

Mediterranean population: The Carotid Atherosclerosis Italian Ultrasound Study. *Am J Med* 1996;101:627–634.

Nishizawa Y, Shoji T, Maekawa K, et al. Intima-media thickness of carotid artery predicts cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003;41(Suppl 1):S76–S79.

Seliger SL, Weiss NS, Gillen DL, et al. HMG-CoA reductase inhibitors are associated with reduced mortality in ESRD patients. *Kidney Int* 2002;61:297–304.

Shoji T, Emoto M, Tabata T, et al. Advanced atherosclerosis in predialysis patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 2002;61:2187–2192.

Wanner C, Krane V, Ruf G, et al. Rationale and design of a trial improving outcome of type 2 diabetics on hemodialysis. *Kidney Int* 1999;56(Suppl 71):S-222–S-226.

Hyperparathyreóza jako jedna z příčin rezistence na erythropoetin: patogenetické mechanismy a jejich klinický význam

Brancaccio D, Cozzolino M, Gallieni M. Hyperparathyroidism and anemia in uremic subjects. A combined therapeutic approach. J Am Soc Nephrol 2004;15:S21–S24

Odpověď na rHuEPO, tj. stupeň úpravy červeného krevního obrazu, je u jednotlivých pacientů značně variabilní. S účinkem erythropoetinu totiž interferuje aditivně či protikladně celá řada dalších mechanismů. K těm, které se uplatňují při rezistenci na erythropoetin, je řazena i sekundární hyperparathyreóza. Vztah mezi erythropoetinem a parathormonem, resp. hyperparathyreózou u dialyzovaných pacientů, je předmětem přehledné analýzy předkládané autorem. Cíleně se pak zaměřuje na souvislost mezi léčbou hyperparathyreózy a anémie.

Autor připomíná definici „neadekvátní odpovědi“ na léčbu erythropoetinem, publikovanou v roce 1997 v DOQI: není-li dosažen cílové koncentrace Hb během 4–6 týdnů při dávkách 300 U/kg týdně s.c. (při současných dostatečných zásobách železa v organismu) (NKF-DOQI, 1997). Uvádí též tabulku s přehledem faktorů dosud rozpoznaných v rezistenci na erythropoetin (deficit železa, zánět, infekce, malignita, aluminiová akumulace, sekundární hyperparathyreóza, malnutrice, urémie, krevní ztráty, dysfunkce kostní dřeně, deficit vitamínu B₁₂, deficit kyseliny listové, chemoterapeutika a imunosupresiva).

Vztah mezi hyperparathyreózou a anémií, resp. erythropoezou, je komplikovaný a v řadě aspektů zůstává stále kontroverzní. Mechanismus či mechanismy, jimiž by parathormon mohl snižovat krvetvorbu, resp. působit rezistenci na rekombinantní erythropoetin, nejsou přesně objasněny a autor předkládá publikovaná potvrzení, či naopak vyvrácení jednotlivých možností.

Teoreticky může negativní efekt PTH na erythropoezu být přímý a nepřímý. K mechanismům přímé toxicity přiřazuje autor následující tři možnosti: inhibice syntézy endogenního erythropoetinu, inhibiční vliv na progenitory erythropoezy v kostní dřeni a zkrácení pře-

žívání erytrocytů. Nepřímá toxicita PTH je zprostředkována úbytkem funkční kostní dřene při fibrotizaci při hyperparathyreóze.

První z možných tří přímých mechanismů ilustruje např. Washio (1992). U 10 chronicky hemodialyzovaných pacientů byl po parathyreoidektomii pozorován výrazný nárůst hodnoty endogenního erythropoetinu v časném pooperačním období (zvýšení z průměrné hodnoty 48 mU/ml na 103 mU/ml za 6 hodin a na 163 mU/ml za 12 hodin po operaci). Souběžně však významně klesla hodnota ionizovaného kalcia. Protože hodnota EPO nestoupla v případech neúplné parathyreoidektomie, je zvažován i též možný vliv hypokalcémie.

Druhý ze zmiňovaných přímých mechanismů, tj. inhibice progenitorových buněk, je dle literatury poměrně rozporná. Autor uvádí jak práce podporující tuto hypotézu, tak i nálezy, které v experimentu takovouto přímý inhibiční vliv erythropoetinu neprokázaly.

Třetí možný přímý mechanismus není blíže diskutován, jen je zmíněno, že PTH zvyšuje osmotickou fragilitu erytrocytů.

Poměrně jednoznačně však vyznívá mechanismus nepřímé interference PTH a erythropoezy: Rozsah fibrotizace kostní dřene zvyšuje spotřebu erythropoetinu (Rao 1993) a dle mínění autora je fibrotizace kostní dřene hlavním mechanismem, jímž parathormon, resp. sekundární hyperparathyreóza působí rezistenci na erythropoetin.

V dalším textu jsou zmiňovány klinické studie zabývající se vztahem PTH, anémie a odpovědi na léčbu lidským rekombinantním erythropoetinem. I v klinických studiích je skutečná role hyperparathyreózy v dopadu na erythropoezu poměrně rozporuplná, nicméně opakovaně doložená. Jsou uvedeny ilustrativní kasuistiky, např. zvýšení hematokritu na 30–40 % během několika týdnů po parathyreoidektomii, při současném poklesu dávek erythropoetinu o polovinu (před parathyreoidektomií byla hodnota hematokritu 25 %, a to přes týdenní dávky erythropoetinu 240 U/kg).

Následující text je věnován rozvaze o možném vlivu aktivního vitamínu D. Teoreticky by měla konzervativní terapie hyperparathyreózy mít na anémii podobný pozitivní vliv jako chirurgická parathyreoidektomie, v tomto aspektu jsou rozebrány čtyři dosud publikované studie, které přínos aktivního vitamínu D potvrdily (například práce španělských autorů – Goicoechea 1998, viz komentář). Možným vysvětlením je zmírnění fibrotizace kostní dřene, ale nelze ani vyloučit přímý vliv kalcitriolu na erythropoezu a v tomto ohledu jsou zapotřebí další studie.

V závěru autor připomíná, že jakýkoli progredující vzestup znamená vzestup spotřeby erythropoetinu a riziko rezistence na EPO. Proto včasná a účinná prevence a terapie poruchy fosfokalciového metabolismu je součástí optimalizace terapie rekombinantním lidským erythropoetinem.

Práce předkládá rozvahu o vztahu hyperparathyreózy a anémie (resp. rezistence na erythropoetin) u dialyzovaných pacientů. Zvažuje možné mechanismy, jimiž parathormon na erythropoezu působí, a uvádí charakteristiku prací, které v experimentu či klinickém pozorování tyto mechanismy potvrzují (či naopak jejich platnost neprokazují).

Práce demonstrující zvýšení koncentrace endogenního erythropoetinu po parathyreoidektomii pocházejí ze začátku devadesátých let, neboli z období, kdy terapie rekombinantním erythropoetinem nebyla natolik rozšířená, jak je tomu v současné době. Další studie v tomto ohledu by v současné době byly metodicky problematické, neboť těžko si lze představit, že by byl sestaven dostatečně početný soubor pacientů bez terapie rHuEPO. Navíc, v době širokého používání rHuEPO je podstatně důležitější zajistit jeho optimální efektivitu než samotné zvýšení koncentrace endogenního erythropoetinu (to je z podstaty selbání ledvin značně limitované).

Přímý inhibiční vliv parathormonu na progenitorní erythropoezu je nepravděpodobný. Dokládá to například Komatsuda (2001), který studoval kultury buněk kostní dřeně šesti zdravých osob – dobrovolníků. Nejistil inhibici erythropoezy (BFU-e, CFU-e) ani granulocytopenie (CFU-GM) v experimentu in vitro ani při koncentraci intaktního PTH 5 000 pg/ml, tedy 100krát vyšších, než fyziologické hladiny a nejméně 4–5krát vyšších, než jsou koncentrace při velmi pokročilých hyperparathyreózách. Metodika prací, které přímý inhibiční vliv mezi parathormonem a funkcí vývojové řady erythropoezy nalézaly, nebyla s touto studií srovnatelná: inhibiční efekt PTH se například týkal syntézy benu v kulturách fetálních hepatocytů u myši či ve vývojových buňkách červené krevní řady v kostní dřeni rovněž u myši.

Vztah mezi parathormonem a fragilitou červených krvinek (resp. polčasem jejich přežívání) autor diskutované práce jen zmiňuje. Druke (2002) v podobném přehledu uvádí citace prací, které zvýšenou fragilitu při hyperparathyreóze nacházejí, i odkazy na publikaci, která žádný analogický vztah nezjistila, a to u pacientů s primární i sekundární hyperparathyreózou. Jednoznačný závěr v tomto smyslu tedy není znám.

Fibrotizace kostní dřeně je průvodním jevem sekundární hyperparathyreózy, resp. jejího projevu na strukturách kostního aparátu, a je hlavním faktorem mezi těmi, které se na vztahu mezi hyperparathyreózou a anémií podílejí. Je důležité, že při úpravě hyperparathyreózy je fibrotizace kostní dřeně (kromě velmi pokročilých stavů) reverzibilní (přinejmenším parciálně). Tím je dána možnost i zlepšení krvevotvorby.

Sledování parametrů červeného krevního obrazu při intravenózním podávání kalcitriolu (2 µg třikrát týd-

ně po hemodialýze po dobu 12 měsíců) u 28 hemodialyzovaných pacientů, kteří měli dostatečné zásoby železa v organismu, ukázalo zvýšení koncentrace hemoglobinu ze 106 g/l na 122 g/l u „responderů“, tj. u pacientů, u nichž se sekundární hyperparathyreóza upravila (Komatsuda, 1998). Mezi dávkou erythropoetinu a stupněm snížení koncentrace parathormonu však nebyla zjištěna závislost. Naopak, u non-responderů (tj. při přetrvávající hyperparathyreóze) byl mezi koncentrací PTH a spotřebou erythropoetinu prokazatelný přímý vztah. Tato studie tedy patří k těm, které potvrzují hyperparathyreózu jako faktor rezistence na erythropoetin.

I když faktorů snižujících účinnost rekombinantního erythropoetinu je celá řada a prokazatelně mezi nimi má nejvyšší význam absolutní či relativní stav zásob železa, má prevence a léčba hyperparathyreózy pro úpravu anémie dialyzovaných pacientů velký význam.

Literatura

- Druke TB, Eckardt KU. Role of secondary hyperparathyroidism in erythropoietin resistance of chronic renal failure patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(Suppl 5):28–31.
- Goicoechea M, Vazquez MI, Ruiz MA, et al. Intravenous calcitriol improves anemia and reduces the need for erythropoietin in haemodialysis patients. *Nephron* 1998;78:23–27.
- Komatsuda A, Hirokawa M, Haseyama T, et al. Human parathyroid hormone does not influence human erythropoiesis in vitro. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:2088–2091.
- NKF-DOQI. Clinical practice guidelines for the treatment of anemia of chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1997;30(Suppl 3):S192–S240.
- Rao DS, Shih MS, Mohini R. Effect of serum parathyroid hormone and bone marrow fibrosis on the response to erythropoietin in uremia. *N Engl J Med* 1993;328:171–175.
- Washio M, Iseki K, Onayama K, et al. Elevation of serum erythropoietin after subtotal parathyroidectomy in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1992;7:121–124.

Hodnota hematokritu v jednotlivých kompartmentech cévního řečiště není konstantní. Je toto zjištění klinicky významné pro sledování změn hydratace během dialýzy?

Mitra S, Chamney P, Greenwood R, Farrington K. The relationship between systemic and whole body hematocrit is not konstant during ultrafiltration on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:463–469.

Autoři ve své zcela originální práci ověřují základní předpoklad klinického využití kontinuálního sledování změn intravaskulárního objemu během hemodialýzy. Tímto předpokladem je zachování konstantního množství cirkulujících komponent krve a jejich rovnoměrná distribuce v cévách.

Zachování komponent krve, tj. masy červených krvinek (volíme-li přístroj sledující kontinuálně hematokrit, například Critline), lze považovat za jisté (pocho-