

# POSTGRADUÁLNÍ NEFROLOGIE

VÝBĚR ZE SVĚTOVÉ LITERATURY S KLINICKÝMI KOMENTÁŘI

Ročník 2 Číslo 5

Listopad 2004

## Řídí redakční rada:

### Předseda:

**MUDr. Štefan Vítko, CSc.,**  
Transplantcentrum IKEM, Praha

### Členové:

**Prof. MUDr. Sylvie Dusilová  
Sulková, DrSc.,**  
I. interní klinika 3. LF UK  
a Interní oddělení VFN Strahov, Praha

**Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.,**  
Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN,  
Praha

**Doc. MUDr. Miroslav Merta, CSc.,**  
Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN,  
Praha

**MUDr. Ondřej Viklický, CSc.,**  
Klinika nefrologie TC IKEM, Praha

## Informační bulletin Postgraduální nefrologie

Vydává jako čtvrtletník  
Medical Tribune CZ, s. r. o.

Redakce:  
Mgr. J. Hořejší  
Mgr. D. Lipovská

Vydání umožňuje vzdělávací grant  
společnosti Roche, s. r. o.

Zástupce:  
MUDr. E. Houbová

Názory publikované v tomto periodiku  
se nemusí nutně shodovat s názory  
nakladatele nebo sponsora.

Copyright © 2004  
MEDICAL TRIBUNE GROUP

Žádná část tohoto časopisu nesmí být  
kopírována ani rozmnožována  
za účelem dalšího rozšiřování v jakékoli  
formě či jakýmkoli způsobem bez  
písemného souhlasu vlastníka  
autorských práv.

Registrováno pod č. MK ČR E 14238  
ISSN: 1214-178X

## OBSAH

- *Je imunosupresivní léčba idiopatické membranózní nefropatie účinná?* ..... 66
- *Ovlivňuje podávání vysokých dávek furosemidu průběh akutního selhání ledvin?* ..... 67
- *Stenóza cévního přístupu pro hemodialýzu* ..... 69
- *Diagnostika, léčba a prevence peritonitidy při CAPD – stále závažný klinický problém* ..... 71
- *Ischemická nefropatie v současnosti* ..... 73
- *Riziko renálního poškození herbálními látkami* ..... 75
- *Lidský rekombinantní erythropoetin omezuje renální ischemicko-reperfuční poškození* ..... 77
- *Akutní nefrotoxicita tacrolimu a sirolimu u transplantované ledviny* ..... 78



www.nefrol.cz

Vydávají:

Česká nefrologická společnost a Česká transplantační společnost



Vychází díky vzdělávacímu grantu společnosti ROCHE s. r. o.

## Je imunosupresivní léčba idiopatické membranózní nefropatie účinná?

Perna A, Schieppati A, Zamora J, et al. Immunosuppressive treatment for idiopathic membranous nephropathy: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2004;44:385–401.

**I**diopatická membranózní nefropatie je v dospělosti nejčastější příčinou nefrotického syndromu. Její vývoj je na začátku obtížně odhadnutelný; na jedné straně se minimálně u 30 % neléčených nemocných v průběhu několika let vyvíjí spontánní remise nefrotického syndromu, na druhé straně minimálně 30–40 % nemocných progreduje do deseti let do terminálního chronického selhání ledvin. Dosud publikované studie věnované léčbě idiopatické membranózní nefropatie mají obvykle alespoň jeden z dále jmenovaných zásadních nedostatků. Obvykle jde o malé studie (pouze několika desítek pacientů), do studií jsou často zařazováni pacienti s různým rizikem progresivního vývoje onemocnění, primárním sledovaným parametrem je navození remise nefrotického syndromu, a informace o dlouhodobé prognóze renální funkce u léčených vs. neléčených pacientů chybí.

Z řady metaanalýz a přehledů dostupných studií bylo do analýzy publikované Hoganem et al. (1995) zahrnuto 35 studií celkem s 1 815 pacienty (z nich 475 bylo sledováno v randomizovaných kontrolovaných studiích). Dle této analýzy, zahrnující studie nekontrolované i kontrolované, retrospektivní i prospektivní, byla kompletní remise nefrotického syndromu navozena častěji u pacientů léčených alkylačními cytostatiky než kortikosteroidy či placebem, mezi kortikosteroidy a placebem nebyl zjištěn významný rozdíl. Kortikosteroidy ani alkylační cytostatika ale dle této analýzy u pacientů neovlivnily významně renální prognózu (riziko vývoje terminálního selhání ledvin).

Komentovaný přehled zahrnul i některé starší studie publikované do roku 1995 a zejména osm nových studií (pět in extenso a tři ve formě abstrakt) publikovaných mezi lety 1995–2003.

Do analýzy byly zahrnuty studie, ve kterých byli pacienti sledováni alespoň šest měsíců, hodnocení byli dospělí pacienti s idiopatickou membranózní nefropatií, kteří měli nefrotický syndrom (proteinurie > 3,5 g/24 h). Po pečlivé analýze parametrů studií i dostupných dat byly studie rozděleny dle typu intervencí na studie srovnávající 1) kortikosteroidy s placebem, 2) alkylační cytostatika (bez kortikosteroidů nebo s kortikosteroidy) s placebem, 3) inhibitory kalcineurinu (samostatně nebo s kortikosteroidy) s placebem, 4) léky inhibující buněčnou proliferaci s placebem. Nebyl sledován vliv jiných intervencí (např. inhibitorů ACE), ale možný vliv podávání těchto léků na sledované parametry byl při hodnocení zohledněn. Při hodnocení byly zvažovány tyto parametry: 1) definitivní parametry: smrt nebo terminální selhání ledvin vyžadující

léčbu dialýzou nebo transplantací ledvin, 2) pomocné parametry: kompletní remise (proteinurie < 0,2 g/24 h), parciální remise (proteinurie < 2 g/24 h), proteinurie na konci studie (g/24 h), konečná koncentrace kreatininu v séru ( $\mu\text{mol/l}$ ) a konečná glomerulární filtrace. Stav byl hodnocen jako remise jen tehdy, byla-li koncentrace kreatininu nižší než 180  $\mu\text{mol/l}$ .

Do konečného hodnocení bylo zahrnuto 18 randomizovaných kontrolovaných studií, v nichž bylo sledováno celkem 1 025 pacientů. Tři studie hodnotily samotné kortikosteroidy, čtyři studie alkylační cytostatika (samostatně nebo v kombinaci s kortikosteroidy), jedna studie azathioprin a tři studie cyklosporin, vždy ve srovnání s placebem, pět studií srovnávalo dva různé imunosupresivní režimy (alkylační cytostatika a kortikosteroidy vs. samotné kortikosteroidy [4×], cyklosporin a kortikosteroidy vs. kortikosteroidy samotné [1×]) a tři studie srovnávaly dva různé režimy alkylačních cytostatik.

Při hodnocení všech imunosupresivních režimů dohromady proti placebu nebo neléčení nebyl prokázán žádný významný rozdíl, co se týče mortality, vývoje terminálního selhání ledvin, kompletní a parciální remise, ani kreatininu a proteinurie na konci sledování. Ani kortikosteroidy, ani alkylační cytostatika, ani cyklosporin neměly statisticky významný vliv na mortalitu a vývoj terminálního selhání ledvin. Kortikosteroidy, cyklosporin ani azathioprin neovlivnily ve srovnání s placebem ani pravděpodobnost vývoje kompletní a parciální remise nefrotického syndromu. Alkylační cytostatika ve srovnání s placebem významně zvýšila pravděpodobnost kompletní remise (relativní riziko 2,37;  $p = 0,004$ ) a proteinurie na konci sledování byla u pacientů léčených alkylačními cytostatikami významně nižší ( $-2,36$  g/24 hodin,  $p = 0,02$ ), nebyl ale prokázán významný vliv alkylačních cytostatik na pravděpodobnost vývoje parciální remise.

Při srovnání alkylačních cytostatik s kortikosteroidy, cyklosporinu s kortikosteroidy a alkylačních cytostatik s cyklosporinem nebyl zjištěn významný rozdíl v celkové ani renální mortalitě (pravděpodobnosti vývoje terminálního selhání ledvin). Alkylační cytostatika indukovala častěji kompletní (relativní riziko 1,89;  $p = 0,0003$ ) i kompletní a parciální remisi než kortikosteroidy, vyšší pravděpodobnost vývoje parciální nebo kompletní a parciální (RR 3,01;  $p = 0,06$ ) remise při léčbě cyklosporinem ve srovnání s kortikosteroidy byla na hranici statistické významnosti. Cyklosporin indukoval častěji parciální (RR = 1,68;  $p = 0,03$ ) remisi než alkylační cytostatika. Léčba cyklofosfamidem a chlorambucilem se nelišila ani v celkové a renální mortalitě, ani v pravděpodobnosti vývoje kompletní či parciální remise. Léčba chlorambucilem byla častěji předčasně ukončena vzhledem k častějšímu výskytu významné leukopenie.

Metaanalýza tedy ukázala příznivý efekt léčby alkylačními cytostatikami a cyklosporinem na vývoj remise nefrotického syndromu (redukcí proteinurie), i když za cenu nežádoucích účinků, které často vedly k pře-

rušení terapie (nejčastěji leukopenie), neprokázala však příznivý vliv žádné imunosupresivní léčby na celkovou či renální mortalitu.

## KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Komentovaná metaanalýza ukazuje, jak obtížné je na základě dostupných dokladů doporučit u pacientů s idiopatickou membranózní nefropatií optimální terapeutický postup. Jedním z hlavních důvodů je nedostatek dostatečně rozsáhlých randomizovaných kontrolovaných studií s dobře definovaným souborem pacientů s vysokým rizikem progresu do renální insuficience, s dostatečnou dobou sledování a „tvrdými“ primárními sledovanými parametry (celková a renální mortalita). Kompletní nebo parciální remise nemohou být považovány za vhodné primární sledované parametry, protože remise má často u pacientů omezené trvání a v dalším průběhu může dojít k relapsu nefrotického syndromu. Přínosem současné metaanalýzy ve srovnání se staršími metaanalýzami (např. Hogan et al., 1995) je podstatné zvýšení počtu sledovaných pacientů (cca z 500 na 1 025).

Dostupné informace ze tří poměrně rozsáhlých studií (zahrnujících dohromady 333 pacientů) nesvědčí pro příznivý efekt monoterapie kortikosteroidy. Naproti tomu možný příznivý vliv azathioprinu nelze na základě jedné malé negativní studie (s devíti pacienty) vyloučit.

Alkylační cytostatika zvyšují u idiopatické membranózní nefropatie pravděpodobnost vývoje remise. Cyklofosfamid se zdá být spojen s nižším rizikem leukopenie než chlorambucil. Tato pozorování však nelze pokládat za doklad příznivého vlivu alkylačních cytostatik na dlouhodobou prognózu nemocných. V tomto směru máme zatím k dispozici jen desetileté sledování pacientů primárně léčených chlorambucilem či placebem (Ponticelli et al., 1995). Přežití bez potřeby dialýzy bylo u pacientů léčených v úvodu chlorambucilem a metylprednisolonem 92 %, u pacientů léčených jen „symptomaticky“ pouze 60 %. Pacienti léčení v úvodu imunosupresí nejenže vyvinuli remisi nefrotického syndromu častěji než pacienti na symptomatické léčbě (88 % vs. 47 %), ale imunosupresivní léčení pacienti byli v remisi také významně větší část desetiletého období (58 % vs. 22 %). Po zahrnutí této studie do metaanalýzy pozorovali autoři metaanalýzy u pacientů léčených imunosupresivou tendenci ke snížení renální mortality.

Efekt alkylačních cytostatik na celkovou a renální mortalitu nebyl pravděpodobně prokázán zejména pro nedostatečný počet dlouhodobě sledovaných pacientů, problémy s randomizací (pacienti randomizováni k alkylačním cytostatikům měli vstupně vyšší proteinurii), vzhledem k malému počtu pacientů nebylo možno posoudit vliv různých režimů alkylačních cytostatik a nebylo také možno posoudit vliv kontroly hypertenze, podávání inhibitorů ACE, či antagonistů angio-

tensinu nebo statinů (Glasscock, 2004). Naléhavě potřebné jsou nové studie s alkylačními cytostatiky s „tvrdými“ primárními sledovanými parametry.

Autoři současné metaanalýzy nepokládají důkazy o příznivém vlivu cyklosporinu ve srovnání s placebem (Cattran et al., 2001) a alkylačními cytostatiky na vývoj (převážně parciální) remise nefrotického syndromu a zpomalení progresu renální insuficience za dostatečné. Celkový počet pacientů sledovaných ve třech randomizovaných studiích s cyklosporinem byl jen 104. Další studie s cyklosporinem s výše uvedenými „tvrdými“ cílovými parametry jsou jistě potřebné. Prokázaný antiproteinurický a možný renoprotektivní účinek jsou ale dostatečným důvodem, aby byl cyklosporin zejména u pacientů s přetrvávající velkou proteinurií a vysokým rizikem progresu do renální insuficience dále využíván, alespoň do té doby, než budeme mít k dispozici jasné doklady pro vyšší účinnost jiných terapeutických postupů.

Patogeneze idiopatické membranózní nefropatie není dosud plně objasněna a etiologie tohoto onemocnění zůstává zcela nejasná. Můžeme jen doufat, že pokrok v této oblasti spolu s novými randomizovanými kontrolovanými studiemi s léky tradičními (alkylační cytostatika, cyklosporin) i novými (mykofenolát mofetil, rituximab aj.) nám umožní optimální terapii idiopatické membranózní nefropatie lépe definovat.

Komentovaná metaanalýza ukazuje tedy především nutnost organizace dalších a lépe navržených randomizovaných kontrolovaných studií s tradičními i novějšími léky. Lepší poznání etiopatogeneze idiopatické membranózní nefropatie by mohlo umožnit zavedení specifických a méně toxických způsobů léčby, než je současná léčba alkylačními cytostatiky a cyklosporinem.

## Literatura

Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, et al. Cyclosporine in patients with steroid-resistant membranous nephropathy: a randomized trial. *Kidney Int* 2001;59:1484–1490.

Glasscock RJ. The treatment of idiopathic membranous nephropathy: a dilemma or a conundrum? *Am J Kidney Dis* 2004;44:562–566.

Hogan SL, Muller KE, Jennette JC, et al. A review of therapeutic studies of idiopathic membranous glomerulopathy. *Am J Kidney Dis* 1995;25:862–875.

Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, et al. A 10-year follow-up of a randomized study with methylprednisolone and chlorambucil in membranous nephropathy. *Kidney Int* 1995;48:1600–1604.

## Ovlivňuje podávání vysokých dávek furosemidu průběh akutního selhání ledvin?

Cantarovich F, Rangoonwala B, Lorenz H, et al. High-dose furosemide for established ARF: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Am J Kidney Dis* 2004;44:402–409.

V minulosti byla navržena řada opatření, která by (alespoň teoreticky) měla zabránit vývoji akutního selhání ledvin (akutní renální insuficience), nebo

zrychlit reparaci renální funkce a zvýšit pravděpodobnost obnovy renální funkce a přežití u pacientů s již rozvinutým akutním selháním ledvin. Ani nízké dávky dopaminu, ani vysoké dávky furosemidu (Lassnigg et al., 2000) nemají na rozvoj akutního selhání ledvin příznivý efekt, u pacientů s akutní renální insuficiencí vyvolanou podáním radiokontrastních látek může mít dokonce podávání furosemidu nepříznivý vliv (Weinstein et al., 1992). U pacientů s již rozvinutým akutním selháním ledvin nebyl prokázán příznivý efekt ani anaritidu (atriálního natriuretického peptidu) ani furosemidu (Lameire et al., 2002). Negativní výsledky šesti kontrolovaných (z toho pěti prospektivních) studií s podáváním furosemidu ale mohly být způsobeny malým počtem sledovaných pacientů a různým způsobem podávání a různými dávkami diuretik.

Do komentované prospektivní, randomizované, dvojité slepé, multicentrické studie (již se zúčastnilo 23 francouzských jednotek intenzivní péče nebo nefrologických oddělení) bylo zařazeno 338 pacientů s akutním selháním ledvin vyžadujícím dialyzační léčbu (definováno jako urea > 20 mmol/l, oligoanurie trvající déle než 48 hodin, nebo známky uremického syndromu). Nejčastějšími příčinami akutního selhání ledvin (u některých pacientů byla zjištěna více než jedna příčina) byly sepsa (38 %), šok jakékoli etiologie (47 %) a chirurgický výkon (21 %).

Do studie nebyli zařazeni pacienti s preexistujícím pokročilým chronickým selháním ledvin (definováno jako koncentrace kreatininu v séru > 150 μmol/l), dehydratací a prerenální azotémií (koncentrace sodíku v moči < 20 mmol/l, příznivá odpověď diurézy na podání tekutin), obstrukční uropatií, glomerulonefritidou (proteinurií a/nebo hematurií), maligním onemocněním, poruchou sluchu a těhotenstvím.

Všichni zařazení pacienti obdrželi v den 0 čtyřhodinovou infuzi furosemidu v dávce 15 mg/kg. Pacienti byli stratifikováni dle závažnosti stavu (Simplified Acute Physiology Score < 15 nebo > 15) do dvou skupin. V den 1 byli pacienti při dalším vzestupu sérového kreatininu randomizováni k podání buď furosemidu 25 mg/kg/den i.v. (maximálně 2 g/den), nebo placebo. U části pacientů bylo zahájení dialyzační léčby odloženo o 48 hodin. U osmi z těchto pacientů (dvou léčených furosemidem, šesti léčených placebem) došlo během dvou dnů ke známkám spontánního zlepšení renální funkce a tito pacienti byli z dalšího hodnocení vyřazeni. Ostatní pacienti byli buď ode dne 1 nebo ode dne 3 dialyzováni různým způsobem v závislosti na lokálních preferencích (kontinuální hemofiltrace nebo hemodiafiltrace, denní nebo obdenní hemodialýza). Faktor nestejně metody, času a „dávky“ dialyzační léčby byl vzat při hodnocení v úvahu.

Poté, co se renální funkce začala zlepšit (trvalý pokles sérové koncentrace kreatininu při kontinuální metodě, pokles kreatininu před začátkem následující dialýzy ve srovnání s předchozí dialýzou), byla dialyzační léčba ukončena a pacienti byli dále sledováni. V postdialyzační fázi byla dávka podávaného furose-

midu postupně snižována (15 mg/kg, 10 mg/kg a 5 mg/kg po tři po sobě následující dny).

Primárním sledovaným parametrem bylo přežití na konci prvního měsíce dialyzační léčby u pacientů, u nichž nedocházelo k zlepšení renální funkce, nebo přežití sedm dní po skončení dialyzační léčby u pacientů, u nichž se renální funkce začala zlepšovat. Sekundárními sledovanými parametry byly počet intermitentních dialýz nebo počet dní kontinuální dialýzy, terciárními sledovanými parametry byly počet dnů na dialyzační terapii, čas do dosažení koncentrace kreatininu < 200 μmol/l, čas do dosažení diurézy > 2 litry za den po dva dny za sebou a tolerance léčby.

Z 330 hodnocených pacientů bylo 166 pacientů léčeno furosemidem a 164 užívalo placebo. Mezi pacienty léčenými furosemidem a placebem nebyly významné rozdíly ve věku, pohlaví a závažnosti onemocnění, potřebě umělé plicní ventilace, či druhu dialyzační léčby. V době randomizace měli pacienti randomizovaní k furosemidu ve srovnání s pacienty randomizovanými k placebo vyšší sérovou koncentraci kreatininu i urey, tento rozdíl ale již nebyl významný při zahájení dialyzační léčby. Mezi pacienty randomizovanými k furosemidu bylo významně více diabetiků. Mezi pacienty léčenými furosemidem a pacienty na placebo nebyl rozdíl v mortalitě (59 úmrtí ve skupině léčené furosemidem, 50 ve skupině s placebem), pravděpodobnosti obnovy renální funkce (renální funkci obnovilo 82 pacientů léčených furosemidem a 87 pacientů na placebo), délce dialyzační léčby, času do dosažení sérové koncentrace kreatininu < 200 μmol/l bez potřeby dialýzy (19,7 dne vs. 21,4 dne); pacienti léčení furosemidem potřebovali významně kratší dobu k dosažení diurézy > 2 l/den (5,7 vs 7,8 dne; p = 0,004). U pacientů, kteří obnovili renální funkci, byla diuréza během prvních tří postdialyzačních dní významně vyšší než u pacientů léčených placebem (11,5 vs 6,7 l/3 dny, p < 0,001). Týden po skončení dialyzační léčby měli pacienti léčení furosemidem vyšší ureu (13,0 vs. 9,2 mmol/l, p < 0,001) a statisticky nevýznamný trend k vyšší sérové koncentraci kreatininu (191 vs. 167 μmol/l, p = 0,056).

Ani tato rozsáhlá randomizovaná studie tedy neprokázala u akutního selhání ledvin příznivý vliv furosemidu na přežití pacientů a pravděpodobnost obnovy renální funkce. Pacienti léčení furosemidem, kteří obnovili renální funkci, měli vyšší diurézu, ale za cenu mírné prerenální azotémie.

## KOMENTÁŘ

**Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.**

*Existují teoretické předpoklady pro možný renoprotektivní účinek furosemidu u akutního selhání ledvin. Inhibicí tubulární reabsorpce sodíku snižuje furosemid výrazně spotřebu energie (ATP) v medulární části vzestupného raménka Henleovy kličky, což by mohlo být při předpokládané hypoxii tohoto segmentu výhodné. Furosemid snižuje také účinnost tubuloglo-*



merulární zpětné vazby, což by mohlo u akutního selhání ledvin zmírnit pokles glomerulární filtrace. Furosemidem indukovaný zvýšený průtok tekutiny tubuly by také mohl usnadnit odpavení v tubulech se tvořících válců, a tak zmírnit vznikající obstrukci tubulů. Vliv furosemidu na vývoj experimentálního akutního selhání ledvin byl ale v různých studiích závislý na druhu experimentálního zvířete, použitém modelu akutního selhání ledvin a na současném podávání dalších látek (např. dopaminu či manitolu), a nebyl zdaleka jednoznačný.

Dosavadní malé klinické studie nedospěly obledně možné renoprotektivity furosemidu u akutního selhání ledvin k jednoznačným výsledkům. Zatímco jedna studie (Shilliday et al., 1997) naznačila možnost, že non-oliguriční pacienti léčení furosemidem mohou mít nižší mortalitu, v retrospektivní analýze pacientů s akutním selháním ledvin byla léčba diuretiky spojena se snížením přežitím (Mehta et al., 2002), pravděpodobně alespoň částečně proto, že z hodnocení nebyli vyloučeni pacienti s prerenální azotémií.

V komentované studii byla podávána s velmi dobrou tolerancí jednou denně intravenózní infuzí velmi vysoká dávka furosemidu (25 mg/kg), přesto nebyla ani mortalita, ani pravděpodobnost obnovy renální funkce významně ovlivněna. U pacientů, kteří obnovili renální funkci, bylo sice dosaženo větší diurézy, ale za cenu mírné prerenální azotémie. Tento efekt nemá pravděpodobně pro pacienty žádný praktický význam. Autoři komentované studie připouštějí, že event. mírný příznivý efekt furosemidu mohl být přehlédnut vzhledem k tomu, že ve skupině randomizované k furosemidu bylo více diabetiků, pacienti měli v době randomizace vyšší koncentraci kreatininu v séru. Testovací dávka furosemidu mohla mít určitý příznivý efekt i u pacientů randomizovaných k placebo a prerenální azotémie byla v diuretické (podialyzační) fázi pravděpodobně navozena příliš pomalým vysazováním furosemidu.

Komentovaná studie tedy poměrně jednoznačně vyloučila příznivý efekt podávání vysokých dávek furosemidu u rozvinutého akutního selhání ledvin. Je tedy zřejmé, že dialyzovaným pacientům s akutním selháním ledvin nemá smysl furosemid podávat. U pacientů, u nichž se obnovuje renální funkce a rozvíjí se polyurie, může být podávání furosemidu dokonce nevhodné. Zvyšuje riziko prerenální azotémie, ztráty tekutin navozené furosemidem mohou být v této fázi akutního selhání ledvin velmi obtížné hraditelné.

Pomalejší vzestup sérového kreatininu v době od randomizace do zahájení dialyzační léčby u pacientů léčených furosemidem naznačuje, že by léčba furosemidem mohla mít větší význam v časně fázi akutní renální insuficience, dokud ještě nedošlo k vývoji akutního selhání ledvin vyžadujícího dialyzační léčbu. Pro tuto spekulaci však nemáme dostatečné důkazy, a pokud nebude příznivý efekt podávání furosemidu u pacientů s rozvíjející se akutní renální insuficíí

doložen kontrolovanou studií dostatečného rozsahu, nelze jej ani v této indikaci doporučit.

## Literatura

- Lameire N, Vanholder R, Van Biesen W. Loop diuretics for patients with acute renal failure. Helpful or harmful? JAMA 2002;288:2599–2601.
- Lassnigg A, Donner E, Grubhofer G, et al. Lack of renoprotective effects of dopamine and furosemide during cardiac surgery. J Am Soc Nephrol 2000;11:97–104.
- Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, et al. Diuretics, mortality, and nonrecovery of renal function in acute renal failure. JAMA 2002;288:2547–2553.
- Shilliday IR, Quinn KJ, Allison ME. Loop diuretics in the management of acute renal failure: a prospective, double-blind, placebo-controlled, randomized study. Nephrol Dial Transplant 1997;12:2592–2596.
- Weinstein JM, Heyman SN, Brezis M. Potential deleterious effect of furosemide in radiocontrast nephropathy. Nephron 1992;62:413–415.

## Stenóza cévního přístupu pro hemodialýzu

Dember LM, Holmberg EF, Kaufman JS. Randomized controlled trial of prophylactic repair of hemodialysis arteriovenous graft stenosis. Kidney Int 2004;66:390–398.

Cévní přístup je stále velmi aktuálním tématem v oblasti hemodialyzační literatury i klinické praxe, neboť bez dostatečného průtoku krve mimotělním okruhem nelze účinně hemodialyzovat. National Kidney Foundation (NKF) zařadila zpracování doporučených postupů pro cévní přístup pro hemodialýzu na jedno z prvních míst své aktivity v rámci DOQI. První verze byla publikována v roce 1997, v roce 2000 byla aktualizována. Cílem těchto doporučených postupů je zkvalitnit výběr metody pro cévní přístup, standardizovat sledování funkce a prodloužit životnost.

Doporučení NKF jsou však ze třetiny založena na názoru („opinion“), nikoli na důkazu („evidence“). Proto je publikování zkušeností i cílených studií z oblasti monitorování funkce cévních přístupů mimořádně důležité.

Práce Dembera a spolupracovníků z bostonské lékařské univerzity přináší výsledky prospektivní studie vlivu včasné detekce a korekce stenózy umělohmotných dialyzačních zkratů na dobu jejich životnosti.

Pro zjištění asymptomatické stenózy cévního přístupu byla použita metoda korigovaného statického venózního tlaku. Tato metoda nepotřebuje žádné specifické technické vybavení, jejím principem je zjištění tlaku ve venózním snímači po napojení mimotělního okruhu. Podstatou korekce je zohlednění systolického krevního tlaku a vertikální vzdálenosti mezi místem odečtu hodnoty tlaku (= venózní snímač) a místem, kde je tlak zjišťován (= končetina s cévní protézou). Tuto metodu autoři použili i ve svých předchozích studiích a ověřili, že je pro detekci stenózy zkratu dobře citlivá (Dember 2002).

Do studie bylo zařazeno 64 osob s již zvýšenou hodnotou statického žilního tlaku. Statický žilní tlak

byl u všech pacientů sledován prospektivně, v měsíčních intervalech, vždy během dvou po sobě jdoucích hemodialýzách, výsledná hodnota byla průměrem obou měření. Randomizací byli pacienti rozděleni do dvou shodně početných podskupin: v jedné byla při zjištění nárůstu hodnot statického žilního tlaku indikována do týdne od měření fistulografie, a pokud při ní byla zjištěna stenóza zkratu větší než 50 %, byla provedena PTA. Ve druhé byl statický žilní tlak jen registrován, bez následné preventivní radiologické verifikace a bez včasné intervence. Pacienti této „observované“ podskupiny byli tedy jen klinicky sledováni a na PTA odesíláni až při klinicky definovaných známkách dysfunkce zkratu (neúčinná dialýza, otok paže, jiné klinické změny svědčící pro poruchu funkce zkratu). V obou podskupinách byly sledovány počty cévních zkratů, které přestaly fungovat (trombotizace či jiné, méně obvyklé důvody, například infekce či ruptura zkratu při PTA).

Studie byla parciálně zaslepená, pacienti i ošetřující nefrologové byli o zařazení do „intervenované“ či „sledované“ podskupiny informováni, avšak radiologové ani chirurgové nikoli. Zajímavé je konstatování, že ošetřující nefrolog neznal výsledky měření statických žilních tlaků (ty registroval u všech pacientů stále stejný určený pracovník a ošetřujícího nefrologa informoval jen o potřebě angiografie).

Sledování trvalo 42 měsíců, poté byla studie ukončena, protože výsledky za toto období umožnily statistickou validní analýzu. Zánik funkce cévního přístupu byl ve sledovaném období zaznamenán u 28 osob (14 v obou podskupinách). To znamená, že včasná intervence nezvýšila počet dlouhodobě funkčních umělohmotných zkratů. Ve skupině bez intervence byla sice životnost zkratů nižší (přibližně 40 % po 600 dnech sledování oproti 60 % ve skupině s preventivní intervencí), ale rozdíl nebyl statisticky významný. Trombóza se vyskytla u 72 % pacientů ve skupině, která byla jen sledována, oproti 44 % v intervenované skupině, tento rozdíl byl statisticky významný. Z tohoto zjištění vyplývá, že i když počet zaniklých zkratů byl v obou skupinách stejný, příčiny zániku funkce byly rozdílné (v intervenované skupině se vyskytly i infekce a ruptura zkratu).

Přibližně 20 % trombóz nebylo možné vyřešit radiointervenční metodou ani trombektomií a bylo nutné chirurgicky založit zkrat nový. V tomto ohledu nebyl mezi skupinami rozdíl.

Jak již bylo zmíněno, k dalším důvodům zániku funkce zkratu patřily především infekce. Jejich výskyt byl signifikantně vyšší u skupiny intervenované, avšak nebyla zaznamenána přímá časová souvislost mezi infekcí a PTA.

V intervenované skupině bylo na podkladě zvýšené hodnoty korigovaného statického venózního tlaku provedeno celkem 65 arteriografií, což doložilo 92% senzitivitu metody korigovaného statického žilního tlaku pro detekci jinak asymptomatického zúžení zkratu. Průměrný počet arteriografií na jednoho pacienta

této skupiny byl tedy 2,3, to znamená, že po interven- ci byl zkrat průměrně funkční pět měsíců.

Autoři v diskusi zmiňují několik prací, které podpořily význam prospektivního sledování kvality cévního přístupu pro zachování dlouhodobé funkce. I zkušenosti z našich center, která se problematice monitorování cévních zkratů dlouhodobě věnují, jsou obdobné. Pro interpretaci závěru, že prospektivní sledování vývoje klinicky asymptomatické stenózy zkratu neprodlouží životnost zkratu, je třeba mít na paměti způsob provedení studie, neboť pro sledování funkce zkratu lze využít více metod – statický žilní tlak je jen jednou z možností. Pozitivem studie je prospektivní a randomizovaný protokol, negativem malý soubor pacientů, a otázkou je, nakolik jsou výsledky ovlivněny skutečností, že pacienti měli určité riziko stenózy zkratu již při vstupu do studie (zvýšení statického tlaku bylo podmínkou pro zařazení do sledování) a že u všech se jednalo o umělohmotnou spojku, nikoli o nativní fistuli.

Použitá metoda – statický žilní tlak – je na našich pracovištích poměrně neznámá, resp. nevyužívaná, a i proto nelze nálezy z pohledu naší praxe bez výhrady aplikovat. Rutinní metodou u nás je dynamický žilní tlak, tj. běžné sledování tlaku na venózním snímači během hemodialýzy. Tuto metodu však K/DOQI řadí až do „druhé kategorie“ dostupných metod. Na některých pracovištích jsou již zkušenosti (i velmi rozsáhlé) s metodami stanovení průtoku krve zkratem na principu detekce diluce (Lopot 2003).

Pro zkvalitnění péče o cévní přístup pro dialýzu jsou zapotřebí další studie a zejména jejich pečlivá aplikace do klinické praxe, s modifikací podle jednotlivých center.

## KOMENTÁŘ

**Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.**

*Základním smyslem pátrání po stenóze cévního přístupu pro dialýzu je odhalit klinicky asymptomatickou stenózu. Ta je totiž hlavním podkladem pro vznik trombu a následný trombotický uzávěr zkratu, neboli pro kompletní ztrátu cévní spojky (nativní fistule i umělohmotné protězy), s nutností chirurgicky vytvořit zkrat další (včetně nutnosti zavést permanentní či dočasný centrální žilní katétr).*

*Dříve jsme se museli spoléhat pouze na klinické vyšetření (palpace víru, poslech šelestu, vizuální kontrola vzhledu), suspektní z malfunkce byla též nedostatečná dialýza při jinak kvalitních technických parametrech procedury. Recirkulaci krve ve špatně funkčním zkratu jsme stanovovali na pokladě koncentrace močoviny v arteriálním a venózním setu a v periferní krvi (odběr ze žíly kontralaterální končetiny; tzv. metoda tří vzorků); tato metoda však odhalovala až velmi pokročilé snížení průtoku krve zkratem.*

*Technický pokrok přinesl mnohé novinky, které umožní validně a včas zachytit průtok krve zkratem, resp. včas rozpoznat zúžení v průběhu cévní spojky. Příčiny vzniku takovýchto zúžení nejsou zcela známy,*

je však jisté, že k nim kromě rheologických vlivů (směr a rychlost proudění krve) přispívá endoteliální dysfunkce a další metabolické vlivy. V profylaxi či prevenci se často podávají antiagregační léky či antikoagulační, jejich výběr se liší mezi pracovišti a správný postup je stále předmětem výzkumu.

Metody rozpoznání změny funkce zkratu jsou neinvasivní, poměrně jednoduše proveditelné, výsledky jsou k dispozici okamžitě. Prospektivní longitudinální sledování funkčnosti arteriovenózních graftů umožní včas zachytit změnu stavu zkratu, danou obvykle právě rozvojem stenózy. Podezření na stenózu je indikací k fistulografii, která má být provedena co nejdříve po takovémto zjištění (v předkládané studii byla provedena do týdne). Je-li zjištěna a fistulograficky ověřena stenóza zkratu, následuje při témže vyšetření PTA. Pravidelným sledováním funkce cévních přístupů v kombinaci s včasným intervenčním zákrokem lze podle většiny dosavadních pozorování snížit výskyt trombózy, a tím prodloužit dobu funkčnosti zkratu.

Pro monitorování funkce zkratu uvádějí doporučení K/DOQI jako nejspolehlivější tyto dvě metody:

1. Měření průtoku krve cévním zkratem (metodika založená na ultrazvukové detekci diluce, vodivostní detekci diluce, termodiluční metoda, dopplerovské stanovení průtoku, a další). Podle K/DOQI je fistulogram doporučován při průtoku pod 600 ml/min a/nebo při poklesu průtoku o více než 25 % za poslední čtyři měsíce; toto kritérium je však vnímáno jako prozatímní a s přibývajícím zkušenostmi může být změněno.
2. Monitorování statického venózního tlaku (standardizovaným způsobem) – odečet z hodnoty snímače venózního tlaku (tj. tlaku v komůrce návratového dialyzačního tlaku korigovaný na systolický krevní tlak a na horizontální vzdálenost mezi končetinou s cévním zkratem a snímačem tlaku).

K dalším možnostem monitorování funkce cévního přístupu patří:

- Monitorování dynamického žilního tlaku, tj. tlaku ve venózním snímači během hemodialýzy za standardizovaných podmínek. Za mezní hodnotu se považuje 150 mm Hg, avšak posuzování tohoto parametru se může lišit i podle typu dialyzačního přístroje a každé středisko si v rámci sledování kvality cévních přístupů má vypracovat vlastní hodnocení. Důležitější než izolované stanovení je trend hodnot v čase.
- Stanovení recirkulace v cévním přístupu. „Klasická“ metoda odběru tří vzorků krve a výpočtu recirkulace z hodnot koncentrace močoviny se nedoporučuje, podstatně vhodnější jsou diluční metody. Recirkulace vyšší než 5 % u metod „non-urea based“ je suspektní a má vést k okamžitému dalšímu sledování. Při recirkulaci vyšší než 20 % je nutné nejdříve ověřit, zda zapojení jehel bylo správné (suspekce z invertovaného zapojení).
- Hodnocení účinnosti dialýzy, fyzikální vyšetření zkratu a další metody (též i dopplerovské vyšetření).

Předkládaná práce použila druhou z výše uvedených doporučených metod a zjistila, že u rizikových pacientů (tj. s již zvýšenou hodnotou statického žilního tlaku při vstupu do studie) nepřináší včasná intervence prodloužení doby funkčnosti zkratu. Z výsledků však z mnoha důvodů nelze učinit absolutní závěr, neboť sledovaný soubor je malý (64 osob ve studii) a není reprezentativní (jednalo se o pacienty vybrané dle určitého kritéria). Práce však obohacuje literaturu v oblasti sledování dialyzačních zkratů. Je srozumitelná, přináší konkrétní popisy použitých metod a umožňuje vložit do mozaiky různých jiných studií další kamínek, který může čtenáři přispět k využití znalostí do denní praxe.

#### Literatura

- Bosman PJ, Boereboom FT, Smits HF, et al. Pressure of flow for the surveillance of hemodialysis grafts. *Kidney Int* 1997;52:1084–1088.
- Dember LM, Holmberg EF, Kaufman JS. Value of static venous pressure for predicting arteriovenous graft thrombosis. *Kidney Int* 2002;61:1899–1904.
- National Kidney Foundation, K/DOQI clinical practice guidelines for vascular access: Update 2000. *Am J Kidney Dis* 2001;37:S137–181.
- Lopot F, Nejedlý B, Sulková S, Bláha J. Comparison of different techniques of hemodialysis vascular access flow evaluation. *Int J Artif Org* 2003;26:1056–1063.

## Diagnostika, léčba a prevence peritonitidy při CAPD – stále závažný klinický problém

Troidle L, Gorban, Brennan N, Kliger A, Finkelstein FO: Continuous peritoneal dialysis-associated peritonitis: a review and current concepts. *Semin Dial* 2003;16:428–437.

Článek se zamýšlí nad tím, proč je peritonitida stále tak závažným problémem peritoneální dialýzy. Nejedná se tedy o původní práci s prezentací vlastních dat, ale o souhrnný přehled a komentář známých i předpokládaných faktorů, které mohou výskyt peritonitidy a její léčbu a následný osud pacienta ovlivňovat. Článek tedy neobsahuje konkrétní postupy ani návody, jak peritonitidu diagnostikovat či léčit, ale zaměřuje se na širší souvislosti příčin a důsledků této stále závažné komplikace peritoneální dialýzy. Publikace pochází z „Renal Research Institute“, což je zárukou vysoké profesionality.

K tématům, obsaženým v textu, patří definice problému, spektrum vyvolávajících patogenů, rizikové faktory vzniku peritonitidy, výsledky léčby (resp. osud pacientů s peritonitidou – „outcome“), rekurentní a opakované peritonitidy, vztah CRP a peritonitidy, a konečně závěrečný oddíl je věnován několika oblastem z pohledu budoucího vývoje (problematika rezistence na mupirocin, biofilm na peritoneálním katétu při peritonitidě a opakované zavedení peritoneálního katétru po předchozím vynětí při peritonitidě).

V úvodní části se autoři zmiňují, že zastoupení peritoneální dialýzy jako léčebné metody selhání ledvin



má klesající trend. Zamýšlejí se nad příčinami a zvažují možný podíl vyššího výskytu infekcí: při peritoneální dialýze (podle dat USRDS) je incidence infekcí 586 na 1 000 roků léčby („patient-year“), zatímco u hemodialýzy se jedná o číslo 422. Vyšší je i mortalita z infekčních příčin. Samotná incidence peritonitid se však stále snižuje (průměr je nyní jedna epizoda na 25 měsíců léčby).

Definice peritonitidy zůstává založena na kombinaci nálezů zkaleného dialyzátu a přítomnosti více než 100 bílých krvinek v 1 mm<sup>3</sup> vypouštěného dialyzátu (z nich více než 50 % polymorfonukleárů). Bolesti břicha jsou mírnější než u chirurgických „náhlých břišních příhod“. Příznaky a projevy se obvykle záhy po adekvátní antibiotické terapii zmírňují a do 14 dní se zánět plně zhojí. Nikoli vzácně se však objeví znovu. Epizoda peritonitidy vyvolané týměž kmenem (se stejnou citlivostí na antibiotika) během čtyř týdnů je považována za relaps. Riziko relapsů je pravděpodobně v klinické praxi podceňováno, a tak se bohužel s nimi setkáváme relativně často: představují 80 % všech opakovaných peritonitid. Nejčastěji vede k opakovaným epizodám infekce stafylokokem. Mortalita zánětu pobřišnice se pohybuje v rozmezí 1–6 % (u mykotických peritonitid je vyšší, dosahuje až 5–25 %).

Spektrum vyvolávajících bakterií je podle literárních analýz následující: *Staphylococcus epidermidis* ve 22,2 %, *Staphylococcus aureus* 14,6 % (tj. celkem 37 % peritonitid je vyvoláno stafylokoky). Gram-negativní peritonitidy jsou zastoupeny z 28 %, mykotické přibližně 2–3 %. Asi u 6 % peritonitid je v dialyzátu polymikrobní nález, který je vždy suspekt z toho, že zdrojem intraabdominální infekce je střevní patologie (například divertikulitida). Kultivačně negativní peritonitidy jsou zastoupeny 10–30 %, toto číslo je do velké míry závislé na technice kultivace dialyzátu, resp. odběru materiálu. Nosokomiální peritonitida vzniká infekcí nosokomiálními kmeny za hospitalizace, citlivost na antibiotika bývá problematická a mortalita je vyšší. Lze konstatovat, že výskyt gram-pozitivních peritonitid má klesající trend, výskyt gram-negativních se nemění, celkově se tedy počet peritonitid snižuje.

K problémům antibiotické terapie přistupuje rezistence (vancomycin-rezistentní enterokoky, methicilin rezistentní stafylokoky a multirezistentní gram-negativní bakterie).

Rizikových faktorů pro vznik peritonitidy je celá řada a jejich identifikace a zohlednění nepochybně výskyt peritonitid snížily („Y“ sety, technika „flush before fill“), i když zcela nedávná analýza prevence peritonitid ukázala, že jednoznačný rozdíl ve výskytu peritonitid při různých technických modifikacích (implantace katétru, typ katétrů, režim výměn dialyzačního roztoku) (Strippoli 2004) není.

Kontinuální automatizovaná peritoneální dialýza (CCPD) přinesla určitě zvýšení účinnosti, avšak není prokázáno, že by snížila incidenci peritonitid (i když počet manipulací s konektorovým systémem je nižší). Pro CCPD byly v doporučených postupech léčby pe-

ritonitidy navrženy intermitentní aplikace antibiotik jedenkrát denně do vaku, avšak není prokázáno, že by byly srovnatelně účinné (či dokonce účinnější) než kontinuální podávání antibiotik rovnoměrně do všech výměn v průběhu dne. Není tedy definitivně uzavřeno, jak postupovat v terapii antibiotiky při epizodě peritonitidy u pacientů léčených CCPD modifikací (viz dále).

Velmi závažnou překážkou pro úplné vyhojení peritonitid je v mnoha případech tvorba tzv. biofilmu na dialyzačním katéttru (Dasgupta 2002). Tvorba biofilmu (komplexu mukopolysacharidů a proteinů) na umělohmotném povrchu je spojena zejména s infekcí *S. epidermidis* a *Pseudomonas aeruginosa*, méně již s infekcí *E. coli*. Biofilm je pravděpodobně příčinou relapsů a rekurencí peritonitid i při adekvátní antibiotické terapii, neboť znamená bariéru penetrace antibiotik. Připouští se též, že dalším faktorem způsobujícím rezistenci na antibiotika je změna fenotypu bakterií v přítomnosti biofilmu. Tzv. MBEC („minimum biofilm eradication concentration“, minimální koncentrace antibiotika pro eradikaci biofilmu) se totiž může výrazně lišit od běžně stanovovaných minimálních inhibičních koncentrací (MIC), jimiž se při léčbě antibiotiky řídíme. Zejména vysoká MBEC byla například zjištěna pro cefalosporiny 1. generace. Proto se zvažuje, že při jednorázové aplikaci antibiotik při epizodě peritonitidy v celé denní dávce je během dalších výměn koncentrace antibiotika v dialyzačním roztoku nižší, než je potřebná pro eradikaci tvorby biofilmu. Proto podle mínění autorů článku by při peritonitidě u režimu CCPD bylo vhodnější podávat antibiotika kontinuálně v režimu CAPD.

Při zánětech obecně se zvyšuje hodnota CRP. Protože zvýšení CRP je negativním prognostickým faktorem kardiovaskulární morbidity a mortality dialyzovaných pacientů, zvažují autoři, zda peritonitida tímto mechanismem nemůže přispívat ke kardiovaskulárnímu riziku těchto pacientů. Pro vztah mezi peritonitidou a kardiovaskulárním postižením, stejně jako pro další faktory zvažované v prevenci a terapii peritonitid (protistafylokoková vakcinace, využití peptidů destruujičích bakteriální biofilm, nové postupy v eradikaci stafylokoků – např. rekombinantní lysostaphin aj.) však je třeba teprve přinést doklady.

## KOMENTÁŘ

**Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.**

V roce 1987 iniciovala skupina odborníků tzv. „ad hoc committee“, neboli pracovní skupinu, která měla za cíl určit optimální (doporučené) postupy v diagnostice, léčbě a prevenci peritonitidy. Tato skupina pak v přibližně tříletých intervalech publikovala zcela konkrétní návody, jak při peritonitidě postupovat; poslední doporučení jsou z roku 2000 (Keane, 2000). Vždy další „update“ diagnostická a terapeutická doporučení aktualizovalo a upravovalo, a to na základě v mezidobí získaných a publikovaných zkušeností (včetně např. aktuální situace rezistence bakterií a antibiotika).



Velká pozornost byla a je věnována vankomycinu. Toto antibiotikum má mimořádně výhodnou farmakokinetiku při selhání ledvin, která umožňuje aplikaci jen jedenkrát za několik dní (event. i pouze jedenkrát za týden). Stoupající brozba rozšíření vankomycin-rezistentních streptokoků (enterokoků), akcentovaná přenesením této rezistence i na kmeny zlatého stafylokoka, vedla k upřednostnění cefalosporinů 1. generace jako léku první empirické volby, pro pokrytí i gram-negativních kmenů v iniciální empirické terapii spolu s cefalosporinem 3. generace (cefalosporiny 1. generace jsou dobře účinné na gram-pozitivní kmeny, třetí generace cefalosporinů naopak na gram-negativní kmeny). Při antibiotické terapii je určité riziko mykotické peritonitidy, proto se ve většině středisek, včetně naší praxe, používá antimykotická profylaxe.

Protože nosičství zlatého stafylokoka (v oblasti nosních průduchů, brdla a kůže, zejména v blízkosti místa vyústění katétru) je spojeno s vyšším rizikem peritonitidy, je doporučována profylaktická eradikace, zejména mupirocinem. U nás je s tímto preparátem málo zkušeností, avšak snaha o eradikaci zlatého stafylokoka je již běžná (přelčení protistafylokokovými antibiotiky). Lze konstatovat, že všem okolnostem, které mohou podle známých zkušeností výskyt peritonitidy zmírnit, je díky již rozsáhlým zkušenostem věnována u nás patřičná pozornost a ve výskytu peritonitidy jsme plně srovnatelní s předními centry v zahraničí. Na druhou stranu v oblasti prevence peritonitidy objektivně zůstává mnoho nejasného.

Rizikovým faktorem peritonitidy je i deprese. Usuzuje se, že pacient trpící depresí věnuje méně pozornosti pečlivému provádění výměn, či se může podílet obecné snížení imunity, které toto onemocnění provází. Deprese je léčitelná, je-li ovšem rozpoznána. Možná by i tento aspekt mohl vést ke snížení výskytu peritonitid.

I když výskyt peritonitid klesá, stále se jedná o hlavní důvod vedoucí k ukončení peritoneální dialýzy. Vynětí katétru jsou častější při infekci některými patogeny (*Pseudomonas aeruginosa*) a též u pacientů léčených peritoneální dialýzou po delší dobu.

Vynětí peritoneálního dialyzačního katétru velmi často znamená ukončení peritoneální dialýzy, pacient se k této metodě již nevrací. Příčiny nejsou jen medicínské, a proto je potřeba věnovat pacientům s peritonitidou nejen adekvátní medicínskou pozornost, ale i podporu psychosociální. Největší důraz je však stále třeba klást na prevenci peritonitidy.

#### Literatura

Dasgupta MK. Biofilms and infection in dialysis patients. *Semin Dial* 2002;15:338–346.

Keane WF, Bailie GR, Boeschoten E, Gokal R, Golper TA, Holmes CJ, Kawaguchi Y, Piraiono B, Diella M, Vas S. Adult peritoneal dialysis-related peritonitis treatment recommendations: 2000 update. *Perit Dial Int* 2000;20:396–411.

Strippoli GF, Tong A, Johnson D, Schena FP, Craig JC. Catheter-related interventions to prevent peritonitis in peritoneal dialysis: a systematic review of randomized, controlled trials. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2735–2746.

## Ischemická nefropatie v současnosti

Textor SC. Ischemic nephropathy: Where are we now? *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1974–1982.

Článek je kritickou analýzou současného stavu znalostí v oblasti stenózy renální arterie (SRA) a ischemické nefropatie (IN). Ačkoli skutečnost, že SRA (či renovaskulární onemocnění v širším slova smyslu) vede ke vzniku arteriální hypertenze či hypertenzi akceleruje, je známa dlouho, teprve v 80. letech minulého století se prokázalo, že aterosklerotické renovaskulární onemocnění se uplatňuje v nezanedbatelném počtu případů coby příčina chronického selhání ledvin.

Epidemiologie aterosklerotického postižení renálních tepen. Aterosklerotické postižení renálních tepen je časté. Aortální aterosklerotické pláty mohou zasahovat do renálních tepen a způsobovat ostiální postižení. Prevalence takovýchto lézí závisí především na věku a na rizikových faktorech aterosklerózy (kouření, arteriální hypertenze, porucha lipidového metabolismu a diabetes). Věk, přítomnost symptomatické vaskulární léze, hypercholesterolémie a přítomnost šelestu v oblasti tepenného řečiště jsou nejvýznamnějšími faktory predikce pro odhalení cévní okluze o rozsahu nejméně 50 % (Krijnen P, 1998). Tento skórovací systém umožňuje odhadnout výskyt stenotického postižení (v rámci angiografického vyšetření) s přesností rovnající se přinejmenším izotopovému vyšetření. Jak často vede renovaskulární postižení ke vzniku chronického selhání ledvin, není jasné. Pokud zjišťujeme výskyt cévních lézí u pacientů s chronickým selháním ledvin, lze jejich výskyt prokázat u 3,2 % osob ve věku < 59 let a u 25 % osob ve věku > 70 let (Coen, 1998). Na otázku, jaký je výskyt aterosklerotických lézí v obecné populaci, dala odpověď studie Hansena (Hansen, 2002), která na souboru více než 800 osob ukázala, že dopplerovsky prokazatelná > 60% okluze renálních tepen je ve věkové skupině > 65 let přítomna v 6,8 %. U pacientů podstupujících koronarografii se prevalence významných renálních stenóz pohybuje v rozmezí 19–24 %.

Patofyziologie kritické SRA. Hemodynamické studie ukázaly, že tlakové gradienty a změny v krevním průtoku mohou být detekovány teprve v případě, že cévní lumen je zúženo z více než 70–80 %; tento stupeň se označuje jako kritická stenóza. Redukce systémového krevního tlaku (TK) proximálně od kritické léze může navodit hypoperfuzi v distálním tepenném úseku, občas pod úroveň nutnou pro autoregulaci krevního průtoku. Pokles perfuzního tlaku vyvolává aktivaci tlakových mechanismů (systému renin-angiotensin-aldosteron, RAS; adrenergických mechanismů), jejichž cílem je dosáhnout zvýšené perfuze ledvin. V případě, že dojde k dalšímu uzavěru renální tepny, zvyšuje se rovněž systémový krevní tlak a v konečné fázi se může

vyvinout maligní hypertenze. V praxi je cílem dosáhnout poklesu systémového TK – občas za cenu hypoperfuze poststenotické ledviny. Revaskularizace může za těchto okolností odstranit závislost glomerulární filtrace na arteriálním krevním tlaku. Výše uvedený mechanismus se uplatňuje u závažné stenózy renální tepny a méně jistě i u méně závažných lézí (Gross, 2001). Některá pozorování naznačují, že k poklesu glomerulární filtrace v rámci SRA dochází téměř výhradně u pacientů s aterosklerózou, u nichž se vyvíjí nasedající mnohočetné mikrovaskulární léze. Z hlediska patofyziologického je nutno vyzdvihnout význam interakce mezi mikrovaskulárním postižením a neurohumorálními změnami, vedoucími v konečné fázi k fibrotizaci a atrofii parenchymu. Jaké jsou faktory ovlivňující progresi ledvinového postižení v rámci ischemické nefropatie, je známo jen částečně. Obecně lze stanovit, že čím závažnější a déletrvající vaskulární postižení je přítomno, tím menší je pravděpodobnost, že bude možno dosáhnout úpravy renálních funkcí po revaskularizačním výkonu.

*Dilema medikamentózní léčby SRA a IN.* Je možné, že enormní změny, ke kterým došlo v poslední době v léčbě arteriální hypertenze, změnily spektrum a incidenci stenózy renální tepny. V minulosti byla hlavním důvodem vedoucím k odhalení SRA závažná arteriální hypertenze. Dnes je valná většina pacientů s hypertenzí (a rovněž aterosklerózou) účinně léčena blokátory RAS, takže se na jedné straně (v důsledku snižující se úmrtnosti na cévní a koronární příčiny) relativně zvyšuje počet starších pacientů s kritickou stenózou, a na straně druhé ty vaskulární léze, které jsou odhaleny, bývají medikamentózně neléčitelné. Autor se pouze okrajově zabývá úspěšností revaskularizačních výkonů a zdůrazňuje, že z větších studovaných skupin pacientů, podstupujících revaskularizační výkon, se zřetelně vydělují různé podskupiny – v závislosti na dosažené funkční úpravě (cca u 27 % výrazná úspěšnost, cca u 53 % bez zřetelné funkční změny a cca u 20 % zhoršení funkce ledvin). Mechanismus zhoršení funkce ledvin není dostatečně objasněn (často se jistě uplatňuje aterosklerotický embolus z narušených aterosklerotických plátů). V závěru jsou naznačeny tematické okruhy zasluhující zvýšenou pozornost z hlediska dalšího výzkumu.

## KOMENTÁŘ

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

*Málokteré téma v nefrologii je tak kontroverzní, jako aterosklerotické renovaskulární onemocnění, zvláště v kontextu ischemické nefropatie. Renovaskulární onemocnění je onemocnění komplexní, které se obvykle vyskytuje ve třech podobách: asymptomatická SRA, renovaskulární hypertenze a ischemická nefropatie. Pokrok v zobrazovacích metodách – rozvoj magnetické rezonanční angiografie, dopplerovského ultrazvuku a angiografie s použitím netoxických kontrastních látek (gadolinium) – umožnil lépe a přesněji diagnosti-*

*kovat aterosklerotické stenózy. Diagnostické algoritmy k odhalení SRA jsou předmětem řady odborných sdělení (Bloch, 2004; Olin, 2004). V současné době se mění spektrum pacientů, u nichž jsou odhaleny stenózy renální tepny významného stupně ve prospěch osob staršího věku (od 50letých pacientů před 20 lety k 70letým pacientům v současné době), trpících řadou komorbidit. Celkově vzato lze nalézt SRA relativně velmi často – zvláště ve skupinách obyvatelstva staršího věku, s přítomností arteriální hypertenze a dalších aterosklerotických lézí. Nežádá se jednání o náhodný nálezn.*

*Pokud jde o epidemiologii aterosklerotického cévního postižení, zdá se, že výskyt tohoto postižení obecně stoupá – a to přes výhrady, které lze vznést na kritéria této diagnózy, do značné míry subjektivně postavená. Zatímco v roce 1991 se odhadoval podíl ischemické nefropatie na celkovém počtu případů chronického selhání ledvin v USA kolem 1,4 %, stoupl tento podíl o šest let později na 2,1 % (Fatica, 2001). V článku jsou uvedeny údaje o výskytu SRA v obecné populaci, u pacientů podstupujících koronarografické vyšetření a u pacientů majících prokázané aterosklerotické postižení periferních tepen. Obecně lze stanovit, že cévní postižení renálních tepen je odrazem rozsahu a závažnosti aterosklerotického procesu v cévním řečišti jako celku. V tomto směru je důležité si uvědomit, že při stanovení diagnózy ischemické nefropatie se předpokládá buď postižení obou ledvin, či postižení jedné ledviny (v případě solitární ledviny). Pokud dochází k poklesu glomerulární filtrace u pacienta s unilaterálním ischemickým postižením ledvin, lze předpokládat, že kontralaterální ledvina je postižena jiným procesem – a případný intervenční revaskularizační výkon nepovede k funkčnímu zlepšení.*

*Jak se cévní tepenné postižení promítne do tkáňového poškození, je předmětem výzkumu. Je zajímavé, že přes obdobný stupeň závažného hemodynamického postižení nevede obvykle fibromuskulární dysplazie – na rozdíl od aterosklerotické SRA – ke vzniku chronického selhání ledvin. Na podkladě experimentálních údajů se zdá být pravděpodobná představa, že přechodné epizody opakovaného poklesu krevního tlaku v poststenotické ledvině jsou schopny vyvolat dlouhodobou aktivaci profibrotických mechanismů (Nath, 2000).*

*Nejvýznamnějším předmětem sporu zůstává především rozpor mezi možným přínosem vaskulárních intervenčních zákroků na straně jedné a jejich značným rizikem na straně druhé. Pokud jde o faktory, které předurčují úspěšnost (funkční úpravu) následně po revaskularizačním výkonu, je možno dodat, že k negativním prognostickým faktorům lze také počítat zvýšenou hodnotu kreatininu v séru (např. při hodnotě kreatininu > 240  $\mu\text{mol/l}$  je pravděpodobnost funkční úpravy malá) a vysoké hodnoty rezistenčního indexu (> 80) při dopplerovském vyšetření. Absence studií s dostatečně velkou výpovědní hodnotou podnítil v polovině roku 2004 návrh rozsáhlé studie CORAL (> 1 000 pacientů), jejímž cílem bylo odpovědět na*

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 postižení 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 postižení 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 postižení žen v Belgii počátkem 90. let, které použily hubnoucí dietu herbálního původu a u nichž došlo k rychle progredující renální insuficienci na podkladě fibrotizujícího tubulointerstickálního postižení. Pilulky hubnoucího režimu obsahovaly namísto extraktu



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

**Ad d)** Jako ukázka interakce mezi herbálními přípravky 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 konkrementů provedeného v jedné laboratoři v Orlandu (USA) byl prokázán efedrinový původ u 106 konkrementů mezi 166 466 analyzovanými konkrementy (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 postižení 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 postižení, nižší sérové koncentrace kreatininu a urey, stejně jako nižší aktivitu myeloperoxidázy a nižší koncentraci malondialdehydu v porovnání se zvířaty vystavenými stejnému renálnímu postižení, 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-

mii krátce před reperfuzí má renoprotektivní účinky. Teoreticky se tak nabízí nová možnost, jak léčit nemocné s ischemickým insultem ledvin. Tato studie tak může být racionálním základem pro plánování nových klinických studií s podáváním lidského rekombinantního EPO při ischemickém poškození ledvin.

## KOMENTÁŘ

MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

*Práce Patela a spolupracovníků recentně publikovaná v Kidney International je významným příspěvkem ke studiu mechanismu a možné léčbě ischemicko-reperfuzního poškození (I/R). Toto poškození je vlastní každé transplantaci ledviny, ale uplatňuje se například i při akutních cévních uzávěrech vlastních ledvin. Chronická ischemie se nepochybně uplatňuje při patogenezi renálního poškození při aterosklerotickém poškození renálních cév.*

Důsledky ischemicko-reperfuzního poškození jsou jak krátkodobé, tak i dlouhodobé. V krátkodobém horizontu se projeví jako akutní tubulární nekróza, kdežto dlouhodobé následky, po řadě měsíců či dokonce let, mohou být příčinou chronických a ireverzibilních změn v renální struktuře a funkci (Basile et al., 2001). Zatímco klinických dokladů této hypotézy je v klinické nefrologii poskrovnu, v případě transplantací ledvin existuje dokladů mnoho. Ischemicko-reperfuzní insult je totiž v případě transplantace ledviny výraznější a rovněž jeho hojení trvá delší dobu. Bylo prokázáno, že nemocní, kteří měli po transplantaci ledviny opožděný rozvoj funkce štěpu z důvodů akutní tubulární nekrózy, měli i častější výskyt akutních rejekcí a rovněž i kratší funkci štěpu (Tilney et al., 1997).

Komentovaná práce je novátorská i z jiného pohledu. Naznačuje totiž možné směry dalšího rozvoje léčby chronických onemocnění ledvin končících jejich nezvratným selháním. V kardiologii je současným hitem léčby chronické kardiální dysfunkce použití kmenových buněk (Mathur a Martin, 2004). Ty se pravděpodobně diferencují na buňky myokardu, které nabradí místo funkční jizvy jako následek infarktu myokardu (tedy následky chronické ischemie). Existuje tedy možná analogie mezi současnými poznatky z experimentální kardiologie a touto komentovanou prací. I když je komentovaná práce Patela et al. pouze krátkodobá, je léčba rekombinantním EPO překvapivě účinná. Mechanismus účinku sice zatím není zcela jasný, ale jedním z vysvětlení může být stimulace progenitorových buněk, které jsou schopné transdiferenciace na jiný typ buněk (Dominici et al., 2004), pravděpodobně i na buňky renálních tubulů. Je možno spekulovat, že tento mechanismus se může uplatnit i v delším časovém úseku. Potvrzení této hypotézy mohou přinést dlouhodobé experimenty a konečnou odpověď i klinické studie. Můžeme tak být svědky začátku výzkumu, na jehož konci se rýsuje zvládnutí dosud nezvratného procesu progresu chronických renálních onemocnění.

## Literatura

- Basile DP, Donohoe D, Roethe K, Osborn JL. Renal ischemic injury results in permanent damage to peritubular capillaries and influences long-term function. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001;281:F887–899.
- Dominici M, Pritchard C, Garlits JE, Hofmann TJ, Persons DA, Horwitz EM. Hematopoietic cells and osteoblasts are derived from a common marrow progenitor after bone marrow transplantation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:11761–1176.
- Mathur A, Martin JF. Stem cells and repair of the heart. *Lancet* 2004;364:183–192.
- Tilney NL, Guttman RD. Effects of initial ischemia/reperfusion injury on the transplanted kidney. *Transplantation* 1997;64:945–947.

## Akutní nefrotoxicita tacrolimu a sirolimu u transplantované ledviny

Ninova D, Covarrubias M, Rea DJ, Park WD, Grande JP, Stegall MD. Acute nephrotoxicity of tacrolimus and sirolimus in renal isografts: Differential intragraft expression of transforming growth factor- $\beta$ 1 and  $\alpha$ -smooth muscle actin. *Transplantation* 2004;78(3):338–344.

Zavedení kalcineurinových inhibitorů, cyklosporinu A a později tacrolimu, do imunosupresivních schémata vedlo k prodloužení funkce transplantovaných orgánů, avšak jejich užívání je spojeno s rizikem vzniku akutní i chronické nefrotoxicity. V poslední době jsme svědky zavádění nového imunosupresiva, sirolimu (původně označovaného jako rapamycin), který má antiproliferační účinky a dosud nepopsané nefrotoxické účinky. Recentní zprávy však hovoří o tom, že nemocní léčení od počátku sirolimem mají častěji opožděný nástup funkce štěpu způsobený akutní tubulární nekrózou.

Jedním z vysvětlení chronické nefrotoxicity kalcineurinových inhibitorů je zvýšená exprese transformujícího růstového faktoru  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1), který je považován za klíčový regulátor fibrogenese. Poškození tubulárních buněk je rovněž považováno za úvodní inzult, který spustí kaskádu patofyziologických mechanismů končících fibrózou tubulointersticia. Aktivované fibroblasty exprimují  $\alpha$ -aktin hladkého svalu. Průkaz jeho exprese může sloužit k detekci tubulárního poškození. Cílem experimentu Ninovové a spol. bylo ověřit vznik akutní nefrotoxicity tacrolimu i sirolimu po transplantaci isogenního (MHC identického) štěpu.

Experimenty byly provedeny na kmenu laboratorního potkana Lewis. Ledviny odebrané od dárce stejného kmene byly perfundovány roztokem UW a následně heterotopicky transplantovány subrenálně příjemcům, kterým byly předtím odstraněny obě ledviny. Zvířata v kontrolní skupině nebyla léčena vůbec, další skupiny tvořila zvířata léčená tacrolimem v dávce 0,5 mg/den (nízká dávka); 1,5 mg/kg/den (střední dávka) a 5,0 mg/kg (vysoká dávka), nebo sirolimem 0,5; 1,5 nebo 6,5 mg/kg/den. Další kontrolní skupinu tvořila zvířata, jimž byla odstraněna jen jedna ledvina a byla léčena vysokými dávkami tacrolimu nebo sirolimu. Po 14 dnech od operace byl experi-



ment ukončen a bylo provedeno funkční a morfolo-  
gické vyšetření.

Vyšetření koncentrace obou imunosupresiv prokázalo, že i zvířata léčená jejich nízkými dávkami dosáhla terapeutických hladin běžných u člověka, zvířata léčená vysokými dávkami ale měla koncentrace již značně vysoké. Sérové koncentrace kreatininu byly signifikantně vyšší u zvířat léčených vysokými dávkami tacrolimu i sirolimu oproti kontrolní skupině neléčených isograftů. V těchto skupinách byly rovněž zaznamenány rozdíly v morfologickém obraze. Tato zvířata měla po transplantaci vyšší stupeň intersticiální fibrózy i vakuolizace. Tyto změny ale nevznikly v případě, kdy byly stejně vysoké dávky podávány zvířatům, jimž nebyla transplantována ledvina, ale podstoupily pouze jednostrannou nefrektomii.

Zajímavé byly rovněž výsledky exprese transformujícího růstového faktoru  $\beta$ . Zvířata po nefrektomii, která byla léčena vysokými dávkami obou imunosupresiv, měla vyšší expresi TGF- $\beta$ 1 v tubulointersticiu než zvířata bez léčby. Rovněž zvířata po transplantaci léčené vysokými dávkami tacrolimu i sirolimu měla vyšší expresi TGF- $\beta$ 1 oproti zvířatům bez léčby. Intenzita exprese TGF- $\beta$ 1 u zvířat po transplantaci léčených sirolimem nekorelovala s jeho plazmatickými koncentracemi. Exprese  $\alpha$ -aktinu hladkého svalu byla vyšší jen v případě léčby vysokými dávkami tacrolimu, podobného výsledku bylo dosaženo i u vysokých dávek sirolimu.

Tato studie tedy prokázala, že vysoké dávky tacrolimu i sirolimu po transplantaci ledviny vedou ke strukturálním změnám, především tubulointersticia, spolu se zvýšením exprese profibrogenních růstových faktorů. I když má studie řadu nedostatků, výsledky mají klinickou relevanci. Malé dávky tacrolimu nejsou po transplantaci nefrotoxicke. Ischemicko/reperfúzní poškození spojené s transplantací je hlavním rizikovým faktorem, který se podílí na nefrotoxickosti jak tacrolimu, tak i sirolimu.

## KOMENTÁŘ

**MUDr. Ondřej Viklický, CSc.**

*Protože po transplantaci ledviny není de-novo použití sirolimu (= bezprostředně po transplantaci) zatím příliš časté, jsou i klinické zkušenosti s nefrotoxickostí krátce po transplantaci velmi malé. Tato studie je poměrně jednoduchým experimentem, který na modelu heterotopické transplantace ledviny ukázal, že vysoké dávky sirolimu jsou nefrotoxicke, pokud nefrotoxickostí měříme koncentrací kreatininu v séru a morfoloickou analýzou. Důkazů o tom, že sirolimus může být nefrotoxicke, je pramálo. Z klinických pozorování víme, že u nemocných léčených de-novo sirolimem je častěji přítomna akutní tubulární nekróza (McTaggart et al., 2003). Vysvětlení je prosté: sirolimus jako antiprolife-*

*rační lék brání rychlejší regeneraci tubulů (Seghal, 1995). Studie Ninové a spol. vychází právě z těchto pozorování. Zjištění, že vysoké dávky sirolimu po transplantaci vedou ke zvýšení exprese profibrogenního TGF- $\beta$ 1 v intersticiu je jistě zajímavé. V dlouhodobém sledování bychom totiž mohli očekávat, že zvýšená exprese TGF- $\beta$ 1 povede k rychlejšímu vývoji renální fibrózy, podobně jako je tomu v případě chronické nefrotoxicity kalcineurinových inhibitorů. Avšak dávky sirolimu zde použité byly extrémní, stejně tak jako dosažené plazmatické koncentrace. Takto postavený experiment není možné prodloužit na dobu delší než 14 dní z jednoho prostého důvodu – zvířata by prostě nepřežila léčbu vysokými dávkami ani tacrolimu, ani sirolimu. Již dávky sirolimu vyšší než 1 mg/kg/den vedou u potkana k průjmům, k neprospívání a k poklesu hmotnosti (Viklický et al., 2000). Dlouhodobé, řadu týdnů trvající studie proto používají dávky 0,5 mg/kg/den, která – jak sami autoři ukázali – vede k dosažení plazmatických koncentrací, které jsou nepochybně imunosupresivní. To, co bylo řečeno o sirolimu, platí i o vyšších dávkách tacrolimu. Nelze tedy souhlasit s autory článku, že dlouhodobé experimenty vysvětlí otázku, zda uvedené nefrotoxicke změny jsou jen přechodné, nebo zda se stanou podkladem vzniku chronických změn. Na druhou stranu, protože je sirolimus antiproliferační imunosupresivum, je možné předpokládat, že autory popsané úvodní poškození nemusí nutně vést ke konečnému selhání renální funkce.*

*Není rovněž možné přijímat výsledky této experimentální studie z pohledu humánních transplantací. Reaktivita imunitního systému i samotná reparační schopnost ledvin hlodavců a primátů je totiž značně odlišná. Pro potvrzení výsledků studie by bylo vhodné zopakovat experiment na jiném kmeni laboratorního potkana, protože je známo, že kmeny laboratorních potkanů jsou různě citlivé na ischemicko/reperfúzní poškození (Basile et al., 2004). Jak sami autoři uzavírají a jak je výše naznačeno, má tato studie řadu nedostatků. Každopádně je ale první, která předpokládá nefrotoxickostí vysokých dávek sirolimu v případě předchozího ischemicko/reperfúzního inzultu spojeného s transplantací. Stává se tak podkladem k uskutečnění nových experimentů.*

## Literatura

Basile DP, Donohoe D, Cao X, Van Why SK. Resistance to ischemic acute renal failure in the Brown Norway rat: a new model to study cytoprotection. *Kidney Int* 2004;65:2201–2211.

McTaggart RA, Gottlieb D, Brooks J, Bacchetti P, Roberts JP, Tomlanovich S, Feng S. Sirolimus prolongs recovery from delayed graft function after cadaveric renal transplantation. *Am J Transplant* 2003; 3:416–423.

Seghal SN. Rapamune (sirolimus, rapamycin): An overview and mechanism of action. *Ther Drug Monit* 1995;17:660–665.

Viklický O, Zou H, Muller V, Lacha J, Szabo A, Heemann U. SDZ RAD prevents manifestation of chronic rejection in rat renal allografts. *Transplantation* 2000;69:497–502.

# POSTGRADUÁLNÍ NEFROLOGIE

## Jak se vám líbí?

Již déle než půldruhého roku pro Vás vydáváme časopis Postgraduální nefrologie, a za tu dobu v něm bylo publikováno na sto článků s nejrůznějším zaměřením. Abychom mohli časopis dále zlepšovat a přibližovat co nejvíce Vaším skutečným potřebám, požádali jsme Vás během nedávného kongresu České nefrologické společnosti v Luhačovicích o vyplnění stručného dotazníku. Děkujeme těm, kteří nelitovali času a své názory nám jeho prostřednictvím tlumočili – jejich souhrn uvádíme níže. Stejnou možnost ale máte permanentně i vy všichni ostatní – můžete nám své názory, připomínky a návrhy posílat na adresu uvedenou v tiráži.

A jak tedy vypadají výsledky ankety uspořádané v Luhačovicích?

### **Jak Postgraduální nefrologii čtete?**

Pravidelně	47,5 %
Příležitostně	22,5 %
Výjimečně	20,0 %
Nikdy	20,0 %

### **Jak hodnotíte formu komentáře k vybraným publikacím?**

Je velmi zajímavá	72,5 %
Někdy je zajímavá	27,5 %
Není přínosná	0 %
Je zcela nevhodná	0 %

### **Které okruhy vás nejvíce zajímají (pořadí určené četností odpovědí)?**

1. Dialýza a její komplikace
2. Chronické selhání ledvin
3. Diabetes a ledviny
4. Hypertenze a ledviny
5. Peritoneální dialýza
6. Glomerulopatie
7. Akutní selhání ledvin
8. Infekce močových cest
9. Transplantace ledvin
10. Genetika a ledviny
11. Experimentální nefrologie

### **Co v časopise postrádáte?**

- grafy a fotografie
- kasuistiky
- diskuse čtenářů k uvedeným tématům
- psychosociální aspekty nefropatií a selhání ledvin a jejich celospolečenský význam
- psychosomatika v nefrologii
- více stránek
- distribuce na Slovensko
- nefrokvíz