

otázku, zda randomizace pacientů k endovaskulární (stentové) intervenční léčbě u pacientů s renovaskulárním onemocněním léčených medikamentózně snižuje kardiovaskulární příboby, mortalitu a zlepšuje renální parametry.

Problematika aterosklerotické stenózy renální tepny a vaskulárních intervenčních zákroků se vyvíjí velmi dynamicky jak na poli klinickém, tak i experimentálním. Vzhledem k tomu, že jsou k dispozici intervenční techniky umožňující řešit některé případy okluze nebo poškození renálních tepen, těší se tato problematika velkému zájmu nejen nefrologů, ale i intervenčních radiologů a kardiologů. Tento vývoj má dopady i na roli nefrologa, která se posunuje do aktivnější podoby odborníka, který by měl kvalifikovaně – s vědomím možného přínosu i rizik – navrhnout další léčebný postup (konzervativní versus intervenční) v případě nálezu významné SRA. Na straně druhé obrovský pokrok, který doznala medikamentózní léčba (zvl. dosažení uspokojivého poklesu arteriálního tlaku a blokáda RAS, léčba statiny), je pravděpodobně již dnes příčinou významných změn v incidenci a vývoji aterosklerotických změn obecně a ledvinových zvláště.

#### Literatura

Bloch MJ, Basile J. Clinical insights into the diagnosis and management of renovascular disease. An evidence – based review. *Minerva Med* 2004;95:357–373.

Coen G, Manni M, Giannoni MF, Calabria S, Mantella D, Pigorini F, Taggi F. Ischemic nephropathy in an elderly nephrologic and hypertensive population. *Am J Nephrol* 1998;18:221–227.

Fatica RA, Port FK, Young EW. Incidence trends and mortality in end-stage renal disease attributed to renovascular disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 2001;37:1184–1190.

Gross CM, Kramer J, Weingartner O, Uhlich F, Luft FC, Waigand J, Dietz R. Determination of renal arterial stenosis severity: Comparison of pressure gradient and vessel diameter. *Radiology* 2001;220:751–756.

Hansen KJ, Edwards MS, Craven TE, Cherr GS, Jackson SA, Appel RG, Burke GL, Dean RH. Prevalence of renovascular disease in the elderly: A population based study. *J Vasc Surg* 2002;36:443–451.

Krijnen P, van Jaarsveld BC, Steyerberg EW, Man in't Veld AJ, Schalekamp MADH, Habbema JKF. A clinical prediction rule for renal artery stenosis. *Ann Intern Med* 1998;129:705–711.

Olin JW. Renal artery disease: diagnosis and management. *Mt Sinai J Med* 2004;71:73–85.

Nath KA, Croatt AJ, Haggard JJ, Grande JP. Renal response to repetitive exposure to heme proteins: Chronic injury induced by an acute insult. *Kidney Int* 2000;57:2423–2433.

## Riziko renálního poškození herbálními látkami

Bagnis CI, Deray G, Baumelou A, Le Quintrec M, Vanberweghem JL. Herbs and the kidney. *Am J Kidney Dis* 2004;44:1–11.

**A**utoři se v přehledném článku zabývají problematikou možného poškození ledvin působením rostlin a travin. Na podkladě údajů WHO lze předpokládat, že téměř 75 % světové populace, především v rozvojových zemích, je z hlediska uspokojení zdravotních potřeb v té či oné míře závislých na užívání látek rost-

linné povahy. Pokud rostliny obsahují farmakologicky užitečné a aktivní látky, není příliš překvapivé, že rovněž obsahují látky toxické. Ty se mohou uplatnit v zásadě ve dvou rovinách: k poškození (dříve nepostižených) ledvin může dojít při aktivním vychytání herbálních toxických látek tubulárními buňkami a/nebo dosažením jejich zvýšené koncentrace v dřevěné oblasti ledvin.

Jiné nebezpečí z herbálních preparátů může plynout pro tzv. renální pacienty z toho, že herbální přípravky mohou např. obsahovat podhodnocené množství draslíku či jiných látek, mohou způsobit interakci s léky užívanými k léčbě ledvinového onemocnění či mohou mít vazokonstrikční účinek.

Článek nepokrývá možné oblasti ledvinového poškození plynoucí z požití jedlých rostlin.

Herbální poškození má v zásadě některou z následujících příčin: a) správně určená rostlina s neznámým či podhodnoceným toxickým působením, b) rostliny kontaminované léky, hormony či těžkými kovy, c) rostliny nesprávně určené, d) interakce herbálních látek s konvenčními léky.

**Ad a)** Jako ukázka tohoto typu renálního poškození může posloužit preparát ma huang. Tento přípravek obsahuje efedrin (1 %). Užívá se ve formě čaje (ekvivalent 15–30 mg efedrinu, při doporučené maximální denní dávce 150 mg) k léčbě bronchiálního astmatu, nachlazení, rýmy apod. Vzhledem k obsahu efedrinu může potencovat vznik arteriální hypertenze, dalším renálním projevem může být tvorba konkrementů. Je např. popsán případ 26letého pacienta, u něhož se v šestiměsíčním odstupu od požití 4–12 tablet ma huang denně objevily recidivující renální koliky s průkazem přítomnosti šesti konkrementů tvořených efedrinovými metabolity.

**Ad b)** Jako příklad tohoto typu renálního poškození může být uvedena otrava parafernyldiaminem, coby toxické příměsi obsažené v tradičních herbálních látkách. Parafernyldiamin navozuje závažnou rhabdomyolýzu a angioneuroedém horních cest dýchacích; úmyslná či náhodná otrava touto látkou byla popsána v řadě zemí (např. v Japonsku či na Středním východě). V Maroku se jako vlasové barvivo tradičně používá přípravek „Takoout El Badia“, prášek ze semen stromu *Tamaris orientalis*. Z důvodu jeho nedostatku byl původní přípravek nahrazen přípravkem „Takaout Roumia“, obsahujícím místo tradičního extraktu toxický parafernyldiamin. Recentně byla otrava navozená Takaout Roumia příčinou 10 % všech případů akutní tubulární nekrózy, 50 % rhabdomyolýzy a dvou třetin toxických úmrtí v Maroku (Zaid, 2002).

**Ad c)** Velmi známým příkladem toxického působení nesprávně identifikovaných rostlin je mnohočetné poškození žen v Belgii počátkem 90. let, které použily hubnoucí dietu herbálního původu a u nichž došlo k rychle progredující renální insuficienci na podkladě fibrotizujícího tubulointericiálního poškození. Pilulky hubnoucího režimu obsahovaly namísto extraktu

z čínských bylin (*Stephania tertranda*) výtažek z rostlin druhu *Aristolochia* (Vanhaelen, 1994).

**Ad d)** Jako ukázka interakce mezi herbálním přípravkem a konvenčním lékem s možným nefrotoickým účinkem může být uveden extrakt byliny *Hypericum perforatum*. Antidepresivní účinek *Hypericum perforatum* je vázán na aktivitu jaterních enzymů zprostředkovanou aktivací systému CYP (Ernst, 1999). Bylina Třezalka může tímto mechanismem snížit plazmatickou koncentraci celé řady užívaných léků, s možnými závažnými klinickými důsledky.

Velmi rámcově můžeme shrnout typy ledvinového poškození v rámci aplikace herbálních látek následovně:

Typ ledvinového poškození	Herbální přípravek
Hypertenze	Léčivý čaj z Glycyrrhiza, Ephedra
Akutní tubulární nekróza	Tradiční africká léčiva (toxické rostliny – <i>Securida longe pedunculata</i> , <i>Euphoria matabelensis</i> , Cape aloe) Tradiční čínská léčiva ( <i>Taxus celebica</i> ) Maroko: Takaout roumia (paraphenylenediamin)
Akutní intersticiální nefritida	Peruánské léčivé rostliny (Uno degatta) Tabletky Tung Shueh (kyselina mefenaminová)
Fanconiho syndrom	Čínské léčivé byliny obsahující Aas (byliny Akebia, Boui, Mokutsu)
Nekróza papily	Čínské léčivé rostliny s příměsí fenylbutazonu
Chronická intersticiální fibróza	Čínské léčivé rostliny či Kampo obsahující aristolochové kyseliny
Retence moči	Léčivé rostliny <i>Datura</i> , <i>Rhododendron molle</i> (atropin, skopolamin)
Ledvinné konkrementy	Ma huang (efedrin) Klikový džus (šťavelany)
Karcinom močového traktu	Čínské byliny obsahující aristolochové kyseliny

V závěru je uvedena úvaha v tom smyslu, že herbální přípravky mohou představovat riziko pro funkci ledvin. Jejich mechanismus působení je velmi pestrý. Zvláštní riziko představují herbální látky pro pacienty s preexistujícím renálním onemocněním (lékové interakce, zvýšený příjem některých látek, např. draslíku).

## KOMENTÁŘ

**Doc. MUDr. Miroslav Merta, CSc.**

*Myšlenka, jak užít jednoduché, dostupné a obvykle relativně levné přírodní látky pro léčbu řady onemocnění, je velmi stará. Návodů pro využití léčivého potenciálu přírodních látek, jako jsou rostliny, byliny, květiny, ovocné plody aj., pro léčbu ledvinových onemocnění, lze například dohledat v literárních zdrojích z 18. století z Francie (Bellinghieri, 2004). Renální poškození herbálními látkami se v různých zemích uplatňuje odlišnou měrou – v některých zemích však velmi významně – a to především tam, kde herbální medicína tvoří podstatnou část léčebného arsenálu. V Africe se např. poškození ledvin vzniklé v souvislosti s užitím herbální medicíny podílí až na 35 % všech případů akutního selhání ledvin. V nedávné minulosti vzrostla popula-*

*rita herbálních látek i v rozvinutých zemích, jako jsou USA. Samotné užití botanických léčiv má samozřejmě velmi starou tradici a je do určité míry pilířem současné „západní“ farmakopoei, neboť přes 50 % užívaných léků je buď přímo získáváno z rostlin, či byly odvozeny z upravených chemických látek, primárně prokázaných v rostlinách. Důvody užití herbálních preparátů jsou přitom velmi pestré – indikací jsou impotence, zácpa, poruchy menstruační. Mohou také sloužit jako afrodiziaka či abortiva. Také cesty podání mohou být různé – cestou klysmatu či vaginální cestou.*

*Botanické přípravky jen vzácně splňují požadavky kladené na přesné označení rostliny, její růstové podmínky, okolnosti extrakce a obsah farmakologicky aktivních látek. Herbální přípravky tak často obsahují neznámé (či neidentifikované) látky či těžké kovy. Například až 32 % asijských rostlin nabízených v nedávné době v Kalifornii jako herbální přípravky obsahovalo nedeklarované farmaceutické substance, jako jsou efedrin, methyltestosteron, fenacetin, sildenafil, steroidy a fenfluramin. Dále bylo možno přibližně v 10–15 % případů prokázat přítomnost olova, rtuti či arseniku. Některé léčivé byliny (či herbální přípravky v širším slova smyslu) mohou narušit farmakokinetický profil souběžně podávaných léků. Není proto překvapením, že řada autorů se snaží poskytnout informace o možném riziku herbálních přípravků pro okruh zvláště exponovaných skupin obyvatelstva, jako jsou dialyzovaní nemocní (Roembeld-Hamm B, 2002) či pacienti s transplantovanou ledvinou (Allen D, 2002).*

*Komentovaný článek také obsahuje řadu užitečných odkazů na webové stránky zabývající se složením herbálních přípravků, jejich účinností, toxickými efekty apod. V článku jsou uvedeny některé typické příklady nefrotoxických intoxikací herbálními látkami.*

*Je pozoruhodné, že efedrinové alkaloidy, které jsou schopny navodit četné nežádoucí účinky (hypertenze, palpitace, tachykardie), jsou součástí herbálních přípravků doporučovaných v USA k hubnutí a „posílení“. V rámci rozboru ledvinových konkrémentů provedeného v jedné laboratoři v Orlandu (USA) byl prokázán efedrinový původ u 106 konkrémentů mezi 166 466 analyzovanými konkrémenty (0,064 %) (Powell et al., 1998).*

*V našich zeměpisných šířkách se spíše než s otravou v článku zmiňovaným preparátem ma huang můžeme setkat s možným toxickým účinkem jiných přípravků, např. klikví. Klikvový džus je dnes doporučován a používán k prevenci a léčbě močových infekcí (Harkins, 2000). Možný mechanismus účinku klikvy (*Vaccinium macrocarpon*) zahrnuje působení na acidifikaci moči a na vylučování kyseliny hippurové (tj. významného bakteriostatického faktoru), diskutovány jsou i další mechanismy (modulace faktorů virulence *E. coli*, jako jsou fimbriae). Požití tablet obsahujících koncentrát klikví je spojeno se zvýšeným vylučováním šťavelanu do moči, a může proto vést ke zvýšenému riziku vzniku oxalátové urolitiázy (Terris et al., 2001).*

*Na okraj otravy vyvolané v Belgii „hubnoucím režimem“ obsahujícím kyselinu aristolochovou (Aas) je*

možno dodat, že po stanovení diagnózy otravou Aas u první skupiny devíti žen začátkem 90. let bylo v následujících šesti letech v Belgii identifikováno více než dalších 100 pacientů s touto otravou, z nichž přibližně 70 % muselo být léčeno chronickou hemodialyzační léčbou. Podobné případy byly hlášeny z dalších zemí. Kromě vývoje intersticiální fibrózy (a chronického selhání ledvin) je pro intoxikaci Aas typické poškození proximálního tubulu (a vznik Fanconioho syndromu) a velmi pravděpodobná je i vazba na vývoj karcinomu močového traktu.

Význam článku lze spatřovat především v tom, že vyzdvihuje potřebu lepší informovanosti lékařů a zvláště nefrologů v této oblasti. Je možno tuto úvahu rozvést v tom směru, že přinejmenším stejné, pravděpodobně však větší úsilí bude vyžadovat osvěta laické veřejnosti, které je poskytována často jen velmi kusá či zkreslená informace o herbálních přípravcích ze strany homeopatů a producentů herbální medicíny.

#### Literatura

- Allen D, Bell J. Herbal medicine and the transplant patient. *Nephrol Nurs J* 2002;269–274.
- Bellinghieri G, Santoro D, Bucca M, Savica V. Therapy of kidney diseases in poor people in France during the 18th century. *J Nephrol* 2004;17:619–624.
- Ernst EE. Second thoughts about safety of St John's wort. *Lancet* 1999;354:2014–2016.
- Harkins KJ. What's the use of cranberry juice? *Age Ageing* 2000;29:9–12.
- Powell T, Hsu F, Turk J, Hruska K. Ma-huang strikes again: Ephedrine nephrolithiasis. *Am J Kidney Dis* 1998;32:153–159.
- Roemheld-Hamm B, Dahl NV. Herbs, menopause and dialysis. *Semin Dial* 2002;15:53–59.
- Vanhaelen M, Vanhaelen-Fastre R, But P, Vanherweghem JL. Identification of aristolochic acid in Chinese herbs. *Lancet* 1994;343:174.
- Terris M, Issa M, Tacker J. Dietary supplementation with cranberry concentrate tablets may increase the risk of nephrolithiasis. *Urology* 2001;57:26–29.
- Zaid D. Takaout induced acute renal failure. *Semin Urology* Pitte Salpetriere 2002;28:140–143.

## Lidský rekombinantní erythropoetin omezuje renální ischemicko-reperfuzní poškození

Patel NSA, Sharpley EJ, Cuzzocrea S, Chatterjee PK, Britti D, Yaqoob MM, Thiemeermann C. Pretreatment with EPO reduces the injury and dysfunction caused by ischemia/reperfusion in the mouse kidney in vivo. *Kidney Int* 2004;66:983–989.

**E**rythropoetin (EPO) je silný stimulátor proliferace erytroidních progenitorových buněk a jejich vývoje do zralých erytrocytů. Existují doklady o tom, že EPO omezuje následky ischemicko-reperfuzního poškození mozku, střeva, srdce i ledviny, avšak není jasné, zda je účinný za situace, kdy je podáván ještě před ischemií, nebo v době, kdy je ledvina již ischemizována, ale ještě nebyla reperfundována. Protože mechanismus účinku EPO není dosud zcela jasný, Patel et al. provedli experiment, ve kterém podávali lidský rekombinantní EPO v dávce 1 000 IU/kg po tři dny

před ischemickým insultem myši ledviny nebo ve stejné dávce 5 minut před reperfuzí. Experimenty byly prováděny *in vivo*.

Experiment byl proveden na 59 myších, které byly rozděleny do dvou hlavních větví experimentu – s akutním podáním EPO před reperfuzí a s třídní předléčbou. První větev experimentu sestávala z těchto skupin: (1) skupina byla kontrolní a tato zvířata byla vystavena 30minutové ischemii obou ledvin a následně reperfuzi; (2) skupina dostala subkutánně bolus EPO 1 000 IU/kg 5 minut před reperfuzí – tedy v době, kdy byly ledviny již ischemizovány po 25 minut; (3) skupina měla jen klamavou operaci (sham) bez ischemického inzultu; (4) skupina, ve které myši dostaly výše uvedenou dávku EPO, ale nebyly vystaveny ischemii. Druhá větev experimentu byla koncipována identicky s tím, že zvířata dostávala EPO po tři dny v dávce 1 000 IU/kg/den ještě před vlastní nebo zdánlivou ischemií.

Po 24 hodinách od zahájení reperfuze byla zvířata zabita, byla jim odebrána krev k separování plazmy a k následnému vyšetření kreatininémie a AST (jako markeru reperfuzního poškození proximálního tubulu). Ledviny byly odebrány za účelem histologického vyšetření, stanovení myeloperoxidázové aktivity (jako markeru akumulace polymorfonukleárů) a změření koncentrace malondialdehydu (jako markeru peroxidace lipidů).

Autoři zjistili, že zvířata, která byla předléčena EPO po tři dny před ischemií, měla významně menší strukturální poškození, nižší sérové koncentrace kreatininu a urey, stejně jako nižší aktivitu myeloperoxidázy a nižší koncentraci malondialdehydu v porovnání se zvířaty vystavenými stejnému renálnímu poškození, avšak bez léčby EPO. Podobné výsledky byly dosaženy i v případě akutního podání EPO před reperfuzí. Je ale třeba poznamenat, že autoři pozorovali větší rozdíly mezi skupinami v případě předléčby EPO. U klamavě opeřovaných zvířat bez ischemického poškození neměl EPO žádný zjevný účinek.

Jaký je možný mechanismus ochranného účinku EPO? Autoři spekulují o možnosti, že EPO zvyšuje expresi ochranných genů, jako je endoteliální nitric oxid syntetáza (eNOS), magnesium superoxid dismutáza nebo protein tepelného šoku (HSP 70). V případě předléčby bylo nepochybně dosaženo vysokých koncentrací EPO, protože jeho poločas eliminace u hlodavců je kolem deseti hodin. Důležitý možný mechanismus účinku vidí autoři v možnosti, že kmenové buňky z kostní dřeně přispívají k rychlejší regeneraci poškozených buněk proximálního tubulu. Existují rovněž doklady o tom, že předléčba EPO vede ke zvýšení počtu cirkulujících endotelových progenitorových buněk. Není ale zatím jasné, zda zvýšení počtu těchto progenitorových buněk chrání ledvinu před ischemicko-reperfuzním poškozením nebo zda urychluje vlastní zotavení po ischemii.

Tato studie je první, která ukázala, že předléčba EPO před ischemií i jeho akutní podání při samotné isché-