

chází k ischemizaci poměrně brzy v procesu progresu renálního onemocnění. Tak tomu nejspíše je například u nemocných s polycystickou chorobou ledvin (zvětšený objem cyst vede k intrarenální ischemizaci a vývoji MSNA s následným vzestupem arteriální hypertenze), dalším modelem je (experimentální) stenóza renální tepny (unilaterální stenóza renální tepny vede mechanismem aferentního nervového vzruchu z postižené ledviny do mozkového centra k následnému vzestupu MSNA).

Dalším důležitým bodem je mechanismus aktivace sympatiku. Aferentní signál vzniká v časové vazbě na intrarenální tvorbu adenosinu, který se vyvíjí při nedostatečné dodávce kyslíku. Zdá se, že existuje následný obecný princip: ischemie vedoucí k lokální akumulaci adenosinu v jakékoli tkáni či orgánu má za následek zvýšení aktivity sympatiku v jiných oblastech (s cílem zajistit dostatečnou perfuzi). Tyto úvahy jsou podloženy experimentálně (Katholi, 1982). Renální ischemie samozřejmě rovněž stimuluje systém renin-angiotensin-aldosteron (RAS). Dále je prokázáno, že angiotensin II může zvyšovat sympatickou nervovou aktivitu přímým působením na mozkové vazomotorické centrum. Obráceně může angiotensin II snižovat MSNA nepřímo, svým působením na arteriální krevní tlak (účinkem na baroreceptory). Interakce mezi sympatickým systémem a RAS je tedy důležitou skutečností jak z hlediska patofyziologického, tak z hlediska praktického – farmakologického.

Za zmínku rovněž stojí rozbor mechanismu, jímž zvýšená sympatická aktivita poškozuje ledviny. Zatímco při dlouhodobějším podání angiotensinu II v experimentu dochází kromě vývoje arteriální hypertenze také k poklesu glomerulární filtrace a proteinurii, vede podání infuze noradrenalinu pouze ke vzniku hypertenze. Na druhou stranu lze progresi renální insuficience zmírnit blokádou sympatického systému (ať již renální denervací či farmakologicky). Blokáda sympatického systému má přitom poněkud nižší účinek v porovnání s blokádou RAS (či s účinkem docíleným kalciovými blokátory). Je však třeba si uvědomit, že blokáda RAS s sebou nese i inhibici sympatického systému, jejímž prostřednictvím se může renoprotekce uplatňovat. U lidí chybějí studie, které by porovnály efekt duální blokády RAS (tj. inhibitory ACE + ARB) versus kombinovaná blokáda sympatiku (alfa + beta-blokátory). Na druhé straně některé novější práce (Suzuki, 2001) neprokázaly významnější rozdíl mezi působením alfa či beta-blokátoru ve srovnání s kombinací inhibitor ACE + kalciový blokátor na progresi renální insuficience. Přidáním centrálního sympatolytického antihypertenziva k terapii inhibitory ACE se podařilo dosáhnout výraznějšího renoprotektivního účinku, než jaký by odpovídal pouhému aditivnímu antihypertenzivnímu účinku (Vondend, 2003). Pokud jde o působení na proteinurii, je účinnost beta-blokády sympatiku zhruba poloviční ve srovnání s působením inhibitoru ACEI.

Pokud bychom chtěli stručně shrnout význam komentovaného článku, je třeba nejdříve uvést, že se jedná o nejnovější práci autorského kolektivu, který se problematice (pato)fyziologie sympatického systému, zvláště ve vztahu k arteriální hypertenzi a kardiovaskulárnímu riziku, trvale věnuje. Smyslem článku je upozornit na skutečnost, že při vývoji arteriální hypertenze a kardiovaskulárních komplikací se uplatňuje významně sympatický systém, často ve vzájemné interakci s aktivací RAS. Některé z mechanismů této aktivace a působení jsou známy, některé jsou studovány, jiné pouze předpokládány. Z praktického (léčebného) hlediska je vhodné si uvědomit, že k inhibici aktivovaného sympatického systému je třeba, kromě již uvedených terapeutických opatření, odstranit či snížit ty rizikové faktory, které k aktivaci sympatiku přispívají (obezita, kouření apod.), a dále doplnit léčebné prvky cíleně snižující sympatickou aktivitu (podrobnosti viz výše).

Nakolik je předpoklad o výhodnosti blokády sympatického systému kombinovanou léčbou inhibitory ACE (resp. ARB) + β -sympatolytikem (resp. centrálním antihypertenzivem) proti léčbě inhibitory ACE (či ARB) v monoterapii odůvodněný, bude nutné ověřit na klinických studiích, zaměřených na hodnocení vybraných kardiovaskulárních a/nebo renálních parametrů.

Literatura

- Converse RL Jr, Jacobsen TN, Toto RD, Jost CM, Cosentino F, Fouad-Tarazi F, Victor RG. Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med* 1992;327:1912–1918.
- Neumann J, Ligtenberg G, Klein II, Koomans HA, Blankestijn PJ. Sympathetic hyperactivity in chronic kidney disease: pathogenesis, clinical relevance, and treatment. *Kidney Int* 2004;65:1568–1576.
- Koomans HA, Blankestijn PJ, Joles JA. Sympathetic hyperactivity in chronic renal failure: a wake-up call. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:524–537.
- Mallamaci F, Tripepi G, Renke M, et al. An analysis of the relationship between norepinephrine and asymmetric dimethyl arginine (ADMA) in patients with end stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:435–441.
- Katholi RE, Whitlow PL, Hageman GR, Woods WT. Intrarenal adenosine produces hypertension by activating the sympathetic nervous system via the renal nerves in the dog. *J Hypertens* 1984;2:349–359.
- Suzuki H, Moriwaki K, Kanno Y, Nakamoto H, Okada H, Chen XM. Comparison of the effects of an ACE inhibitor and a, β blocker on the progression of renal failure with left ventricular hypertrophy. Preliminary report. *Hypertens Res* 2001;24:153–158.
- Vondend O, Marsalek P, Russ H, Wulkow R, Oberhauser V, Rump LC. Moxonidine treatment of hypertensive patients with advanced renal failure. *J Hypertens* 2003;21:1709–1717.

Farmakoepidemiologie anémie u nemocných po transplantaci ledviny

Winkelmayr WC, Kewalramani R, Rutstein M, Gabardi S, Vonvisger T, Chandraker A. Pharmacoeconomics of anemia in kidney transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1347–1352.

Problematika anémie u nemocných s chronickým renálním selháním je dobře prostudována. Kromě snížené kvality života se renální anémie podílí na vzniku kardiovaskulárních komplikací a její úspěšná léčba řadu komorbidit odstraňuje. Překvapivě málo informací je dosud k dispozici o výskytu a významu anémie u nemocných po transplantaci ledviny. Studie Winkelmayera et al. je retrospektivní studií z jednoho amerického transplantčního centra, která studovala vliv přídatné medikace na vznik anémie po transplantaci ledviny a rovněž studovala léčbu erythropoetinem v této populaci nemocných.

Autoři analyzovali zdravotní dokumentaci 374 nemocných, kteří podstoupili transplantaci ledviny v letech 2000–2001. Předmětem mnohorozměrové analýzy byly věk, pohlaví, typ transplantace (od kadaverózního nebo žijícího dárce), základní nefrologické onemocnění, hematokrit, MCV, koncentrace kreatininu v séru, imunosupresivní léčba a ostatní doprovodná medikace včetně eventuální léčby rekombinantním erythropoetinem.

Ve sledovaném souboru mělo 28,6 % nemocných hematokrit nižší než 33 %. Erythropoetinem bylo léčeno 10 % nemocných z celého souboru. Ve skupině nemocných, kteří měli hematokrit nižší než 30 %, ale bylo léčeno erythropoetinem jen 41,5 %. Dvě třetiny nemocných bylo léčeno imunosupresivním režimem založeném na cyklosporinu A a kortikoidech, 30 % nemocných bylo léčeno inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACE) a 6,5 % blokátory receptoru AT₁ pro angiotenzin II (ARB). Výsledky jednorozměrové analýzy ukázaly, že hematokrit byl u mužů v porovnání s ženami vyšší a souvisel s funkcí transplantované ledviny. Hematokrit byl nižší u nemocných léčených rapamycinem (sirolimem) a u nemocných léčených inhibitory ACE. Nižší hodnoty hematokritu měli rovněž nemocní, kteří nebyli léčeni kortikosteroidy. Všechna data byla předmětem i mnohorozměrové logistické regresní analýzy. V této analýze byl potvrzen protektivní vliv mužského pohlaví: muži měli 2,9krát vyšší pravděpodobnost, že budou mít vyšší hematokrit než ženy. Jako riziková se pochopitelně ukázala i horší renální funkce se (sérové koncentrace kreatininu 2–3 mg/dl představovali 3,95krát vyšší riziko a koncentrace vyšší než 3 mg/dl pak dokonce 7,25krát vyšší riziko vzniku renální anémie. V mnohorozměrové analýze se nepotvrdil vliv rapamycinu na vznik anémie, ale prokázal se negativní vliv mykofenolát mofetilu (1,34krát vyšší riziko anémie) a tacrolimu (2,32krát vyšší riziko) na hodnoty hematokritu. Rovněž léčba inhibitory ACE byla spojena se signifikantním 1,62násobným rizikem anémie. Negativní vliv blokátorů receptorů AT₁ pro angiotenzin II nebyl statisticky prokázán, možná proto, že těmito preparáty byla léčena jen menšina nemocných.

V diskusi autoři této práce zdůrazňují vysoké zastoupení (58,5 %) nemocných s anémií, kteří nebyli léčeni erythropoetinem. U těchto nemocných by při-

tom korekce anémie zlepšila kvalitu života a snížila riziko kardiovaskulárních komplikací, jak vyplývá z výsledků studií u populace nemocných s chronickým selháním autologních ledvin. Tato práce neprokázala negativní vliv azathioprinu na hodnoty hematokritu, ale potvrdila myelosupresivní účinky mykofenolát mofetilu a překvapivě i tacrolimu. Negativní vliv inhibitorů ACE a pravděpodobně i ARB na hodnoty hematokritu může vysvětlovat i častou rezistenci k podávanému erythropoetinu.

KOMENTÁŘ MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Komentovaná studie představuje dosud největší studii o anémii v populaci nemocných po transplantaci ledviny. Jasně ukázala, že výskyt anémie je častý a že tito nemocní nejsou dostatečně léčeni. Potvrdila známý fakt, že podávání mykofenolát mofetilu je spojeno s anémií, a rovněž prokázala, že se léčba inhibitory ACE významně podílí na vzniku anémie po transplantaci. Překvapivě prokázala souvislost mezi často používaným kalcineurinovým inhibitorem tacrolimem a anémií, na druhé straně nebyl prokázán žádný škodlivý vliv cyklosporinu, azathioprinu a rapamycinu (sirolimu). Především v případě azathioprinu a sirolimu je to překvapivé zjištění, které mohlo být ovlivněno faktem, že tato studie byla retrospektivní a průřezovou. Takový typ studie je jistě spojen s celou řadou vnitřních chyb, které mohou ovlivnit celkové výsledky. Na druhé straně byla pro statistické hodnocení použita mnohorozměrová analýza, která do značné míry objektivizovala výsledky. Rovněž nebyly k dispozici údaje o metabolismu železa, které mohly výsledky studie značně ovlivnit. Každopádně výsledky této pozoruhodné studie mají být objektivizovány v prospektivní a multicentrické studii.

Přínos této studie je ale jiný. Poprvé na velkém souboru nemocných po transplantaci ledviny autoři prokázali, že se anémie (hematokrit < 33 %) vyskytuje téměř u 30 % nemocných. Téměř polovina nemocných, kteří by podle současných doporučení K/DOQI měli být léčeni erythropoetinem, tuto léčbu nedostalo (National Kidney Foundation, 2002). Jaká je současná situace u nás?

Erythropoetinu není dostatečně množství ani pro všechny nemocné léčené dialyzačními metodami. I když se přiděly erythropoetinu v posledních letech pravidelně zvyšovaly, stále jsou lékaři dialyzačních středisek nuceni k rozhodnutí, zda budou léčit všechny nemocné a nedocílí požadovaných cílových hodnot hemoglobinu a hematokritu, nebo vyčlení jen část tzv. perspektivních nemocných, kteří budou adekvátně léčeni a zbytek nemocných bude léčen podstatně menšími dávkami EPO a v případě nutnosti i krevními převody. Situace v případě léčby nemocných po transplantaci ledviny je ještě složitější. I když neexistují žádné věrohodné studie o zastoupení anémie v populaci ne-

mocných po transplantaci ledviny v ČR, lze předpokládat, že výskyt anémie bude podobný, jako ve Spojených státech. Erythropoetinem je však léčen jen nepatrný zlomek těchto nemocných. To je zarážející, uvědomíme-li si, kolik lidské energie a prostředků je věnováno léčbě nemocných po transplantaci ledviny. Z uvedené studie vyplývá i další významný fakt – léčba tacrolimem a mykofenolátem se jeví jako nezávislý rizikový faktor pro vznik anémie. Touto moderní a účinnou imunosupresí jsou dnes léčeni i nemocní po transplantaci ostatních orgánů – srdce, jater, slinivky břišní. Výskyt anémie u těchto nemocných je rovněž častý, jednak z důvodů myelotoxicity imunosupresiv, a jednak z důvodu nedostatečné renální funkce spojené s renální anémií, ke které často dochází při nefrotoxické kalcineurinových inhibitorů. Tito nemocní však nemají téměř žádnou šanci být léčeni rekombinantním erythropoetinem, protože většinou nepatří do žádné skupiny nemocných, kteří jsou k této léčbě indikováni. Jejich renální funkce je sice snížena, ale rozhodně se nejedná o predialýzu. V současnosti se navíc u řady nemocných s nefrotoxickou kalcineurinových inhibitorů začíná používat kombinace rapamycinu (sirolimu) a mykofenolát mofetilu. Tato léčba je sice úspěšná, avšak zjevně je spojena se vznikem anémie a často vyžaduje léčbu erythropoetinem (Renders et al., 2004).

Problém adekvátní léčby erythropoetinem u nemocných po transplantaci ledviny i ostatních orgánů tak v současnosti představuje významný problém jak české nefrologie, tak i zdravotních pojišťoven.

Literatura

National Kidney Foundation. DOQI kidney disease outcome quality initiative. Am J Kidney Dis 2002;39(Suppl 1):S1-S266.

Renders L, Steinbach R, Valerius T, Stockmann HO, Kunzendorf U. Low-dose sirolimus in combination with mycophenolate mofetil improves kidney graft function late after renal transplantation and suggests pharmacokinetic interaction of both immunosuppressive drugs. Kidney Blood Press Res 2004;27:181-185.

Vliv dopaminu na zánětlivou infiltraci ledvin experimentálním modelem po navození mozkové smrti

Schaub M, Ploetz CJ, Gerbaulet D, Fang L, Kranich P, Stalbauer THW, Goettman U, Yard BA, Braun C, Schnuelle P, van der Woude FJ. Effect of dopamine on inflammatory status in kidneys of brain-dead rats. Transplantation 2004;77:333-340.

Fenomén smrti mozku představuje nezávislý rizikový faktor, který nepříznivě ovlivňuje dlouhodobou funkci transplantované ledviny. Tento fakt byl potvrzen i v experimentálních studiích na hlodavcích. Bylo zjištěno, že smrt mozku je spojena se systémovým zánětem, zvýšením exprese cytokinů a adhezních molekul v parenchymatózních orgánech. Po trans-

plantaci jsou tyto orgány snadněji imunitním systémem příjemce rozpoznány jako cizí, a proto jsou snadněji odhojovány. Jedním z postupů, jak zlepšit výsledky transplantací, je proto kromě zdokonalení imunosupresivních režimů i předléčba štěpu před transplantací. Výsledky z retrospektivních studií nasvědčují, že transplantované ledviny měly zjevně delší přežití v případech, kdy byly odebrány od dárců se smrtí mozku léčených dopaminem. Mechanismus účinku dopaminu ale není jasný. Kromě hemodynamických účinků vykazuje dopamin i účinky antioxidantní. Ty jsou modulovány hemoxygenázou (HO-1), která se zvýšeně tvoří při vyšších koncentracích kyslíkových radikálů, které vznikají při metabolismu dopaminu. Protektivní účinky HO-1 byly potvrzeny v řadě experimentálních studií. Přímé účinky dopaminu *in vivo* ale dosud nebyly ověřeny.

Schaub et al. testovali vliv dopaminu v experimentálním modelu u kmene laboratorního potkana Fischer F344, kdy je mozková smrt navozena nafouknutím Fogartyho katétru v epidurálního prostoru. Zvířatům byla aplikována infuze dopaminu v koncentracích 2, 6, 10 a 14 µg/kg/min po výše popsaném navození mozkové smrti. Kontrolní skupiny tvořila zvířata s mozkovou smrtí bez léčby dopaminem, bez mozkové smrti s dopaminem 10 µg/kg/min a rovněž skupina zvířat bez léčby i bez mozkové smrti, která byla stejně jako ostatní uspána a ventilována po dobu 6 hodin, kdy byly prováděny pokusy. Po šesti hodinách byly infuze ukončeny a ledviny odebrány za účelem imunohistochemického a molekulárně biologického vyšetření. Druhostranná ledvina byla po dobu experimentu předmětem clearancového vyšetření.

Autoři zjistili, že infuze různými dávkami dopaminu nevedly ke zvýšení krevního tlaku, vyšší dávky dopaminu zvýšily průtok krve ledvinou, který byl jinak u neléčených zvířat se smrtí mozku dramaticky snížen. Tyto ledviny také měly výrazně vyšší infiltraci renální tkáně makrofágy. Tento fenomén byl potlačen u dopaminem léčených zvířat. Čím vyšší dávky dopaminu byly použity, tím nižší byla infiltrace makrofágy. Podobné výsledky byly i v případě analýzy exprese MHC antigenů II třídy a adhezivní molekuly P-selektinu. Autoři pomocí metody *western-blot* prokázali, že exprese proteinu HO-1 (hemoxygenázy) byla rovněž vyšší u zvířat se smrtí mozku léčených dopaminem v dávce 10 µg/kg/min, kdežto u zvířat bez smrti mozku infuze dopaminu HO-1 nezvýšila. Mozková smrt zvýšila i expresi genu pro TNF-α a makrofágového chemoatraktantu MCP-1. Léčba dopaminem nevedla ke změně exprese genu pro TNF-α a MCP 1, avšak podání dopaminu u ventilovaných zvířat bez smrti mozku expresi těchto genů zvýšilo.

Tato studie tak prokazatelně doložila, že léčba dopaminem u jedinců se smrtí mozku snižuje zánětlivou infiltraci a zvyšuje antioxidantní potenciál renální tkáně. Na druhé straně tato léčba u zvířat bez smrti mozku působila přesně opačně – zvýšila expresi někte-