

a ostatní léčebná opatření mají spíše podpůrný charakter. Proto se do léčby eprodisatem, která jako první lék zasahuje přímo do tvorby amyloidových depozit, vkládala velká naděje. A je třeba přiznat, že výsledky komentované studie jsou do značné míry zklamáním. Celkově se sice dosáhlo zpomalení progresu renální insuficience u 42 % nemocných (v placebové skupině klesala GF o 4,7 ml/min/rok rychleji než ve skupině léčené), přežívání ale v porovnání s placebovou skupinou výrazně prodlouženo nebylo. Jestli jsou tato data ovlivněna krátkodobostí studie či tím, že léčba byla podávána jen těm pacientům, u nichž již byla snížena GF, a tudíž tito pacienti trpěli pokročilejšími stadii onemocnění, není jasné. Na druhou stranu nebylo v eprodisatové skupině zaznamenáno zvýšení SAA, CRP ani sedimentace erytrocytů v porovnání s kontrolami, což by nasvědčovalo těžším stadiím amyloidózy v porovnání s placebovou skupinou. Stejně tak minimální účinek měl eprodisat na snížení proteinurie. Tento fakt je jistě velmi důležitý, jelikož velikost proteinurie může zásadním způsobem ovlivňovat progresi renální insuficience. Tam, kde bylo dosaženo snížení (či vymizení) proteinurie a poklesu hladin SAA (což v komentované práci nebylo zaznamenáno), byla popsána i redukce amyloidových depozit a vymizení nefrotického syndromu (Crowley et al, 1989; Verschueren et al, 2003). Tím, že eprodisat snižuje syntézu SAA, nemůže také redukovat formování SAA oligomerů a protifilament. To, že se po léčbě eprodisatem nezměnila i amyloidová depozita v abdominálním tuku, lze pravděpodobně vysvětlit tím, že případná resorpce depozit je velmi dlouhodobý proces, a navíc je třeba si uvědomit, že v případě AA amyloidózy se prakticky nikdy nepodaří základní proces úplně eliminovat, pouze ho částečně tlumíme (a vzhledem k tomu, že nedošlo ke snížení hladin SAA ani CRP, byl v této studii útlum aktivity základního onemocnění zanedbatelný).

Určitou další nevýhodou studie je fakt, že přesto, že k léčbě eprodisatem byli nemocní řádně randomizováni, léčba základního onemocnění nebyla nikterak standardizovaná a nemocní byli léčeni různě agresivní léčbou (i když ta se v průběhu studie nesměla měnit).

Zdá se tedy více než jasně, že léčba eprodisatem bude vhodná pro kombinační léčbu, která bude muset současně obsahovat co nejagresivnější terapii vyvolávajícího onemocnění (i za použití např. biologické léčby) s cílem snížit nejen FW a CRP, ale především potlačit produkci SAA.

Literatura

Crowley S, Feinfeld DA, Janis R. Resolution of nephrotic syndrome and lack of progression of heroin-associated renal amyloidosis. Am J Kidney Dis 1989; 13: 333-335.

Verschueren P, Lensen F, Lerut E et al. Benefit of anti-TNF α treatment for nephrotic syndrome in a patient with juvenile inflammatory bowel disease associated spondylarthropathy complicated with amyloidosis and glomerulonephritis. Ann Rheum Dis 2003; 62: 368-369.

Heparinem indukovaná trombocytopenie u hemodialyzovaných

Hutchison CA, Dasgupta I. National survey of heparin-induced thrombocytopenia in the haemodialysis population of the UK population. Nephrol Dial Transplant 2007;22:1680-1684.

V současné době se ve většině hemodialyzačních středisek (HDS) užívá nefrakcionovaný či nízkomolekulární heparin s cílem zabránit srážení v mimotělním oběhu. Heparinem indukovaná trombocytopenie (HIT) je relativně běžný nežádoucí účinek heparinové léčby, který může být v některých případech spojen s trombotickými příhodami s možným fatálním průběhem. Lze rozlišit dva typy HIT: HIT typu I je farmakologicky a klinicky

neškodný jev, který se vyznačuje poklesem destiček v prvních 24 či 48 hodinách po zahájení léčby heparinem. Léčbu heparinem není třeba ukončovat. HIT typu II je nejzávažnější a častá forma trombocytopenie navozená podáním léku. Její vznik způsobuje komplex heparino-destičkového faktoru 4 (PF4) (Aster, 2005). Samotná trombocytopenie paradoxně málokdy působí klinické obtíže, avšak klinicky závažně se mohou uplatnit různé přidružené stavy. Venózní tromboembolické příhody provázejí HIT II. typu zhruba v 50 %; další specifickou komplikací je kožní reakce v okolí místa aplikace heparinu, diseminovaná intravaskulární koagulace, trombotické mozkové příhody, infarkt myokardu a ischémie končetin. Diagnóza HIT II. typu je založena na vyloučení jiných klinických stavů spojených s trombocytopenií a na průkazu protilátek indukovaných heparinem (HIA) v plazmě.

Do současné doby byl popsán výskyt HIT II. typu obvykle pouze na úrovni jednotlivých pracovišť a rozsáhlejší přehled chyběl. Cílem této práce bylo podat přehled o výskytu, demografických okolnostech a léčebných postupech užívaných v HDS ve Velké Británii.

Na všechna HDS ve Velké Británii byl zaslán dotazník, který zahrnoval dotazy týkající se demografických údajů o pacientech s HIT II. typu a údajů o taktice řešení HIT II. typu a dále žádost o poskytnutí klinických údajů o konkrétních pacientech s touto komplikací.

Výsledky: Z 81 HDS ve Velké Británii bylo získáno 50 odpovědí (61,7 %). Bylo analyzováno 13 682 pacientů, z toho 10 564 (77 %) léčených hemodialyzační léčbou a 3 118 (23 %) léčených peritoneální dialýzou. Počet pacientů z daného souboru s výskytem HIT II. typu byl 28, což představovalo prevalenci 0,26 na 100 hemodialyzovaných pacientů. Bylo zjištěno 17 nových pacientů s HIT II. typu – tedy incidence 0,32 na 100 hemodialyzovaných pacientů. Z 50 HDS byl zjištěn výskyt HIT II. typu pouze u 14 z nich. Mezi pacienty léčenými peritoneální dialýzou nebyla HIT II. typu pozorována.

V případě vzniku HIT II. typu byla předpokládána taktika náhradní antikoagulace danaparoidem, nízkomolekulárním heparinem, prostacyklinem a warfarinem, lepirudinem či hirudinem. Žádnou taktiku řešení této komplikace nemělo připravenou 34 % HDS. U 26 % HDS bylo zvažováno převedení pacienta s HIT II. typu z hemodialyzační léčby na peritoneální. Průměrný věk nemocných s HIT II. typu byl 62,4 (22–86) let. Ve 48 % šlo o muže, v 52 % o ženy. Ve všech případech předpokládaného výskytu HIT byly vyšetřeny HIA. Průměrná doba od zahájení hemodialyzační léčby do vzniku HIT II. typu byla 61 (5–390) dní. Pouze u 5 (20 %) nemocných byla HIT II. typu diagnostikována mezi 5. až 10. dnem od zahájení hemodialýzy. U 83 % pacientů nebyl průběh HIT provázen klinickými komplikacemi a u 17 % pacientů vznikla některá z následujících komplikací: petechie, plicní embolie, retroperitoneální hematom a hluboká žilní trombóza (u 8 %). U pacientů, kteří prodělali HIT II. typu, byla volena některá z následujících antikoagulačních látek: danaparoid u 36 % (9), warfarin u 12 % (3), hirudin u 12 % (3), lepirudin u 8 % (2), lepirudin a argatroban u 8 % (2), tinzaparin u 4 % (1) a pouze proplachy fyziologickým roztokem u 12 % (3).

Diskuse: Výskyt HIT II. typu u hemodialyzované populace zjištěný v této studii se zdá být poměrně nízký. Mírně převyšuje výskyt této komplikace u pacientek na porodnických odděleních (0,08 %), avšak řadí se pod průměrný výskyt u nemocných na nechirurgických odděleních (0,7 %) a je zřetelně nižší než u nemocných na chirurgických odděleních (5 %) (Keeling, 2006). Na relativně nízkém výskytu se může uplatňovat poměrně malé množství

používaného heparinu či snížená imunita hemodialyzovaných nemocných. Překvapivě se HIT II. typu manifestoval ve značném časovém odstupu od prvního kontaktu pacienta s heparinem. Nejspíše lze tento fakt přičíst tomu, že u řady nemocných se na diagnózu HIT II. typu pomýšlelo teprve poté, co byla klinicky závažná trombocytopenie pozorována u jiného nemocného na daném pracovišti. Pro tuto domněnku svědčí „agregace“ diagnózy HIT II. typu na omezeném počtu HDS, které se účastnily studie. Výskyt klinických komplikací vázaných na HIT ve studii byl rovněž překvapivě nízký – ve srovnání s obecně udávanými počty – a mohl snad odrážet nedostatečnou pozornost věnovanou klinickým projevům těchto komplikací ze strany ošetřujícího personálu.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Miroslav Merta, CSc.

Komentovaná práce představuje dosud nejrepresentativnější přehled o výskytu heparinem indukované trombocytopenie II. typu u hemodialyzovaných pacientů. Počet nemocných s chronickým selháním ledvin celosvětově stoupá, přičemž z řady důvodů zůstává základní náhradní metodou léčby pravidelná hemodialýza. Výskyt klinických komplikací vázaných na základní antikoagulační látku, kterou je heparin, by tak mohl představovat nezanedbatelné riziko. Výsledky komentované studie se nezdají podporovat význam této brozby. Výskyt nemocných s HIT II. typu se v rámci studie ukázal dosti nízký. To je v souladu s průkazem relativně nízkého výskytu HLA u nemocných léčených hemodialýzou ve srovnání s ostatní populací (1,1–6,8 % vs. 4,5–51 %) (Chang, 2006). Překvapivější než nízký počet diagnostikovaných případů HIT II. typu je malý výskyt klinických komplikací vázaných na HIT. Tento údaj společně s údajem o dlouhém časovém intervalu mezi prvním kontaktem pacienta s heparinem (průměrná doba 61 dní od zahájení hemodialyzační léčby) i společně s pozorováním „agregace“ HDS, na kterých byl HIT II. typu diagnostikován, mohou mít jeden společný jmenovatel, a to poddiagnostikování HIT II. typu. Proto by bylo žádoucí ověřit, doplnit a zpřesnit výsledky komentované retrospektivní studie, studií či studiemi prospektivními. Z hlediska klinického by bylo vhodné u hemodialyzovaných nemocných věnovat zvýšenou pozornost takovým možným specifickým komplikacím vázaným na přítomnost HIT II. typu, jako je trombóza arteriovenózní pístě. Pokud hodnotíme klinický význam HIT (resp. HIT II. typu), je třeba rovněž vzít v úvahu roli, kterou HIT hraje v diferenciální diagnostice trombocytopenie (viz např. Řihova, 2001). Odlišení HIT od jiných běžných či vzácnějších příčin trombocytopenie může mít závažné klinické a terapeutické konsekvence. V této souvislosti stojí za zmínku, že laboratorní průkaz HIT II. typu se opírá o průkaz HLA (tzv. HIT protilátek, resp. protilátek proti komplexu heparinu a destičkového faktoru 4 – PF4). HLA jsou obvykle detekovány prostřednictvím ELISA esejí. Existuje rovněž funkční test – (14)C-serotonin-uvolňující esej, který posuzuje schopnost pacientových HLA aktivovat dárčovské destičky za přítomnosti farmakologických koncentrací heparinu. Mezi oběma metodami byla sledována uspokojivá míra shody – např. ve studii Shabeeda byla zjištěna u PF4 ENHANCED esej (tzn. anti PF4 ELISA metody) 93% senzitivita a 65% specifita – pokud byla brána za referenční metodu (14)C-serotonin-uvolňující esej (Shabeed, 2007). Výsledky komentované studie jsou rovněž rovněž zajímavým příspěvkem k úvahám o prevenci a léčbě HIT (resp. HIT II. typu). Jak ukázaly odpovědi z jednotlivých HDS ve Velké Británii, pouze část středisek respektovala doporučený postup (publikovaný v *British Journal of Hematology* v roce 2007), vztahující se k léčbě HIT II. typu – tzn. upřednostnění náhrady heparinu

za danaparoid, případně za lepirudin, které nevykazují zkříženou reaktivitu s HLA (s tou výhradou, že lepirudin je méně vhodný pro pacienty s poškozením funkce ledvin). Je třeba zdůraznit, že zatímco pro prevenci vzniku HIT (resp. HIT II. typu) je jistě vhodnější alternativou LMWH než nefrakcionovaný heparin – a to s ohledem na významně (zhruba 10krát) nižší výskyt HIT (Martel, 2005), tak pro samotnou léčbu HIT nepředstavuje záměna nefrakcionovaného heparinu za LMWH v žádném případě vhodné opatření. Komentovaná studie může být vhodným zdrojem inspirace pro objektivizaci výskytu HIT, její prevenci a léčbu i u hemodialyzovaných nemocných v ČR.

Literatura

- Aster RH. Drug-induced immune thrombocytopenia: an overview of pathogenesis. *Semin Hematol* 2005;36(1 Suppl 1):2–6.
- Chang JJ, Parikh CR. When heparin causes thrombosis: significance, recognition, and management of heparin-induced thrombocytopenia in dialysis patients. *Semin Dial* 2006;19:297–304.
- Keeling D, Davidson S, Watson H. Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. The management of heparin-induced thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2006;133:259–269. Erratum in: *Br J Haematol* 2006;134:351.
- Rihova Z, Spicka I, Bezdicek P. Less common causes of thrombocytopenia (case reports). *Sbor Lek* 2001;102:427–432.
- Shaheed G, Malkovska V, Mendoza J, et al. PF4 ENHANCED assay for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in complex medical and surgical patients. *Crit Care Med* 2007;35:1691–1695.

Stanovení kotininu v moči jako objektivní ukazatel kouření cigaret u nemocných s chronickým onemocněním ledvin

Jones-Burton C, Vessal G, Brown J, Dowling TC, Fink JC. Urinary cotinine as an objective measure of cigarette smoking in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:1950–1954.

S ohledem na nepříznivou prognózu nemocných s chronickým onemocněním ledvin je nezbytné odhalit faktory vedoucí k jeho vzniku a progresi. V dřívějších pracích bylo prokázáno, že kouření cigaret negativně ovlivňuje průběh onemocnění u pacientů s diabetem i bez něj, a že může rovněž přispět ke vzniku proteinurie a poklesu renálních funkcí (Orth, 2002). Zda se ukončení kouření či pokles intenzity kouření skutečně příznivě odrazí na průběhu onemocnění ledvin však objasněno dosud nebylo. Důležitým předpokladem pro objektivní posouzení vztahu mezi kouřením a chronickým onemocněním ledvin je volba vhodného ukazatele konzumace cigaret. Je známo, že sebe-hodnocení kuřákem z hlediska kuřáckých návyků a spotřeby má svá závažná omezení. Stanovení množství oxidu uhelnatého ve vydechaném vzduchu (eCO) představuje sice objektivní ukazatel spotřeby cigaret, avšak vzhledem ke krátkému poločasu lze tak získat pouze informaci o recentní expozici cigaretovému kouři (Crowley, 1989). Dalším objektivním ukazatelem se ukázal být kotinin, metabolit nikotinu, který lze měřit v tělesných tekutinách (slinách, plasmě, moči). Díky svému dlouhodobějšímu poločasu představuje objektivní kvantitativní parametr informující o několikadenní expozici tabáku, a vhodně tak doplňuje krátkodobý parametr, jakým je eCO (Hukkanen, 2005). Zatímco u běžné populace bylo množství kotininu vyloučené do moči použito jako kvantitativní objektivní parametr k posouzení kuřáctví, nebyl metabolismus nikotinu u nemocných s různým stupněm onemocnění ledvin studován a význam této metody není jistý (Lawson, 1998). Cílem této studie bylo posoudit přínos 24hodinového vylučování kotininu do moči (U_{cot}), jakožto dalšího z objektivních parametrů