

Nemoci glomerulů – stručný úvod

Vladimír Tesař

Glomeruly jsou místem, kde dochází k filtraci krevní plazmy a ke vzniku primární moči. Poškození glomerulů se může projevit malou až nefrotickou proteinurií a/nebo mikroskopickou hematurií a někdy i postupně různým stupněm renální dysfunkce (poklesu glomerulární filtrace) nebo i akutního selhání ledvin.

Chronická onemocnění glomerulů mají zpravidla **progresivní charakter** a směřují obvykle relativně pomalu v horizontu let nebo i desítek let do chronického selhání ledvin, které vyžaduje náhradu funkce ledvin dialýzou či transplantací.

Progresivní charakter chronického onemocnění ledvin je zpravidla dán maladaptivním zvýšením glomerulární filtrace v reziduálních nefronech. Hyperfiltrace v zachovaných glomerulech sice zmírňuje stupeň poklesu glomerulární filtrace, ale je spojena s glomerulární hypertenzí, která glomeruly poškozuje, a postupně dochází k vývoji glomerulosklerózy se zánikem glomerulů a další progresí chronické renální insuficience.

Nejčastějším onemocněním, které vede ke glomeruloskleróze, je **diabetické onemocnění ledvin**, nejčastěji u pacientů s diabetem 2. typu. U 30–40 % dialyzovaných pacientů je příčinou selhání ledvin diabetické onemocnění ledvin, u cca 20 % je příčinou chronického selhání ledvin **chronická glomerulonefritida**.

Chronické glomerulonefritidy představují heterogenní skupinu onemocnění s různými mechanismy poškození glomerulů, různými klinickými projevy a různým rizikem vývoje chronického selhání ledvin. Jednotlivá glomerulární onemocnění pak obvykle vyžadují cílený terapeutický postup.

K nejdůležitějším (nejčastějším) chronickým glomerulonefritidám patří IgA nefropatie (charakterizovaná mikroskopickou hematurií, jen relativně malou proteinurií a často hypertenzí) a membranózní nefropatie, minimální změny glomerulů a fokálně segmentální glomeruloskleróza (charakterizované obvykle nefrotickým syndromem). Glomeruly ale mohou být také závažně poškozeny u některých systémových chorob, např. ANCA-asociované vaskulitidy nebo u systémového lupus erythematoses (lupusová nefritida).

Léčba glomerulárních onemocnění

Cílem klinické nefrologie je onemocnění glomerulů co nejdříve diagnostikovat a zavést léčbu cílenou na mechanismus glomerulárního poškození a současně zavést dlouhodobou renoprotektivní léčbu snižující glomerulární hypertenzi a zpomalující progresi chronického onemocnění ledvin. Oba postupy je často vhodné v různé míře kombinovat.

Donedávna byly možnosti léčby nemocí glomerulů relativně omezené, ale v posledním desetiletí došlo k významným změnám, a to jak ve specifické léčbě zaměřené na patogenezi jednotlivých glomerulárních onemocnění, tak v renoprotekci. V současné době navíc probíhá řada dalších klinických studií, které naše terapeutické možnosti jistě v dohledné době dále rozšíří.

Do nefrologie začíná ve velké míře pronikat biologická a cílená léčba, což na jedné straně dává šanci významně zlepšit prognózu nemocných, ale na druhé straně si tato léčba do budoucna vyžádá výrazné zvýšení nákladů. Je však třeba zdůraznit, že i nákladná léčba, která zabráni vývoji chronického selhání ledvin nebo jej o mnoho let oddálí, může být nákladově efektivní, protože náklady na tuto léčbu je třeba srovnávat s cenou roční léčby dialýzou.

V tomto úvodním textu uvedu jen několik příkladů cílené léčby a krátce zmíním rozšiřující se možnosti renoprotekce.

Pacienti s **ANCA-asociovanou vaskulitidou** mohou mít závažné postižení ledvin charakterizované rychle progredující glomerulonefritidou s vývojem selhání ledvin v horizontu několika málo týdnů. Tito pacienti mohou být navíc ohroženi extrarenálními komplikacemi, z nichž nejzávažnější je

život ohrožující alveolární krvácení. Donedávna byla jedinou možností léčby tohoto onemocnění kombinace kortikosteroidů s cyklofosfamidem; dnes však lze cyklofosamid nahradit rituximabem (monoklonální protilátkou navozující depleci B lymfocytů), který má srovnatelný efekt, ale výrazně menší riziko závažných nežádoucích účinků.

Pacienti s ANCA-asociovanou vaskulitidou mají vysoké riziko relapsů onemocnění (50 % do 5 let) a rituximab představuje u těchto pacientů také nejlepší udržovací léčbu, nemocní na léčbě rituximabem prakticky nerelabují. Prognózu pacientů a kvalitu jejich života by také měl dále zlepšit avakopan, inhibitor receptoru pro C5a složku komplementu, který umožňuje minimalizovat kumulativní dávku kortikosteroidů a ve srovnání s dosud standardní léčbou u pacientů se selháním ledvin významně zlepšuje renální funkci.

U pacientů s **lupusovou nefritidou** lze ke standardní léčbě kortikosteroidy a mykofenolátem nově přidat belimumab (monoklonální protilátku, která ovlivňuje funkci a dožití B lymfocytů) nebo voklosporin (inhibitor kalcineurinu), ke kterým zřejmě v brzké době přibude i obinutuzumab (jiná monoklonální protilátka navozující depleci B lymfocytů). Standardní léčba sice u většiny pacientů s lupusovou nefritidou navodí remisi onemocnění, ale velmi pomalu (střední doba do dosažení remise je devět měsíců), což je zřejmě důvodem, proč se u těchto pacientů příliš nedaří snížit stále poměrně vysoké riziko vývoje selhání ledvin (20 % do 15 let). Novější léčebné postupy nástup remise výrazně urychlují, a měly by tak příznivě ovlivnit i dlouhodobou renální prognózu.

V popředí zájmu z hlediska inovativní léčby zůstává **IgA nefropatie**, nejčastější chronická glomerulonefritida, která (neléčena) vede k selhání ledvin do 20 let u více než

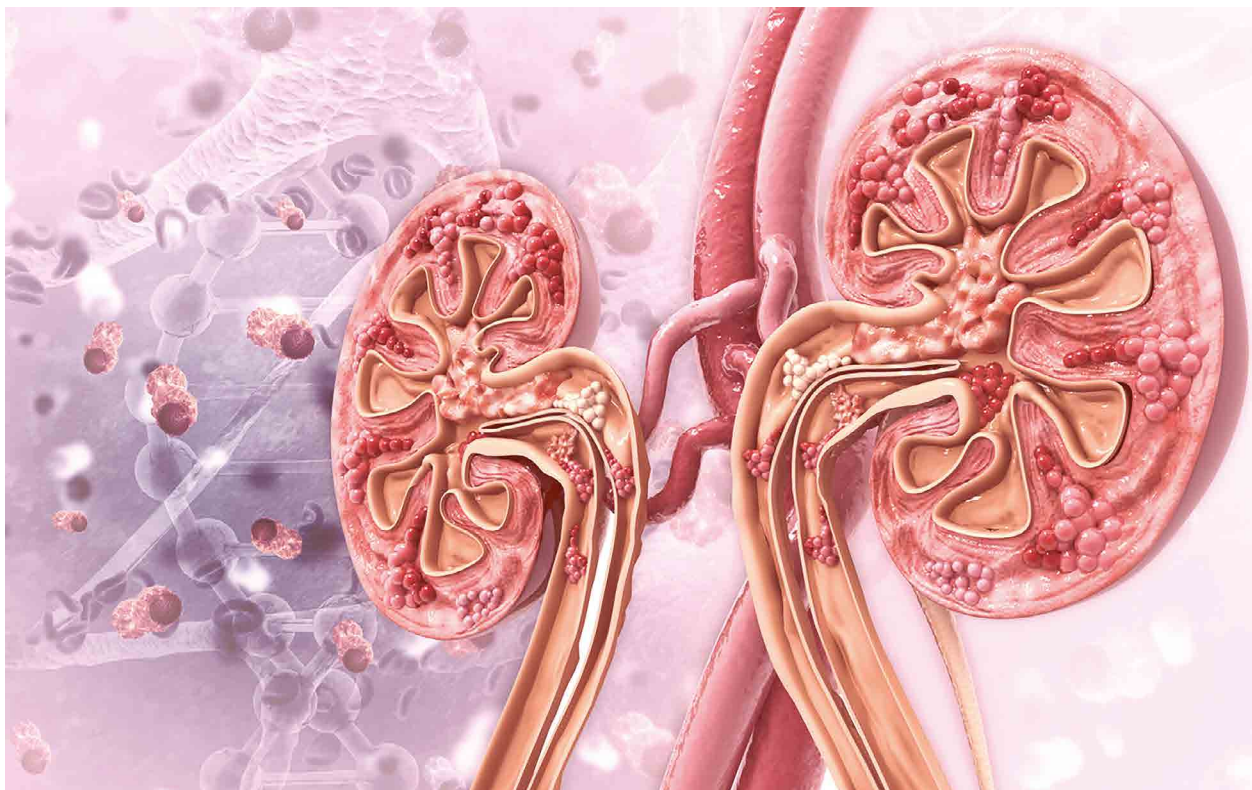
poloviny pacientů. Antiproteinurický efekt podpůrné léčby inhibicí systému renin-angiotenzin lze nyní dále potencovat přidáním kombinovaného blokátoru AT₁ receptoru pro angiotenzin a ET_A receptoru pro endotelin sparsentanu a systémovou léčbu kortikosteroidy s problematickým efektem a závažnými nežádoucími účinky nahradit budesonidem s cíleným uvolňováním v terminálním ileu, kde je produkováno hypogalaktosylované IgA, které indukuje vznik a progresi onemocnění. V pokročilé fázi je testováno mnoho dalších léků modulujících B lymfocyty, plazmatické buňky nebo aktivitu alternativní cesty komplementu v ledvinách.

Renoprotektivní léčba se donedávna omezovala jen na inhibici systému renin-angiotenzin. Nyní ale můžeme použít u diabetiků i nediabetiků také inhibitory SGLT2, které, podobně jako inhibitory systému renin-angiotenzin, ale jiným mechanismem, snižují glomerulární tlak, a u pacientů s diabetem také nesteroidní inhibitor mineralokortikoidního receptoru finerenon. Renoprotektivní účinky má u diabetiků i agonista receptoru pro GLP-1 semaglutid.

Zlepšující se možnosti cílené léčby glomerulárních onemocnění zvyšují naléhavost včasné diagnostiky chronického onemocnění ledvin s určením konkrétního glomerulárního onemocnění (u glomerulonefritidy zpravidla pomocí renální biopsie). Dlouhodobým cílem klinické nefrologie by mělo být zabránit u podstatné části pacientů s včas diagnostikovaným glomerulárním onemocněním vývoji chronického onemocnění ledvin nebo jej alespoň o mnoho let oddálit.

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., MBA, FERA, FASN

Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze
E-mail: vladimir.tesar@vfn.cz



Ilustrační foto. Zdroj: iStock