

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 v experimentálním modelu 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 adhezivních 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 antioxidační. 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 epidurálním 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 antioxidační potenciál renální tkáně. Na druhé straně tato léčba u zvířat bez smrti mozku působila přesně opačně – zvýšila expresi někte-

rých prozánětlivých genů. Jedním z vysvětlení tohoto fenomenu může být fakt, že v případě „zdravých“, jinak nepoškozených ledvin, má dopamin účinky škodlivé. Na druhé straně, v případě ledvin poškozených ischemií z autonomní bouře spojené se smrtí mozku, dopamin mobilizuje antioxidační a protizánětlivou kapacitu ledvin. Výsledky této experimentální studie jsou tak snadno přenositelné do klinické medicíny.

KOMENTÁŘ MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Je všeobecně známo, že transplantace ledvin od žijících dárců mají lepší dlouhodobé výsledky v porovnání s dárci kadaverózními. Kromě kratšího ischemického času je tento fakt způsoben i absencí mozkové smrti dárce (Pratsche et al., 2001), o níž jsme poměrně dobře informováni z experimentálních studií. Komentovaná studie je první studií, která si in vivo experimentu kladla za cíl ověřit, zda lze ovlivnit ledviny dopaminem ještě před transplantací. Ukazuje se, že to možné je. Jistě bude nutno tuto hypotézu nejdříve testovat na modelu chronické rejeckce a lze předpokládat, že tyto studie již probíhají. O jejich pozitivním výsledku nelze pochybovat – nejenom na základě této práce, ale i vzhledem k podobným výsledkům zjištěným při předléčbě hemoxygenázou (HO-1) před experimentální transplantací ledviny. Zvířata, u nichž byla indukováno zvýšení exprese HO-1, měla menší renální ischemicko/reperfuzní poškození, a po transplantaci neprojevovala známky chronické rejeckce (Tullius et al., 2002). Tyto práce ale pocházejí z konkurenčního pracoviště, a tak není divu, že je autoři komentované práce nezahrnuli do citací. Každopádně výsledky této práce ukazují na jednoduchý terapeutický postup, který lze snadno aplikovat v klinické transplantologii. Malé dávky dopaminu při léčbě akutního selhání ledvin ale nejsou v současnosti považovány za výhodné. V případě předléčby kadaverózního dárce, který netrpí akutním selháním ledvin, se zdá být použití dopaminu indikované. V případě, kdy ale dochází k poškození funkce ledvin (například při neadekvátně léčené polyurii či při infekcích), je podání dopaminu velmi nejasné. Tento problém mohou vysvětlit až výsledky kontrolovaných studií. Má však někdo na takovýchto jednoduchých klinických studiích zájem? Kromě velkých nadací a pojišťoven asi nikdo další. Proto můžeme na potvrzení uvedené hypotézy čekat poměrně dlouho.

Literatura

1. Pratschke J, Wilhelm MJ, Laskowski I, Kusaka M, Beato F, Tullius SG, Neuhaus P, Hancock WW, Tilney NL. Influence of donor brain death on chronic rejection of renal transplants in rats. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2474–2481.
2. Tullius SG, Nieminen-Kelha M, Buelow R, Reutzel-Selke A, Martins PN, Pratschke J, Bachmann U, Lehmann M, Southard D, Iyer S, Schmidbauer G, Sawitzki B, Reinke P, Neuhaus P, Volk HD. Inhibition of ischemia/reperfusion injury and chronic graft deterioration by a single-donor treatment with cobalt-protoporphyrin for the induction of heme oxygenase-1. *Transplantation* 2002;74:591–598.