

POSTGRADUÁLNÍ NEFROLOGIE

VÝBĚR ZE SVĚTOVÉ LITERATURY S KLINICKÝMI KOMENTÁŘI

Ročník 2 Číslo 4

Září 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

- **Osteoporóza a selbání ledvin: lze osteoporózu u pacientů se selbáním ledvin diagnostikovat na podkladě stanovení kostní denzity?** 50
- **Co ovlivňuje kostní denzitu při selbání ledvin?** 51
- **Lze zpomalit progresi diabetické nefropatie inhibicí tvorby pokročilých produktů glykace?** 53
- **Liší se různé typy antagonistů kalcia svým vlivem na progresi chronických nefropatií?** 55
- **Výskyt žilních stenóz vzniklých při dlouhodobém zavedení femorálního katétru** 57
- **Zvýšený tonus sympatického nervstva u chronických nefropatií** 58
- **Farmakoepidemiologie anémie u nemocných po transplantaci ledviny** 60
- **Vliv dopaminu na zánětlivou infiltraci ledvin v experimentálním modelu po navození mozkové smrti** 62



www.nefrol.cz

Vydávají:

Česká nefrologická společnost a Česká transplantační společnost



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

Osteoporóza a selhání ledvin: Ize osteoporózu u pacientů se selháním ledvin diagnostikovat na podkladě stanovení kostní denzity?

Cunningham J, Sprague SM (on behalf of the Osteoporosis Work Group): Osteoporosis in chronic kidney disease. *Am J Kidney Diseases* 2004;43:556-571.

V roce 2003 uspořádala NKF (National Kidney Foundation) setkání odborníků v oblasti fosfokalciového metabolismu, nazvané „Sporné otázky kostního a minerálového metabolismu při chronickém onemocnění ledvin“. Cílem tohoto setkání bylo prodiskutovat stav současných znalostí, vybrané nové poznatky a sporné otázky a zejména se zaměřit na možnosti uvedení doporučených postupů pro fosfokalciový metabolismus do praxe.

Doporučené postupy pro diagnostiku a léčbu poruch fosfokalciového metabolismu při chronickém onemocnění ledvin byly dosud sestaveny tři: jako první přišla s iniciativou evropská skupina (European Algorithms on Renal Osteodystrophy, *Nephrol Dial Transplant* 2000;15,Suppl 5), druhý dokument pochází z Austrálie (CARI, Dariny for Australians with renal impairment, též z roku 2000) a konečně v roce 2003 byly publikovány doporučené postupy v rámci iniciativy K/DOQI. Ty zahrnují 16 klinických doporučení (*Am J Kidney Dis* 2003;42(Suppl 3):S1-S202) a byly ve svém základním znění přeloženy i do češtiny.

V úvodním článku závěru pracovního zasedání je uvedeno základní srovnání těchto tří dokumentů: zatímco všechna poměrně přísně posuzují přijatelnou horní hranici sérové koncentrace fosforu (5,6 mg%, tj. 1,8 mmol/l), v názoru na doporučenou koncentraci PTH se značně různí: evropští autoři považují za „optimální“ u dialyzovaných pacientů koncentraci PTH 85–170 pg/ml, američtí posunují hranici PTH na 150 až 300 pg/ml. Ve světle nových poznatků o metodikách stanovení PTH (testy další generace, stanovující již nikoli intaktní molekulu – intact PTH, ale molekulu „celou“ – whole PTH) je velmi pravděpodobné, že tato kritéria bude nutno opět přehodnotit. Kromě diskuse o tom, které závěry doporučení je možné považovat za shodné a které naopak zůstávají rozporné, se pozornost soustředila i na ty oblasti, které dosud nebyly natolik systematicky zkoumány, aby pro ně byl sestaven konsensuální doporučený postup.

Jedním z takovýchto témat byla osteoporóza ve vztahu k renální osteopatii. Článek Cunninghama a spol. prezentuje stanovisko skupiny odborníků, ke kterému dospěli v samostatném pracovním zasedání. V úvodu autoři konstatují, že výzkum a aplikace jeho výsledků v diagnostice a terapii metabolických osteopatií se u pacientů s normální funkcí ledvin soustředí

hlavně na osteoporózu, při poruchách funkce ledvin na renální osteopatii. I když v obou těchto oblastech se za posledních 20 let velmi pokročilo, vzájemnému vztahu osteoporózy a renální osteopatie bylo dosud věnováno velmi málo pozornosti.

Vlastní text je členěn do pěti okruhů: definice a terminologie, specifické oblasti vztahující se k chronickému selhání ledvin, specifické skupiny pacientů, nové poznatky a přístupy, oblasti zasluhující další výzkum.

Za jeden z hlavních problémů považuje pracovní skupina samotnou definici osteoporózy ve vztahu k chronickému selhání ledvin. Této základní otázce, co vlastně považovat za osteoporózu při poruše funkce ledvin, je věnována největší pozornost. Tradičně se diagnóza osteoporózy opírá o výsledky kostní denzitometrie („bone mineral density“, BMD). Porovnaním dosaženého výsledku s referenční hodnotou je stanoveno tzv. skóre T (referenční je zde maximální BMD mladých osob téhož pohlaví a rasy) či skóre Z (zde je v referenčním zvažování zohledněn i věk). Podle Světové zdravotnické organizace je za osteoporózu považováno snížení BMD ve vyšetřované oblasti (tj. bederní páteř či krček femuru) pod -2,5 SD (směrodatné odchytky), rozmezí -1 až -2,5 SD je považováno za osteopenii. Tato definice se tedy opírá výhradně o kostní denzitu (tj. kvantitativní aspekt – množství kostní mineralizované hmoty).

Pracovní skupina však ve svém článku konstatuje, že pestré metabolické důsledky poklesu funkce ledvin až jejich selhání podstatně pozměňují nejen obsah kostního minerálu, ale jeho celkovou strukturu a architekturu. Proto termín osteoporóza, založený na výsledcích vyšetření denzitometrie, nepovažuje pro pacienty se selháním ledvin za vhodný a navrhuje používat nadále termín renální osteodystrofie. Současně se však autoři domnívají, že vyšetření kostní denzity by u pacientů se selháním ledvin mělo být prováděno, právě k posouzení kvantitativního úbytku kostní hmoty. Jeho prediktivní význam pro riziko kostních fraktur však na rozdíl od normální populace bude nutno teprve určit.

Následně autoři zvažují pro pacienty s chronickým onemocněním ledvin jinou definici osteoporózy, a sice konsensuální stanovisko Národních ústavů zdraví („consensus statement“ NIH). Zde je osteoporóza definována jako onemocnění skeletu, které je charakterizováno sníženou kostní pevností, predisponující ke zvýšenému riziku fraktury, přičemž kostní pevnost je dána dvěma vlastnostmi – kostní denzitou a kostní kvalitou. Definice NIH tedy zohledňuje nejen kvantitativní, ale i již výše zmiňovaný kvalitativní prvek, v čemž se zásadně liší od definice WHO. Bohužel, kvalita kosti je těžko měřitelná. Promítá se do ní kostní obrat (který lze stanovit morfometrickým vyšetřením bioptického kostního vzorku), ale i kostní architektura, kterou *in vivo* stanovit nelze. Z uvedeného vyplývá, že pro posouzení kostní kvality u pacientů se selháním ledvin by bylo třeba souběžně vyšetřit nejen

kostní denzitu, ale i kostní histomorfometrii a stále ještě budou informace o kostní struktuře neúplné.

Skupina v dalším textu navrhuje vlastní klasifikaci postižení skeletu při selhání ledvin, které by tyto dva ukazatele (kostní obrat a kostní denzitu) zohlednilo souběžně: obě veličiny by byly rozděleny na dvě oblasti (nízký vs. normální/vysoký kostní obrat; nízká vs. normální kostní denzita), tím by vznikla klasifikace zahrnující čtyři kategorie. Lze si představit pacienta s nízkou kostní denzitou na podkladě nadměrně vystupňované činnosti příštítých tělísek, tedy ve spojení s vysokým kostním obratem, stejně jako pacienta s nízkou denzitou při adynamické kostní nemoci (při hypoparatyreóze, tj s velmi nízkým kostním obratem). Pro posuzování kostní denzity by se v této klasifikaci mělo dle autorů používat skóre Z. Tato klasifikace však zůstává teoretickým návrhem a není všeobecně přijímána.

Další odstavce jsou podstatně méně detailní. V textu o specifikách osteoporózy ve vztahu k chronickému onemocnění ledvin autoři konstatují různorodost patogenetických mechanismů v jednotlivých stadiích nemoci, ovlivnění procesu dialyzační léčbou a řadou individuálně odlišných faktorů a připomínají, že u pacientů s chronickým onemocněním ledvin stadia 3 a 4 (clearance kreatininu nižší než 1,0 ml/s) jsou znalosti o kostním metabolismu stále jen parciální. Velmi zajímavé je jejich upozornění, že v některých situacích může být pro posouzení kostní denzity výhodnější kvantitativní CT, neboť jeho výsledky na rozdíl od metody DEXA nejsou ovlivněny případnými kalcifikacemi abdominální aorty. Navíc vyšetření CT může přinejmenším do určité míry rozlišit, zda je úbytek kostní hmoty důsledkem hyperparatyreózy (zde je ztluštění trabekul), či důsledkem adynamické kosti (trabekulární části zobrazovaného skeletu jsou naopak ztenčeny).

Autoři též připomínají, že velmi málo víme o kostním metabolismu u diabetiků se selháním ledvin a upozorňují na riziko fraktur těchto pacientů v dialyzačním programu a zejména po transplantaci ledvin.

Terapie úbytku kostní denzity při selhání ledvin je velmi diskutabilní. Velmi důležité je uvědomit si, že postupy léčby osteoporózy u pacientů s normální funkcí ledvin se u pacientů s renálním selháním nemohou rutinně převzít! Většinou jsou s nimi malé či žádné klinické zkušenosti a chybí průkaz jejich skutečného efektu. Zejména však je třeba vědět, že některé postupy mohou být vysloveně rizikové: bisfosfonáty mohou být velmi rizikové u dynamické kostní nemoci a neměly by se, dle mínění autorů, používat bez vyšetření kostní biopsie (která jediná spolehlivě dynamickou osteopatii vyloučí). Stejně tak je nevhodná aplikace PTH (při selhání ledvin lze aktivitu příštítých tělísek vyvolat například modulací obsahu kalcia v dialyzačních roztocích, nehledě na skutečnost, že citlivost skeletu na PTH je změněna). Právě rozdílné terapeutické postupy mezi osteoporózou a úbyt-

kem kostní denzity při selhání ledvin jsou příčinou zdrženlivosti autorů k používání termínu „osteoporóza“ při chronickém onemocnění ledvin.

Pro oblast dalšího výzkumu autoři navrhuje především další studie, zejména ty, které by současně obsahovaly data z kostních biopsií, a ty, které by určily vztah mezi kostní denzitou a klinickými důsledky jejího snížení. Další oblastí, kde jsou data dosud zcela nedostatečná, je vhodnost či rizikovost aplikace náhradní hormonální léčby u selhání ledvin.

Co ovlivňuje kostní denzitu při selhání ledvin?

Zayour D, Daouk M, Medawar W, et al. Predictors of bone mineral density in patients on hemodialysis. Transpl Proc 2004;36:1297-1301.

Autoři prezentují výsledky stanovení kostní denzity u pacientů s chronickým selháním ledvin léčených hemodialýzou. Kladou si dva základní cíle: určit, zda se liší BMD dle rozdělení do tří skupin podle koncentrací parathormonu v krvi a zda se liší BMD u diabetiků a nediabetiků.

V teoretickém úvodu připomínají, že zatímco dříve převažovala při chronickém selhání ledvin kostní nemoc s vysokým obratem (hyperparatyreóza s vystupňovanou resorpcí a novotvorbou), nyní hyperparatyreóza ustupuje a častěji se setkáváme s tzv. adynamickou formou, u které je kostní obrat naopak patologicky nízký. Obě tyto morfologicky i patogeneticky zcela rozdílné typy renální osteopatie jsou spojeny s úbytkem kostní hmoty.

Jedním z možných faktorů podmiňujících stoupající výskyt adynamické osteopatie je i nárůst diabetiků v dialyzačním programu. Koncentrace parathormonu jsou u diabetiků nižší ve srovnání s nediabeticky. Detailní vliv diabetu na kostní metabolismus při poruše funkce ledvin není dosud znám, stejně tak není známo, zda se hodnoty kostní denzity u diabetiků se selháním ledvin liší od BMD u nediabetiků.

Další část teoretického úvodu je věnována vztahu mezi koncentrací PTH v krvi a typem renální osteopatie. Vzhledem k určité rezistenci skeletu na PTH při selhání ledvin je kostní obrat nižší, než by se pro danou koncentraci PTH předpokládalo. Lze akceptovat názor, že hodnota PTH nižší než 100 pg/ml je vysoce suspektní z adynamické kostní nemoci, zatímco hodnoty vyšší než 450 pg/ml jsou vysoce pravděpodobně spojeny s akcentovanou hyperparatyreózou („high turnover bone disease“). V rozmezí hodnot 100–450 pg/ml je výskyt adynamické kostní nemoci či hyperparatyreózy méně pravděpodobný (Wang, 1995; Qi, 1995). Ovšem „ohraničení“ podle výsledku PTH není všemi autory hodnoceno stejně, jak ostatně ukazuje i odlišný přístup k „cílové“ hodnotě PTH v dosud publikovaných doporučených postupech (viz předchozí článek).

Oba „krajní“ typy renální osteopatie mohou být spojeny s vyšším rizikem fraktur. Studie, které by se zabývaly vztahem kostní denzity a koncentrací PTH při poruchách funkce ledvin, jsou však jen ojedinělé, proto se autoři na tuto oblast zaměřili. Předpokládají, že nejbližší k normálnímu morfologickému obrazu kostní tkáně mají pacienti s koncentrací PTH v rozmezí 120 až 250 pg/ml, a na základě tohoto předpokladu rozdělili vyšetřované osoby do tří skupin (PTH < 120 pg/ml, PTH v rozmezí 120–250 pg/ml, PTH > 250 pg/ml).

Do studie bylo zařazeno 28 osob léčených hemodialýzou pro chronické selhání ledvin. Průměrný věk byl 61 let, dialyzační léčba trvala v průměru 5,9 let. Koncentrace PTH byla vyšetřována v průběhu dialyzačního léčení nejméně dvakrát ročně a pro účely studie byly vypočítány průměrné hodnoty za pět let a s těmi se dále pracovalo.

Kostní denzita (BMD, bone mineral density, densitometr Lunar DPX-L) byla měřena v oblasti lumbální páteře, krčku femuru, trochanteru a v oblasti předloktí. Klasifikace nálezu byla provedena dle WHO definice osteoporózy (T skóre nižší než -2,5 = osteoporóza, osteopenie = T skóre -2,5 až -1).

Jen 7 % pacientů mělo normální kostní denzitu ve všech vyšetřovaných oblastech! Naopak, osteoporóza alespoň v jednom z vyšetřovaných míst byla přítomna u 64 % pacientů. V souboru jako celku byla zjištěna souvislost mezi délkou PDL a úbytkem kostní hmoty, a to v těch oblastech skeletu, které jsou charakterizovány vysokým podílem kortikalis (zápěstí a kyčel). Mezi kostní hmotou a věkem vztah zjištěn nebyl.

Kostní denzita jevila trend k nižším hodnotám u diabetiků ve srovnání s nediabetiky, avšak rozdíl nedosáhl statistické významnosti (oblast páteře: diabetici 1,15 g/cm², nediabetici 1,12 g/cm²). Nikdo z diabetiků neměl kostní denzitu v normě, a to v žádné ze sledovaných oblastí. U 70 % diabetiků byla zjištěna osteoporóza ve všech vyšetřovaných lokalizacích, u ostatních byla diagnostikována osteopenie. U nediabetiků bylo rozložení následující: 61 % osteoporóza, 28 % osteopenie, 11 % normální nález. Průměrné hodnoty PTH byly u diabetiků výrazně nižší než u nediabetiků (79 pg/ml vs. 278 pg/ml), ostatní sledované parametry (kalcémie, fosfatémie, ALP, hematokrit, albumin se nelišily).

Při rozdělení do podskupin dle hodnot PTH byly rozdíl v denzitometrickém vyšetření opět statisticky nevýznamné, i když celkově se hodnoty kostní denzity jeví nejvyšší ve skupině PTH 120–250 pg/ml.

Autoři aplikují výsledky měření BMD analogicky jako pro pacienty bez poruchy funkce ledvin, neboli pracují s termínem osteoporóza. Její incidence byla 64 %, neboli podstatně více, než by odpovídalo „zdravé“ populaci – zde bychom očekávali maximálně 15 %. Snížení kostní denzity u dialyzovaných pacientů popsali i další autoři (např. Bianchi, 1992), avšak zcela chybějí kontrolované a longitudinální studie.

Prezentovaná studie je zatížena zejména metodickými nedostatky, plynoucími z malého počtu vyšetřovaných osob. Rozhodně však upozorňuje na potřebu věnovat se této problematice.

V kontextu s prací Cunningama a spolupracovníků, která vlastně definici osteoporózy založenou na samostatném vyšetření kostní denzity zpochybňuje a zdůrazňuje potřebu komplexnějšího pohledu, je zřejmé, že v celém přístupu k posuzování kostní denzity pacientů se selháním ledvin je stále mnoho nejasného.

KOMENTÁŘ K OBĚMA ČLÁNKŮM Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.

Osteoporóza je velmi častým a závažným onemocněním, neboť její hlavní manifestací jsou fraktury. Riziko zlomenin lze poměrně dobře určit z vyšetření kostní denzity. Právě v tom spočívá praktický význam vyšetřování BMD a určování stupně odchylky od normy.

Při selhání ledvin je riziko fraktur velmi vysoké, mnohem větší než u osob s normální funkcí ledvin. Například fraktury krčku kyčelní kosti u dialyzovaných pacientů jsou 17,4krát častější (Coco, 2000). Riziko fraktur u dialyzovaných pacientů se navíc objevuje v nižším věku a je spojeno s vyšší mortalitou než v obecné populaci. Přesto však kostní denzitometrie není u pacientů se selháním ledvin tak rutinní a spolehlivou metodou. I když je známo, že je u většiny pacientů snižena, není znám vztah k riziku fraktur.

Osteoporózu lze i účinně léčit. Farmakologická léčba zahrnuje bisfosfonáty, HRT, SERM (selektivní modulátory estrogenových receptorů), kalcitonin, vitamin D a kalcium (Christodoulou, 2004). Tyto léčebné postupy jsou však u pacientů se selháním ledvin přinejmenším problematické. V lepším případě jsou s nimi jen ojedinělé zkušenosti (např. Torregrosa, 2003). Zde byl u 13 pacientů s akcentovanou hyperparatyreózou úspěšně použit pamidronát – po roční léčbě kostní denzita významně stoupla a vlivem inhibice aktivity osteoklastů byl pravděpodobně snížen i hyperkalcemizující účinek kalcitriolu, který tak mohl být rovněž použit. Bisfosfonáty představují stabilní analogy pyrofosfátů. Působí hlavně jako vyvolatelé apoptózy osteoklastů, a tím snižují kostní resorpci a následně remodelaci. Z uvedeného mimo jiné vyplývá, že je nelze použít u dynamické kostní choroby! Dalším problémem je jejich možná retence při selhání ledvin a akumulace ve skeletu.

Přebledné recentní práce o osteoporóze (Nguen, 2004) uvádějí celý výčet rizikových faktorů pro osteoporotickou frakturu, a sice kostní denzitu, hmotnost, kouření cigaret, konzumaci alkoholu, stav nutrice, fyzickou inaktivitu, deficit sexuálních steroidů, genetické faktory a další příčiny (a až mezi nimi se na posledním místě zmiňují o chronickém selhání ledvin). I z tohoto je zřejmé, že osteoporóza jako taková není totožná s úbytkem kostní hmoty při selhání ledvin.

I když obě komentované práce o osteoporóze při selhání ledvin jsou svou koncepcí zcela rozdílné, v jednom se autoři shodují (aniž by ovšem o své shodě věděli): zmiňují, že prosté vyšetření kostní denzity u dialyzovaných pacientů nesmí vést k přímé terapeutické aktivitě. Osteoporóza u pacientů se selháním ledvin prostě není touž nemocí, jako je osteoporóza u osob s normální renální funkcí.

Ovšem žádná ze zmiňovaných prací již nezabrnuje do svých rozvah skutečnost, že i pacient se selháním ledvin může trpět všemi těmi faktory, které k osteoporóze v pravém slova smyslu mohou vést. Prodloužení života pacientů se selháním ledvin znamená, že v dialyzačním programu jsou zákonitě starší pacienti s mnoha přidruženými komplikacemi nezávislými na stavu funkce ledvin, avšak procesem renálního onemocnění jsou tato onemocnění pravděpodobně modifikována. Do jaké míry je úbytek kostního minerálu u pacientů se selháním ledvin dán samotnou renální osteopatií a do jaké míry se na něm podílí na ledvinách nezávislé patogenetické mechanismy, zůstává v současné době neobjasněné.

Pozornost zaslouží ještě jeden aspekt: sympozium odborníků, které formulovalo postoje a názory na současné guidelines a na možnosti jejich aplikace v praxi a dále se věnovalo i soubornu názorů na méně prozkoumané otázky metabolismu skeletu u dialyzovaných pacientů, bylo finančně podpořeno farmaceutickými firmami, a to prakticky všemi, jejichž produkty se v terapii renální osteopatie promítají. Závěry odborníků však zůstávají plně objektivní. Domnívám se, že akademická obec může spolu se společnostmi, které vyvíjejí, vyrábějí a prodávají přípravky k léčbě pacientů, tímto způsobem uplatnit své expertní znalosti.

Literatura

- Bianchi ML, Colantonio G, Montesano A, et al. Bone mass status in different degrees of chronic renal failure. *Bone* 1992;13:225.
- Coco M, Rush H. Increased incidence of hip fractures in dialysis patients with low serum parathyroid hormone. *Am J Kidney Dis* 2000;36:1115.
- Christodoulou C, Cooper C. What is osteoporosis? *Postgrad Med J* 2003;79:133–138.
- Moe SM, Druke TB. Controversies in bone and mineral metabolism in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004;43:552–557.
- Nguyen TV. Osteoporosis: underrated, underdiagnosed and undertreated. *MJA* 2004;180:S18–S22.
- Torregrosa JV, Moreno A, Mas M, et al. Usefulness of pamidronate in severe secondary hyperparathyroidism in patients undergoing hemodialysis. *Kidney Int* 2003;85(Suppl 85):S88–S90.
- Wang M, Hercz G, Sherrard D, et al. Relationship between intact 1-84 parathyroid hormone and bone histomorphometric parameters in dialysis patients without aluminum toxicity. *Am J Kidney Dis* 1995;26:836.
- Qi Q, Monier-Faugere M, Geng Z, et al. Predictive value of serum parathyroid hormone levels for bone turnover in patients on chronic maintenance dialysis. *Am J Kidney Dis* 1995;26:622.

Lze zpomalit progresi diabetické nefropatie inhibicí tvorby pokročilých produktů glykace?

*Kline Bolton W, Cattran DC, Williams ME, et al. Randomized trial of an inhibitor of formation of advanced glycation end products in diabetic nephropathy. *Am J Nephrol* 2004;24:32–40.*

Diabetická nefropatie se stala ve vyspělých zemích (USA, Evropa, Japonsko) nejdůležitější příčinou chronického terminálního selhání ledvin. Ve snižování rizika vzniku diabetické nefropatie a její progresi do stadia selhání ledvin hraje důležitou roli normalizace krevního tlaku preferenčně inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu a antagonisty angiotenzinu II a velmi dobrá kontrola glykémie. Je možné (ale nedostatečně prokázané), že progresi renální insuficience lze u těchto pacientů ovlivnit také hypolipidemickou léčbou statiny.

Reakce glukózy s aminoskupinami proteinů (neenzymatická glykace) vede k tvorbě časných produktů glykace (Schiffových bazí a Amadoriho produktů), které jsou poté na proteinech s dlouhým biologickým poločasem postupně konvertovány na pokročilé produkty glykace (advanced glycation endproducts – AGE). Předpokládá se, že tvorba AGE přispívá u diabetiků ke vzniku chronických mikrovaskulárních komplikací, zejména nefropatie, retinopatie a neuropatie.

Inhibitor tvorby pokročilých produktů glykace (AGE), pimagedin, zpomaluje v experimentálních modelech progresi diabetických komplikací. Hlavním cílem této randomizované, dvojité slepé, placebem kontrolované studie ACTION I (A Clinical Trial In Overt Nephropathy of Type 1 Diabetics), první kontrolované studie s inhibitorem tvorby AGE u lidí, bylo zjistit, zda pimagedin zpomaluje progresi diabetické nefropatie u pacientů s diabetem 1. typu.

Do studie byli zařazeni pacienti s diabetem 1. typu (závislým na inzulínu) ve věku 22–50 let s anamnézou diabetu alespoň sedm let, začátkem onemocnění před 30. rokem věku, diabetickou retinopatií a nefropatií (s proteinurií > 500 mg/24 hodin a clearance kreatininu 0,67–1,5 ml/s). Vylučovacími kritérii byly dlouhodobě špatná kontrola diabetu, chronická nefropatie jiné etiologie, vyšší jaterní testy, titr antinukleárních protilátek vyšší než 1 : 80, aktivní vředová choroba, těžká autonomní neuropatie a symptomatická ischemická choroba srdeční. Během studie měli mít pacienti těsnou kontrolu diabetu, dobrou kontrolu krevního tlaku a měli být léčeni inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu či antagonisty angiotenzinu II dle doporučení dostupných v době zahájení studie (American Diabetes Association, 1999).

Pacienti byli randomizováni k užívání placebo nebo léčbě pimagedinem v dávce 150 mg nebo 300 mg dvakrát denně a dávka byla upravena vzhledem k renální funkci tak, aby se terapeutické koncentrace pi-

magedinu pohybovaly v terapeutickém rozmezí, které bylo odhadnuto na základě sledování koncentrací pimagedinu u osob s normální renální funkcí. Studie byla ukončena u nemocných, u nichž bylo nutno zahájit léčbu dialýzou nebo transplantací, nebo u nichž se vyvinuly závažné nežádoucí účinky.

Primárním sledovaným parametrem bylo zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu, sekundárními parametry byly mj. vývoj proteinurie, renální funkce a retinopatie. V 56 centrech USA a Kanady bylo do studie randomizováno celkem 690 pacientů (236 k užívání placebo, 229 k léčbě nižší dávkou pimagedinu a 225 k léčbě vyšší dávkou pimagedinu). Průměrný věk pacientů byl 40 let, cca 60 % byli muži, více než 90 % byli běloši, cca 40 % mělo nadváhu a cca 10 % pacientů bylo obézních. Asi polovina nemocných kouřila. Onemocnění diabetem trvalo v průměru 25 let, průměrný krevní tlak před zahájením léčby byl 140/80 mm Hg, průměrná koncentrace kreatininu činila cca 140 $\mu\text{mol/l}$ a průměrná clearance kreatininu cca 1 ml/s, průměrná kalkulovaná glomerulární filtrace (dle MDRD) byla 0,83 ml/s, průměrná proteinurie 2,7 g/24 hodin, průměrný HbA_{1c} 9,3 %, kardiovaskulární morbidita byla před zahájením terapie přítomna u více než 80 % pacientů, 95 % pacientů mělo retinopatii. V době zahájení studie bylo cca 80 % nemocných léčeno inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, zatímco antagonisty angiotenzinu II bylo léčeno méně než 5 % nemocných.

Střední doba sledování (léčení) byla 2,49 let. Studii ukončilo 472 (68 %) pacientů. Terminální selhání ledvin se vyvinulo u 16 % pacientů po střední době 1,59 roku. Studii nedokončilo 15 % pacientů, aniž by zemřelo nebo vyvinulo terminální selhání ledvin (důvody nejsou v práci blíže vysvětleny).

K zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu došlo u 26 % pacientů užívajících placebo a u 20 % pacientů léčených pimagedinem (rozdíl nebyl statisticky významný, $p = 0,099$). Pokud byli samostatně hodnoceni pacienti se vstupní koncentrací kreatininu nižší než 132 $\mu\text{mol/l}$, byl rozdíl mezi pacienty ve skupině placebové a ve skupině s pimagedinem na hranici statistické významnosti (10,5 % vs. 17 %, $p = 0,053$). Pimagedin statisticky významně snížil riziko zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu u pacientů se vstupní proteinurií vyšší než 2 g/24 hodin ($p = 0,02$). Vliv pimagedinu na snížení rizika zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu byl statisticky významně nižší u kuřáků ($p = 0,029$).

Kalkulovaná glomerulární filtrace klesala pomaleji u pacientů léčených pimagedinem. Během 36 měsíců byl průměrný pokles kalkulované glomerulární filtrace u pacientů léčených placebem 9,80 ml/min/1,73 m², zatímco u pacientů léčených pimagedinem byl průměrný pokles kalkulované glomerulární filtrace jen 6,26 ml/min/1,73 m² ($p = 0,05$). Tento rozdíl byl významný i po korekci na změnu krevního tlaku. Léčba pimagedinem snížila riziko vývoje terminálního selhání

ledvin u všech nemocných ve studii o 13 %, u pacientů se vstupní koncentrací kreatininu nižší než 132 $\mu\text{mol/l}$ o 51 % (rozdíl byl vzhledem k malému počtu osob s terminálním selháním ledvin v obou případech statisticky nevýznamný). Pimagedin také významně snížil proteinurii. Proteinurie klesla během 36 měsíců u pacientů léčených nižší dávkou pimagedinu o 732 mg/24 hodin, u pacientů léčených vyšší dávkou pimagedinu o 329 mg/24 hodin a u pacientů na placebo jen o 35 mg/24 hodin ($p < 0,001$). K progresi retinopatie došlo u menšího počtu pacientů léčených pimagedinem než u pacientů na placebo (10 % vs. 16 %, $p = 0,03$). U pacientů léčených pimagedinem také mírně (asi o 0,3 mmol/l), ale významně poklesly sérové koncentrace cholesterolu, triglyceridů a diastolický krevní tlak a stoupla koncentrace HDL cholesterolu. Hodnoty glykovaného hemoglobinu v obou skupinách mírně, ale srovnatelně klesly.

Nejvýznamnějšími nežádoucími účinky pimagedinu byly vznik autoprotilátek, přechodné chřipkové potíže (flu-like syndrome ve 2.–4. týdnu užívání pimagedinu), přechodný vzestup jaterních testů a anémie.

U tří pacientů léčených vyšší dávkou pimagedinu došlo k vývoji glomerulonefritidy se srpkou, současně s objevením se velmi vysokých titrů protilátek proti myeloperoxidáze (p-ANCA). Dva z těchto tří pacientů skončili v dialyzačním programu, u třetího pacienta došlo po vysazení pimagedinu k vymizení autoprotilátek a regresi nefritidy. Po zavedení monitorace autoprotilátek se již žádné další případy srpkovité nefritidy nevykly. Glomerulonefritida se nevyvinula u žádného pacienta léčeného nižší dávkou pimagedinu.

Ačkoli se tedy nepodařilo prokázat statisticky významný přínos na progresi diabetické nefropatie u pacientů s diabetem 1. typu, tato studie naznačila, že inhibice tvorby pokročilých produktů glykace je nadějnou cestou k ovlivnění vývoje mikrovaskulárních diabetických komplikací.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Komentovaná studie je první kontrolovanou studií s inhibitory tvorby pokročilých produktů glykace u pacientů s diabetickou nefropatií. Při plánování studie (počtu zařazených pacientů a doby sledování) počítali autoři s poklesem rizika zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu o 50 %, což je podstatně více, než bylo ve studii dosaženo (23 %). Statistická síla studie nebyla proto dostatečná, aby prokázala významnost takového snížení. Při plánování studie se počítalo s podstatně vyšším rizikem zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu, které bylo obvyklé před zavedením léčby inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu. Toto riziko snížil ve velké randomizované studii u diabetiků 1. typu s diabetickou nefropatií zhruba o polovinu captopril (Lewis et al., 1993). V komen-

tované studii bylo inhibitory ACE nebo antagonisty angiotenzinu II léčeno na začátku přibližně 80 % a v průběhu studie více než 90 % nemocných. Lze předpokládat, že u pacientů neléčených inhibitory ACE by bylo riziko zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu pimagedinem sníženo výrazněji, na druhé straně studie naznačuje, že z léčby pimagedinem mohou profitovat i pacienti léčení inhibitory ACE, a že tedy účinek pimagedinu a inhibitorů ACE je aditivní. Renoprotektivnímu účinku pimagedinu nasvědčuje i významně nižší pokles kalkulované glomerulární filtrace u pacientů léčených pimagedinem ve srovnání s placebem a také prokázaný antiproteinurický účinek pimagedinu, který by mohl souviset s omezením akumulace AGE v glomerulární kapilární stěně.

S progresí chronické renální insuficience dochází k progredujícímu zhoršování renálního vylučování nízkomolekulárních AGE. Je tedy možné (a pravděpodobně), že účinek pimagedinu může být u nemocných s pokročilejší chronickou renální insuficiencí nedostačující. Tomu by nasvědčoval i výraznější vliv pimagedinu na zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu u pacientů s kreatininem nižším než 132 $\mu\text{mol/l}$ (na hranici statistické významnosti). Tvorbu AGE také zvyšuje kouření. V komentované studii bylo zhruba 50 % kuřáků a vliv pimagedinu na progresi renální insuficience byl u nich statisticky významně nižší (Cerami et al., 1997). Pimagedin byl významně účinnější u pacientů s proteinurií vyšší než 2 g/24 hodin. To je pravděpodobně způsobeno vyšším rizikem progresu u pacientů s vyšší proteinurií (a tedy snazším průkazem renoprotektivního účinku pimagedinu). Pacienti měli poměrně vysoký glykovaný HbA_{1c} (téměř 10 %), a zřejmě tedy trvale vysokou produkci AGE, která také mohla limitovat příznivý účinek pimagedinu. Není jasné, do jaké míry k antiproteinurickému a renoprotektivnímu účinku pimagedinu přispěl jeho efekt na krevní tlak a sérové koncentrace lipidů, ale např. vliv na kalkulovanou glomerulární filtraci přetrvával i po korekci na tyto parametry.

Popsané nežádoucí účinky (zejména tvorba autoprotiátů) mohou významným způsobem limitovat klinické uplatnění pozitivních účinků pimagedinu. Tvorba autoprotiátů je zřejmě závislá na podávané dávce pimagedinu, podávání nižších dávek a monitorace autoprotiátů zřejmě riziko vývoje srpkovité nefritidy výrazně snižuje. Výrazným přínosem by bylo nalezení inhibitorů tvorby AGE, které nevyvolávají tvorbu autoprotiátů.

Inhibitory tvorby AGE by tedy mohly dále snížit riziko progresu mikrovaskulárních diabetických komplikací (diabetické nefropatie a diabetické retinopatie), a to nezávisle na účinku inhibitorů ACE a antagonistů angiotenzinu II. Účinek obou skupin léků by mohl být aditivní. Důležité bude také prokázat efekt těchto léků u pacientů s diabetickou nefropatií na podkladě diabetu 2. typu. Při koncipování dalších studií by měli být přednostně zařazeni pacienti s výraznou protei-

nurií a nepřilíš sníženou renální funkcí (proteinurie nad 2 g/24 hodin, koncentrace kreatininu nižší než 132 $\mu\text{mol/l}$). Pro širší použití inhibitorů tvorby AGE bude také zřejmě třeba najít molekuly s nižším rizikem tvorby autoprotiátů.

Literatura

American Diabetes Association: Clinical Practice Recommendations. Diabetes Care 1999;22(Suppl): S1–S114.

Cerami C, Founds H, Nicholl I, et al. Tobacco smoke is a source of toxic reactive glycation products. Proc Natl Acad Sci USA 1997;94:13915–13920.

Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, et al. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. N Engl J Med 1993;329:1456–1462.

Liší se různé typy antagonistů kalcia svým vlivem na progresi chronických nefropatií?

Bakris GL, Weir MR, Secic M, et al. Differential effects of calcium antagonist subclasses on markers of nephropathy progression. Kidney Int 2004;65:1991–2002.

Rychlost progresu chronické renální insuficience souvisí s vyšší krevního tlaku a proteinurií. Zpomaluje ji antihypertenzní léčba, přičemž inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) a blokátory receptorů AT₁ pro angiotenzin II jsou více renoprotektivní než jiná antihypertenziva, protože mají při srovnatelném antihypertenzním účinku výraznější účinek antiproteinurický. Bylo prokázano, že antiproteinurický účinek inhibitorů ACE (dokumentovatelný již v prvních měsících jejich užívání) koreluje s jejich dlouhodobým účinkem renoprotektivním. Antiproteinurický účinek lze tak pokládat za užitečný střednědobý parametr korelující s dlouhodobým účinkem renoprotektivním (Jafar et al., 2001).

Zatímco renoprotektivní účinek inhibitorů ACE a blokátory receptorů AT₁ pro angiotenzin II lze pokládat za prokázaný, důkazy pro renoprotektivní účinek antagonistů kalcia jsou zatím nedostatečné. Ve velkých prospektivních studiích IDNT (Lewis et al., 2001) a AASK (Agodoa et al., 2001) byly u pacientů léčených amlodipinem ve srovnání s antagonistou angiotenzinu irbesartem či inhibitorem ACE ramipilem přes srovnatelnou kontrolu krevního tlaku proteinurie i rychlost progresu nefropatie vyšší.

Blokátory kalciových kanálů se ale zřejmě ve vztahu k proteinurii a progresi chronické renální insuficience nechovají homogenně. Některé menší studie (Bakris et al., 1996) naznačují, že non-dihydropyridinové blokátory kalciových kanálů (verapamil, diltiazem) mohou mít na rozdíl od dihydropyridinů (nifedipin a jeho deriváty) účinek antiproteinurický i renoprotektivní.

V této práci autoři využili systematický přehled 28 randomizovaných klinických studií, které sledovaly

hypertenzní pacienty s proteinurií (diabetiky i nediabetiky) po dobu alespoň šesti měsíců a měly větev, ve které byli pacienti léčeni dihydropyridinovými (DCA) nebo non-dihydropyridinovými antagonisty kalcia (NDCA) s cílem zjistit, zda je vliv obou skupin léků na krevní tlak a proteinurii odlišný.

Po korekci na velikost studovaného souboru, délku sledování a vstupní parametry nebyly mezi oběma skupinami antagonistů kalcia rozdíly v kontrole krevního tlaku (hodnoceno 1338 pacientů). Blokátory kalciových kanálů dihydropyridinového typu snížily systolický i diastolický tlak o 13 % (ze 160/95 mm Hg na 139/82 mm Hg), non-dihydropyridinové blokátory kalciových kanálů snížily systolický tlak o 18,5 % a diastolický tlak o 17 % (ze 164/99 mm Hg na 133/81 mm Hg).

Průměrná změna proteinurie byla + 2 % (ze 2,79 na 2,93 g/24 hodin) u pacientů léčených dihydropyridinovými antagonisty kalcia a – 30 % (ze 3,58 na 1,96 g/24 hodin) u pacientů léčených non-dihydropyridinovými antagonisty kalcia ($p = 0,01$, hodnoceno 338 pacientů), a to nezávisle na přítomnosti či nepřítomnosti diabetu a přes absenci rozdílů v krevním tlaku mezi oběma skupinami.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Blokátory kalciového kanálu jsou u hypertenzních pacientů s chronickou renální insuficiencí důležitou a často nezbytnou součástí antihypertenzní léčby. K dosažení doporučených cílových hodnot (nižších než 130/85 mm Hg u pacientů s proteinurií do 1 g/24 hodin a nižších než 125/75 mm Hg u pacientů s proteinurií vyšší než 1g/24 hodin) je zpravidla nutné podávat několik (nejčastěji 3 až 4 antihypertenziva). Vzhledem k tomu, že renoprotektivní účinek inhibitorů ACE a blokátorů AT_1 receptorů pro angiotenzin II lze pokládat za prokázaný, je důležitá otázka, které další antihypertenzivum má být k těmto lékům přidáno, jestliže je jejich antihypertenzní účinek (i v maximální dávce, event. kombinaci) nedostatečný.

Blokátory kalciového kanálu představují velkou skupinu účinných antihypertenziv, které lze dle struktury dělit na tři skupiny: dihydropyridiny – nifedipin a jeho deriváty, fenylalkylaminy – verapamil a benzothiazepiny – diltiazem. Poslední dvě skupiny s velmi podobnými účinky bývají někdy dohromady označovány jako non-dihydropyridiny.

Renální účinky blokátorů kalciového kanálu dihydropyridinového (DCA) a non-dihydropyridinového (NDCA) typu jsou zřejmě rozdílné. DCA dilatují aferentní arterioli a snižují autoregulační schopnost ledvin. Pokles krevního tlaku navozený DCA tak obvykle bývá provázen zvýšením intraglomerulárního tlaku (Griffin et al., 1999), DCA tedy pravděpodobně nejsou renoprotektivní. Nepříznivý efekt DCA na glomerulární hemodynamiku se nemusí uplatnit při dosa-

žení velmi nízkých hodnot krevního tlaku nebo při kombinaci DCA s inhibitory ACE či antagonisty angiotenzinu. Např. ve studii NEPHROS byla kombinace ramiprilu a felodipinu více renoprotektivní než ramipril samotný (Herlitz et al., 2001).

Blokátory kalciového kanálu non-dihydropyridinového typu (NDCA) naproti tomu ovlivňují renální autoregulaci méně než DCA, mohou působit vazodilatačně i na eferentní arterioli a snižují glomerulární permeabilitu (Hayashi et al., 2003). Pokles krevního tlaku navozený NDCA tak může být provázen i poklesem proteinurie a teoreticky i poklesem progresse chronické renální insuficience.

Rozdíly v antiproteinurickém účinku obou skupin léků potvrzuje i tento systematický přehled dostupných malých kontrolovaných studií. Je třeba ale zdůraznit, že zatímco antiproteinurický účinek NDCA lze pokládat za prokázaný (PROCOPA Study Group, 2002), doklady pro renoprotektivní účinek NDCA jsou zatím nedostatečné. S napětím proto očekáváme výsledky velké randomizované italské studie BENEDICT, která srovnává renoprotektivní účinek trandolaprilu, verapamilu a kombinace trandolapril/verapamil u pacientů v prevenci a léčbě diabetické nefropatie (Ruggenenti et al. 1998).

V současné době lze na základě dostupných dat konstatovat, že DCA nejsou u pacientů s chronickými nefropatiemi vhodně jako léky první volby, mohou však být u těchto pacientů užitečné v kombinované léčbě hypertenze spolu s inhibitory ACE či blokátory receptorů AT_1 pro angiotenzin II. Non-dihydropyridinové blokátory kalciového kanálu mohou být na rozdíl od DCA renoprotektivní. Teprve výsledky velkých randomizovaných kontrolovaných studií s progresí chronické renální insuficience (zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu, pokles glomerulární filtrace) jako primárním sledovaným parametrem ale mohou přesně určit místo těchto léků v renoprotektivním režimu pacientů s chronickou renální insuficiencí.

Literatura

- Agodoa LY, Appel L, Bakris GL, et al. Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:2719–2728.
- Bakris GL, Copley JB, Vicknair N, et al. Calcium channel blockers versus other antihypertensive therapies on progression of NIDDM associated nephropathy. *Kidney Int* 1996;50:1641–1650.
- Griffin KA, Picken MM, Bakris GL, et al. Class differences in the effects of calcium channel blockers in the rat remnant kidney model. *Kidney Int* 1999;55:1849–1860.
- Hayashi K, Ozawa Y, Fujiwara K, et al. Role of actions of calcium antagonists on efferent arterioles- with special references to glomerular hypertension. *Am J Nephrol* 2003;23:229–244.
- Herlitz H, Harris K, Rislér T, et al. The effects of an ACE inhibitor and a calcium antagonist on the progression of renal disease: The Nephros Study. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:2158–2165.
- Jafar TH, Stark PC, Schmid CH. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level metaanalysis. *Ann Intern Med* 2003;139:244–252.

Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851 – 860.

PROCOPA Study Group. Dissociation between blood pressure reduction and fall in proteinuria in primary renal disease: A randomized double-blind trial. *J Hypertens* 2002;20:729–737.

Ruggenti P, Remuzzi G. Primary prevention of renal failure in diabetic patients: the Bergamo Nephrologic Diabetes Complication Trial. *J Hypertens* 1998;16(Suppl 1):S95–S97.

Výskyt žilních stenóz vzniklých při dlouhodobém zavedení femorálního katétru

Weyde W, Badowski R, Krajevska M, Penar J, Moron K, Klinger M. Femoral and iliac vein stenoses after prolonged femoral vein catheter insertion. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1618–1621.

Článek polských autorů se zabývá problematikou dlouhodobého cévního přístupu vytvořeného kanylací v. femoralis, zvláště s ohledem na stenózy ve v. iliaca a v. femoralis. V úvodu krátkého sdělení autoři připomínají, že katetrizace v. femoralis je nejjednodušší a nejbezpečnější metodou vytvoření dočasného cévního přístupu pro hemodialýzu. Moderní femorální katétry jsou vyrobeny z relativně ohebného materiálu, a mohou proto být ponechány in situ po dobu delší než 72 hodin, což je zhruba perioda navrhovaná většinou doporučených postupů (guidelines). Navíc se ukazuje, že pacienti s těmito katétry mohou zůstat mobilní a hemodialyzační procedura se může provádět v ambulantním režimu. Tyto úvahy jsou potvrzeny jak zkušenostmi autorů, tak i dalších pracovníků (Weyde, 1998; Kirkpatrick, 1996). U zvyšujícího se počtu nemocných se nedaří vytvořit trvalý cévní přístup na paži, ani přechodný cévní přístup kanylací v. jugularis; u těchto nemocných může být východiskem zavedení katétru do v. femoralis a ponechání po delší časové období. Údaje o pozdních komplikacích femorálních katétrů jsou omezené (Hegarty, 2001). Naopak údaje o pozdních komplikacích u kanyl zavedených do žil v horní části trupu jsou dobře známy: stenózy po zavedení subklaviálního katétru se vyskytují ve 20–50 % a stenózy po zavedení jugulárního katétru lze prokázat přibližně u 10 % případů.

Cílem studie bylo zhodnotit výskyt žilních stenóz vzniklých po zavedení femorálního katétru ponechaného in situ po dobu delší než dva týdny. Studie byla provedena v jednom centru – spádovém pro oblast s 2,9 miliony osob. Soubor se skládal z 24 osob s chronickým selháním ledvin, u nichž byla buď zahájována hemodialyzační léčba, nebo u nichž probíhala chronická hemodialyzační léčba a přitom se vyvinuly přechodné komplikace s trvalým cévním přístupem. U 10 osob (podskupina 1) byl femorální katétr ponechán po dobu kratší než dva týdny (věk 32–75 let,

průměrná doba ponechání katétru in situ $9,3 \pm 3,6$ dnů, rozmezí 5–14 dnů), u 14 osob (podskupina 2) byl femorální katétr ponechán po dobu delší než dva týdny (věk 23–65 let, průměr $6,4 \pm 4,2$ dnů, rozmezí 2–16 týdnů). U šesti ze 14 pacientů ze skupiny dvě byly femorální katétry zavedeny na obou stranách. Ve skupině 2 byla důvodem zavedení femorálního katétru nemožnost použití jiného cévního přístupu (stenózy v jugulární žíle, neúspěšnost zavedení katétru do jugulární žíly, nesouhlas pacienta s kanylací jugulární žíly). Katétr byl ponechán dlouhodobě ve femorální žíle z důvodu „vyzrávání“ trvalého cévního zkratu (při nemožnosti současného použití jiného dočasného cévního přístupu) u sedmi pacientů, dále pro infekční a trombotické komplikace PTFE graftů u dvou pacientů, pro neúspěšnost při pokusu o založení arteriovenózní fistule u čtyř pacientů a nemožnost použít atypický cévní zkrat postižený zánětem u jednoho pacienta. Katétry byly odstraněny z femorální žíly poté, co již nebylo jejich přítomnosti zapotřebí; výjimka se týkala skupiny 2, v jejímž rámci bylo nutno u šesti pacientů katétry odstranit z jiných příčin – u dvou z důvodu trombózy, u tří z důvodu otoku dolní končetiny a u jednoho z důvodu infekce. Bakteriémie u jednoho pacienta a lokální infekce u výstupu katétru byly úspěšně zvládnuty bez nutnosti odstranění katétru. Použité katétry byly polyuretanové (PU) katétry s dvojitým průsvitem (Gambro) o délce 20–24 cm, zavedené standardní Seldingerovou technikou. Průchodnost katétru byla zajištěna podáním infuze 1 ml heparinovaného roztoku do každého vstupu bezprostředně po zavedení katétru (a po každé hemodialýze) a standardní heparinizací v průběhu hemodialyzační léčby. Cévní struktura ilických a femorálních žil byla hodnocena magnetickou rezonancí (MRI) v odstupu nejméně tří měsíců po odstranění katétru.

Výsledky. Ve skupině 1 nebyly prokázány žádné stenózy femorálních tepen. Ve skupině 2 byly pozorovány změny na hodnocených žilách u čtyř pacientů (tj. u 29 % podsouboru). Ve všech případech vznikly změny u nemocných po době umístění katétru delší než čtyři týdny, a vždy se jednalo o cévy, v nichž byly katétry umístěny. U dvou ze čtyř pacientů byly kromě MRI nálezů svědčících pro stenózu femorálních či zevních ilických žil přítomny také klinické projevy žilní obstrukce (otoky končetiny). U všech čtyř pacientů byl v dalších obdobích vytvořen trvalý cévní přístup k hemodialýze, resp. byla provedena úspěšná transplantace ledviny.

Diskuse. Studie prokázala, že u pacientů s katétrek ponechaným ve femorální žíle po dobu delší než čtyři týdny lze pozorovat zřetelně zvýšené riziko vzniku stenózy femorální nebo zevní ilické žíly. Toto riziko se zdá být obdobně vysoké jako u subklaviální žíly a poněkud vyšší než u vnitřní jugulární žíly. V rámci studie byly použity pouze polyuretanové katétry; zdá se však, že ani silikonové katétry nevykazují proti

polyuretanovým katétrům žádné zřetelné výhody z hlediska výskytu komplikací (Weijmer, 2002).

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Miroslav Merta, CSc.

Ačkoli se metoda zavedení žilních katétrů standardizovala, výrazně se zkvalitnily jak design, tak materiály používané u katétrů a objevily se způsoby, jak dosáhnout zobrazení kanylovaných cév, zůstává řešení dočasněho cévního přístupu každodenním rutinním problémem všech dialyzačních pracovišť. S tím, jak jsou dnes stále častěji do chronického hemodialyzačního léčení zařazováni pacienti s diabetem, pacienti obézní, starší či polymorbidní, nabývá zajištění dočasněho cévního přístupu ještě více na významu. Navíc je dnes již zřejmé, že kanylace by neměla být provedena „za každou cenu“, resp. že by měla být volena tak, aby případné pozdní riziko vzniku cévních změn v kanylované cévě nevedlo ke vzniku závažných klinických komplikací, a nebyly tak znemožněny i některé plánované výkony. V případě stenózy v. subclaviae mohou vzniknout obtíže při založení arterio-venózní fistule na stejnostranné horní končetině; v případě stenotizace velkých cév na dolních končetinách mohou vzniknout obtíže s cévním napojením transplantovaného ledvinného štěpu. Femorální katétr se sice v souladu s většinou doporučených postupů (např. National Kidney Foundation, 2001) obvykle nezavádí na dobu delší než 3–5 dnů, některé situace (nemožnost použití jiných velkých cév, zvláště do v. jugularis interna, pro zajištění dočasněho cévního přístupu) si však vynucují tuto optimální dobu překročit.

Jaká je tedy „ještě bezpečná doba“, po kterou lze katétr ponechat ve femorální žíle? Se všemi výhradami, které lze vznést na velikost souboru, lze připustit, že výsledky studie Weydeho a spol. naznačují odpověď na tuto otázku. Zatímco v podskupině 1 nebyla trombóza prokázána ani v jednom případě, v podskupině 2 byla stenóza prokazatelná až ve 29 % – lze tedy patrně považovat dobu ponechání katétru ve femorální žíle kratší než dva týdny za poměrně bezpečnou, zatímco dobu delší než dva týdny za zřetelně rizikovou.

Malá studie Weydeho a spol. je zajímavá také z pohledu použité zobrazovací metody. Cévní změny se dříve prokazovaly venograficky či nověji ultrazvukovým vyšetřením – spíše vzácně byl dosud výskyt postkanylačních stenóz hodnocen metodou MRI (Corti, 2002). Důvodem je nepochybně horší dostupnost a cena vyšetření MRI, výhodou neinvazivnost metody při srovnatelné rozlišovací schopnosti. Mechanismem funkční poruchy zavedeného femorálního katétru se zabývali Kimata a spol. Tito autoři prokázali ultrazvukovým a venografickým vyšetřením na souboru 21 chronicky hemodialyzovaných pacientů se zavedeným polyuretanovým katétrelem do femorální žíly (průměrná doba ponechání katétru in situ byla 17,9 dnů, rozmezí 2–45 dny), že porucha funkce katétru a snížený

žilní návrat z dolní končetiny jsou nejčastěji způsobeny tromby, které se vytvářejí na stěně femorální žíly v okolí katétru (a nikoli intraluminálními tromby) (Kimata, 2002). V případě průkazu těchto trombů doporučují femorální katétr odstranit.

Na okraj daného tématu je třeba zdůraznit, že uvedená studie se věnovala situaci, kdy standardní (dnes doporučované) algoritmy týkající se volby kanylované velké cévy jsou vyčerpány a je nutno volit řešení nouzové – jinými slovy studie nijak nezpochybňuje obecně přijímané doporučení volit jako cévní přístup pro hemodialýzu na střednědobé období kanylací v. jugularis. Lze rovněž připomenout, že na rozdíl od kanylace velkých cév na horní části trupu je riziko závažných komplikací při kanylací v. femoralis nižší, na druhou stranu nelze pominout, že mobilita se zavedeným femorálním katétrelem je ve srovnání s jugulárním (event. subklaviálním) katétrelem nižší. Z hlediska bezpečnosti pacienta při kanylací a s cílem snížit výskyt komplikací je možno použít ultrazvukové zaměření před kanylací či v jejím průběhu – metoda je výhodná především u komplikovaných případů. Podrobnostmi mechanických, infekčních, trombotických a dalších komplikací u centrálních žilních kanyl a možnostmi jejich prevence se zabývala celá řada recentních odborných článků, včetně možností prevence těchto komplikací (McGee a Gould, 2003).

Literatura

Weyde W, Wikiera I, Klinger M. Prolonged cannulation of the femoral vein is the safe method of temporary vascular access for hemodialysis. *Nephron* 1998;80:86.

Kirkpatrick WG, Culpepper RM, Simmon MD. Frequency of complications with prolonged femoral vein catheterization for hemodialysis access. *Nephron* 1996;73:58–62.

Hegarty J, Picton M, Chalmers N, Kalra PA. Iliac vein stenosis secondary to femoral catheter placement. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:1520–1521.

Weijmer MC, ter Wee PM. Temporary vascular access for hemodialysis treatment. Current guidelines and future directions. *Contrib Nephrol* 2002;137:38–45.

Corti R, Wyttenbach R, Alerci M, Badimon JJ, Fuster V, Gallino A. Images in cardiovascular medicine. Effect of percutaneous transluminal angioplasty on severely stenotic femoral lesions: in vivo demonstration by noninvasive magnetic resonance imaging. *Circulation* 2002;106:1570–1571.

Kimata N, Nitta K, Akiba T, Tominaga K, Suzuki K, Watanabe Y, Haga T, Kawashima A, Miwa N, Nishida E, Aoki T, Nihei H. Catheter dysfunction and thrombosis of double-lumen hemodialysis catheters placed in the femoral vein. *Clin Nephrol* 2002;58:215–219.

McGee D, Gould MK. Preventing complications of central venous catheterization. *N Engl J Med* 2003;348:1123–1133.

Zvýšený tonus sympatického nervstva u chronických nefropatií

Blankestijn PJ. Sympathetic hyperactivity in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1354–1357.

P. J. Blankestijn v tomto úvodním článku shrnuje a komentuje současné znalosti o působení zvýše-

ného tonu sympatického nervstva u chronických nefropatií.

Již v 70. letech 20. století byly u nemocných s chronickým onemocněním ledvin prokázány zvýšené koncentrace katecholaminů, jako index nadměrné aktivity sympatiku. „Skutečnou“ aktivitu sympatiku lze v současnosti měřit pomocí mikroneurografických metod – obvykle jako svalovou sympatickou nervovou aktivitu (MSNA). Tato tzv. MSNA, měřená např. u nervus peroneus, představuje centrálně generovanou sympatickou aktivitu zaměřenou na odporové cévní řečiště. Byly vyvinuty metody, které umožňují stanovit sympatickou aktivitu ve specifickém orgánu (např. měření zvýšené noradrenalinové aktivity značeným noradrenalinem). Ukázalo se, že MSNA je zvýšená u hemodialyzovaných pacientů s nativními ledvinami a rovněž i u hypertenzních pacientů s chronickým onemocněním ledvin ještě nedialyzovaných. Oboustranná nefrektomie snižuje MSNA na úroveň obdobnou jako u zdravých osob, což naznačuje, že signál, který vysílá mozek s cílem zvýšit sympatickou aktivitu, je primárně generován v ledvinách (Converse, 1992). Zvýšená MSNA byla rovněž prokázána u hypertenzních pacientů s polycystickou chorobou ledvin (v porovnání s pacienty s polycystickou chorobou ledvin bez hypertenze a s kontrolními osobami). Průměrná úroveň MSNA se u transplantovaných pacientů (s dobrou funkcí štěpu) a hemodialyzovaných pacientů neliší, avšak po oboustranné (nikoli pouze jednostranné) nefrektomii se úroveň MSNA snižuje k normálním hodnotám. Experimentální studie ukázaly, že nevelké poškození ledvin, nepostihující úroveň glomerulární filtrace, vede ke vzniku neurogení arteriální hypertenze. Tento mechanismus lze zablokovat renální denervací (Neumann, 2004; Koomans, 2004). Sympatickou aktivitu mohou zvyšovat koncentrace cirkulujícího angiotensinu II (AII), který bývá přítomen ve zvýšeném množství u pacientů s chronickým onemocněním ledvin. Naopak pokles MSNA bylo možno prokázat u pacientů s renovaskulární hypertenzí po úspěšné angioplastice; dále je známo, že dosáhnout poklesu MSNA lze jak podáním inhibitorů angiotensin-konvertujícího enzymu (ACE), tak blokátory receptorů AT_1 pro angiotensin II (ARB).

Důležitý je vztah mezi sympatickým systémem a systémem oxidu dusnatého (NO). Systém NO je přirozeným antagonistou katecholaminů. V případě, že dojde k inhibici centrálně lokalizovaného NO, aktivuje se sympatický systém. Samotný systém NO je u pacientů s chronickými nefropatiemi inhibován, a to především v důsledku působení asymetrického dimethylargininu (ADMA), který je endogenním inhibitorem NO syntázy, a dále působením kyslíkových radikálů. Recentní údaje naznačují, že (přinejmenším u dialyzovaných pacientů) existuje úzký vztah mezi koncentracemi noradrenalinu a ADMA (Mallamaci, 2004). Asymetrický dimethylarginin představuje silný nezávislý prediktor mortality a kardiovaskulárního rizika

u hemodialyzovaných nemocných. Lze prokázat, že zvýšením frekvence hemodialýz se MSNA snižuje, což může být vázáno na pokles hladin ADMA.

Sympatickou aktivitu prokazatelně zvyšují další faktory, jako jsou spánková apnoe, kouření a obezita.

Stále více důkazů svědčí o tom, že nadměrná aktivita sympatiku je škodlivá. Pro účast MSNA v patogenezi *arteriální hypertenze* svědčí jednak výrazný účinek ganglioplegika debrisoquinu (zřetelný u hypertoniků, nezřetelný u normotoniků) a také výrazný antihypertenzní účinek inhibitorů ACE a blokátorů receptorů AT_1 pro angiotensin II, vázaný na pokles MSNA. Zvýšená sympatická aktivita se rovněž uplatňuje na vývoji *kardiovaskulárních komplikací* nezávislých na arteriální hypertenzi, např. na hypertrofii levé komory. Katecholaminy se uplatňují při vývoji ledvinného poškození, které není vázáno na hypertenzi. Toto působení zahrnuje poškození cévní a glomerulární. Jedním z prvních kroků glomerulárního poškození představuje léze podocytů. Z hlediska farmakologického je navíc zřetelné, že ledvinné poškození lze účinně ovlivnit podáním centrálně působících antihypertenziv.

Ze současných poznatků vyplývá, že racionální léčba cílená na inhibici sympatické aktivity by měla zahrnovat inhibitory ACE, blokátory receptorů AT_1 pro angiotensin II, dále diuretikum (k udržení normovolemie) a případně centrálně působící antihypertenzivum (či beta-blokátor). Inhibitory ACE ovlivňují kardiovaskulární komplikace příznivěji než jiné skupiny léků (např. blokátory kalciových kanálů). Ačkoli jsou dnes inhibitory ACE a blokátory receptorů AT_1 pro angiotensin II považovány u pacientů s chronickou nefropatií za léčbu první volby, řada statistických údajů svědčí o tom, že v praxi není tento poznatek do důsledku uplatňován a mnoho pacientů s chronickou nefropatií není takto dosud léčeno.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Miroslav Merta, CSc.

Dnes je již zřejmé, že u chronických nefropatií lze často prokázat zvýšenou aktivitu sympatiku, která může ovlivnit kardiovaskulární a renální prognózu. Z klinického hlediska je proto důležité pochopit patogenezi aktivace sympatického systému a zvolit účinnou léčbu.

Některé otázky v oblasti aktivace sympatického systému u pacientů s chronickou nefropatií zůstávají nezodpovězeny.

Jednou z nich je stanovení doby, během níž se v případě chronického onemocnění ledvin sympatikus aktivuje. Zodpovězení této otázky je důležité hlavně z toho důvodu, že sympatická aktivita sama o sobě přispívá k progresi chronické renální insuficience. Na podkladě současných znalostí lze usuzovat, že renální ischémie je nejvýznamnější faktor, vyvolávající nadměrnou aktivitu sympatiku. Hyperaktivita sympatiku se tedy vyvíjí patrně nejvýrazněji u těch pacientů, u nichž do-

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

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

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

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

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

Literatura

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

Farmakoepidemiologie anémie u nemocných po transplantaci ledviny

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

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

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

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

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

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

KOMENTÁŘ MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

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

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

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

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

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

Literatura

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

KOMENTÁŘ MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

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

Literatura

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

