatie a případně i pro pokles proteinurie. Navíc se ukázalo, že u nemocných, kde se podařilo snížit sTK ze 140 na \leq 126 mm Hg došlo k 35% redukci rizika rekurence cévních mozkových příhod. Tato data jsou v souladu s výsledky studií u obecné populace, kde každé zvýšení krevního tlaku o 20/10 mm Hg nad hranici 115/75 mm Hg zvyšuje dvojnásobně riziko vzniku CMP (MacMahon, 1990). I když výše zmiňované studie Weinaera a Kovesdyho prokázala opak (tedy zvýšené riziko CMP u příliš nízkých TK), jsou i další, které podpořily výsledek studie PROGRESS. V těchto studiích se riziko CMP s klesajícím tlakem nezvyšovalo, ale byla zaznamenána zvýšená incidence koronárních příhod (Messerli, 2006; Berl, 2005). Výskyt incidence těchto komplikací nebylo možné ve studii PROGRESS přesně určit, jelikož jich bylo velmi málo a jejich sledování nebylo cílem studie. Jedním z vysvětlení pro zvýšenou incidenci koronárních příhod může být nikoli vlastní snížení krevního tlaku jako takové, ale nízký tlak může mít příčinu v celkově neuspokojivém stavu těchto pacientů z důvodu těžké aterosklerózy koronárního řečiště. V těchto případech je nízký tlak krve asociován se závažnou srdeční dysfunkcí a selháváním funkce levé komory, což nepochybně vede ke zvýšení kardiovaskulární mortality. Podobně dopadla i metaanalýza provedená u nemocných starších než 80 let, která sledovala vliv antihypertenzní léčby na výskyt CMP a celkovou kardiovaskulární mortalitu (Gueyffier, 1999). Výsledky studie HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial) ale naopak ukázaly, že snižování krevního tlaku u nemocných starších než 80 let vede nejen k poklesu incidence CMP, ale i dalších kardiovaskulárních příhod včetně akutního infarktu myokardu. Cílové hodnoty TK zde ale byly stanoveny výrazně výše, než u mladší populace, a sice sTK < 150 mm Hg a dTK < 80 mm Hg (Beckett, 2008).

I když komentovaná studie zahrnovala velké množství nemocných, má celou řadu limitací. Jednou z nich je fakt, že snížení rizika CMP bylo posuzováno u nemocných, kteří měli již anamnézu prodělané cévní mozkové příhody, a tedy měli podstatně větší pravděpodobnost recidivy. Není tedy jisté, zda by se snižování krevního tlaku projevilo pozitivně i u populace nemocných, kteří mají CKD, ale zatím neprodělali cévní mozkovou příhodu. Lze předpokládat, že ano, jak naznačují i některé další studie (Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration, 2003). Další určitou slabinou studie je fakt, že nemocných se závažnější CKD (GF < 0,5 ml/s, tedy CKD stadia 4) bylo ve studii jen velmi málo, ostatní měli GF vyšší. Není tedy příliš zřejmé, jak by se uplatňovalo výraznější snížení GF na riziko recidivy CMP. Navíc hodnoty kreatininu byly měřeny lokálně dle zvyklostí jednotlivých laboratoří a GF kalkulována dle Cockcrofta-Gaulta, nelze tedy předpokládat přílišnou přesnost těchto sledovaných parametrů. V neposlední řadě by bylo pro výsledky studie velmi vhodné, kdyby byl posuzován také účinek snižování TK na hodnoty proteinurie či mikroalbuminurie. Je totiž z řady studií

prokázáno, že proteinurie, resp. mikroalbuminurie, jsou nezávislým rizikovým faktorem kardiovaskulární mortality, a tak lze předpokládat, že pokles rizika rekurence CMP mohl být do určité míry daný i snížením rizika plynoucího s poklesu těchto parametrů – proteinurie a mikroalbuminurie (studie HOPE, LIFE, RENAAL, IDNT, AASK).

Literatura

- Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358:1887–1898.
- Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, et al. Impact of achieved blood pressure on cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:2170–2179.
- Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomized trials. *Lancet* 2003;362:1527–1535.
- Gueyffier F, Bulpitt C, Boissel JP, et al. Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet* 1999;353:793–796.
- Kovesdy CP, Trivedi BK, Kalantar-Zadeh K, et al. Association of low blood pressure with increased mortality in patients with moderate to severe chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:1257–1262.
- MacMahon S, Peto R, Cutler J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for regression dilution bias. *Lancet* 1990;335:765–774.
- Messerli FH, Mancia G, Conti CR, et al. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann Intern Med* 2006; 144:884–893.
- Weiner DE, Tighiouart H, Levey AS, et al. Lower systolic blood pressure is associated with stroke in stages 3–4 chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:960–966.

Porucha glykosylace IgA se vyskytuje i u příbuzných pacientů s familiární i sporadickou IgA nefropatií

Gharavi A, Moldoveanu Z, Wyatt RJ, et al. Aberrant IgA1 glycosylation is inherited in familial and sporadic IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19:1008–1014.

IgA nefropatie se sice nejčastěji vyskytuje jako sporadické onemocnění, familiární výskyt IgA nefropatie s autosomální dědičností s neúplnou penetrancí byl ale také opakovaně pozorován. U pacientů s IgA nefropatií byla popsána porucha glykosylace IgA1. Zatímco u zdravých osob jsou O glykosidicky vázané glykany v oblasti ohybu molekuly IgA1 tvořeny N-acetylgalaktosaminem s β 1,3 vázanou galaktózou (oba tyto cukerné zbytky mohou být sialylovány, u pacientů s IgA nefropatií není část molekul IgA terminálně galaktosylována. Cirkulující molekuly IgA1 s chybějící terminální galaktózou (Gd-IgA1) reagují s přirozenými protilátkami proti N-acetylgalaktosaminu a imunitní komplexy obsahující Gd-IgA1 se zvýšeně ukládají v glomerulárním mesangiu. Moldoveanu a spol. (2007) nedávno prokázali pomocí testu ELISA s využitím lektinu z *Helix aspersa*, který reaguje s Gd-IgA1, že 76 % pacientů s IgA nefropatií má významně zvýšené koncentrace Gd-IgA1. V komentované studii se autoři zaměřili na studium koncentrace Gd-IgA1 u příbuzných nemocných s IgA nefropatií, s cílem zjistit, zda se porucha glykosylace IgA1 dědí, nebo zda ji pacienti získávají během života.

V komentované práci autoři vyšetřili koncentrace Gd-IgA1 ve dvou velkých rodinách s familiární IgA nefropatií (z Alabamy a Kentucky) u celkem pěti pacientů s biopticky potvrzenou IgA nefropatií a jejich 64 příbuzných a dále u 84 pacientů se sporadickou IgA nefropatií a jejich 202 příbuzných a u 141 zdravých kontrol. Věkově se od sebe jednotlivé skupiny nelišily a více než 90 % pacientů byli běloši.