

V léčbě IgA nefropatie přináší výhody také topická kortikoterapie, která oproti systémové kortikoterapii může být spojena s nižším výskytem vedlejších účinků.

Za vznikem IgA nefropatie patrně stojí tvorba nesprávné IgA1, která neprošla galaktosylací (Gd-IgA1, galaktózoze-deficientní IgA1). U některých jedinců imunitní systém tyto patologické IgA1 rozpoznává a vytváří proti nim protilátky. Následně vznikají imunokomplexy, které se vychytávají v ledvinách a indukují zánětlivou reakci v glomerulech (7). Jedním z předpokládaných zdrojů Gd-IgA1 je střevní slizniční imunitní systém (8). Tento předpoklad je podpořen i známou asociací IgA nefropatie s nemocemi, pro které je typická zvýšená slizniční reaktivita, jako jsou idiopatické střevní záněty, celiakie nebo potravinové intolerance (9–13). Lze tedy předpokládat, že lokální kortikoterapie by mohla snížit tvorbu Gd-IgA1 a nebyla by spojena s hlavními nežádoucími účinky systémové kortikoterapie.

Studie NeflgArd testovala účinek nové formy perorálního budesonidu (obvykle se používá jako inhalační kortikoid při léčbě astmatu), který je cíleně uvolňován v distálním ileu (TRF-budesonid; targeted-release form) v léčbě IgA nefropatie. Studie probíhala ve 2 částech – v první části byli pacienti léčeni TRF-budesonidem po dobu 9 měsíců a následně další 3 měsíce sledování (14). V druhé fázi byli za pokračujícího zaslepení sledování další rok, aby mohl být lépe posouzen dlouhodobější vývoj renální funkce (13). Vstupní kritéria zahrnovala biopticky verifikovanou IgA nefropatii s eGFR mezi 35 a 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a UPCr (poměr močového proteinu ku kreatininu v moči; urine protein-creatinine ratio) 0,8 g/g nebo proteinurii nad 1 g/24 hodin, a to přes optimalizovanou terapii RAASi. Randomizováno bylo celkově 364 pacientů k užívání 16 mg TRF-budesonidu denně nebo placebo. Po devíti měsících dosáhla skupina s TRF-budesonidem 27% redukce UPCr oproti pacientům v placebové skupině (31 vs. 5 %) a tento efekt byl pozorovatelný až do konce studijního období. Navíc pacienti TRF-budesonidem měli významně nižší pokles eGFR. Rozdíl v časově váženém průměru eGFR za 2 roky (time-weighted average of eGFR over 2 years) byl mezi oběma skupinami 5,05 ml/min/1,73m<sup>2</sup> ve prospěch TRF-budesonidu (-2,47 vs. -7,52 ml/min/1,73m<sup>2</sup>). Navíc v 9 i 24 měsících byl pozorován významný rozdíl ve vývoji eGFR v obou skupinách (+0,66 vs. -4,56 ml/min/1,73m<sup>2</sup> v 9 měsících; -6,11 vs. -12 ml/min/1,73m<sup>2</sup> ve 24 měsících; Obr. 5). Terapie

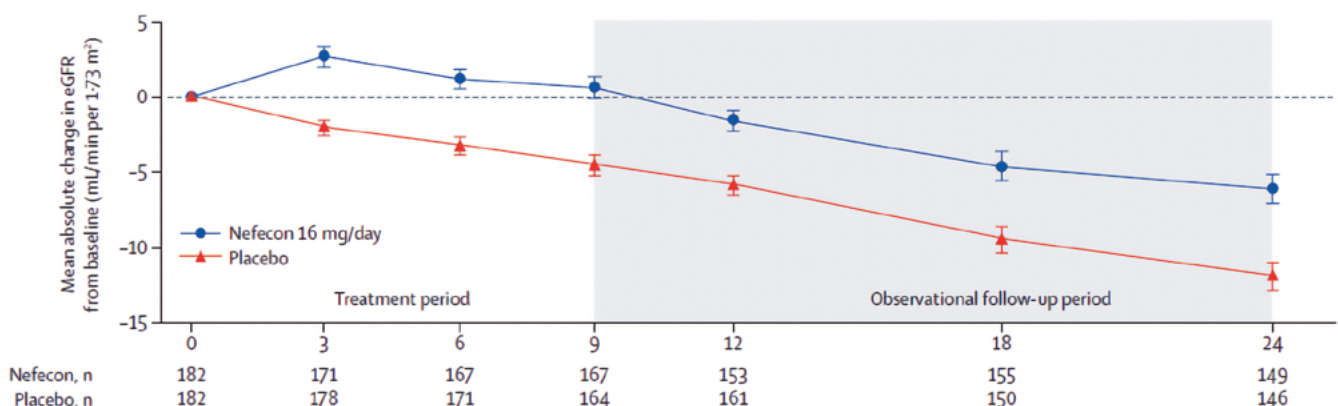
TRF-budesonidem tak po dobu studie vedla ke zhruba 50% redukcí rychlosti poklesu renální funkce a benefity léčby byly obdobné napříč analyzovanými podskupinami. TRF-budesonid taktéž vykazoval dobrý bezpečnostní profil, očekávaný u lokálně působícího léku s minimálními systémovými účinky. Je tak pravděpodobné, že TRF-budesonid se v blízké době stane alternativou k systémové terapii u pacientů s progresivními formami IgA nefropatie (proteinurie nad 1 g/den i přes maximalizovanou inhibici systému RAAS), i když studie přímo porovnávací efekt těchto dvou přístupů prozatím provedeny nebyly.

## Arteriální hypertenze by se měla důsledně léčit i v těhotenství

Doporučené postupy na léčbu hypertenze v těhotenství se různí (15–17) a není jasné, zda těsná kontrola krevního tlaku v těhotenství má benefit pro matku a je bezpečná pro plod. Studie CHAP zařadila 2408 těhotných pacientek s potvrzenou arteriální hypertenzí před 23. gestačním týdnem. Hypertenze mohla být buď nově vzniklá, nebo chronická, avšak maximálně na monoterapii. Studie pak pacientky randomizovala mezi skupinu s aktivní kontrolou krevního tlaku (TK; léčba při TK > 140/90 mm Hg), nebo standardní léčbou hypertenze jen při dosažení závažné hypertenze (léčba až při TK > 160/105 mm Hg) (18). Pokud pacientka ve standardním rameni dosáhla závažné hypertenze a byla indikována k léčbě, pak pro ni byl cílový TK stejný jako v rameni s aktivní léčbou, tedy < 140/90 mm Hg. Primární kombinovaný cíl byl definován jako preeklampsie se závažnými rysy, medicínsky indikovaný předčasný porod před 35. gestačním týdnem, abrupce placenty a úmrtí plodu nebo novorozence.

Při poslední vizitě před porodem užívalo antihypertenzní medikaci více pacientek randomizovaných k aktivní kontrole krevního tlaku (88,9 % vs. 24,4 %). Pacientky randomizované k aktivní léčbě dosáhly nižšího průměrného systolického TK (129,5 vs. 132,6 mm Hg; Obrázek 6 A) i diastolického TK (79,1 vs. 81,5 mm Hg; Obr. 6 B). To vedlo k významné redukcí relativního rizika výskytu primárního cíle ve skupině pacientek s těsnou kompenzací krevního tlaku o 18 % (30,2 vs. 37 %; RR = 0,82, 95% CI 0,74–0,92). Dále byla ve skupině s aktivní léčbou pozorována signifikantní redukce výskytu jakékoliv preeklampsie (24,4 vs. 31,1 %; RR = 0,79, 95% CI 0,69–0,89), a předčasného porodu (27,5 vs. 31,4 %;

**Obr. 5.** Vývoj odhadované glomerulární filtrace u pacientů ve studii NeflgArd



Červeně je znázorněna placebová skupina, modře skupina léčená TRF-budesonidem. Převzato z (13)