

POSTGRADUÁLNÍ NEFROLOGIE

VÝBĚR ZE SVĚTOVÉ LITERATURY S KLINICKÝMI KOMENTÁŘI

Ročník V Číslo 4

Září 2007

Řídí redakční rada:

Předseda:

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

Členové:

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

Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.
Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN, Praha

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.
Klinika nefrologie TC IKEM, Praha

Doc. MUDr. Ondřej Vlkický, CSc.
Klinika nefrologie TC IKEM, Praha

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

Informační bulletin
Postgraduální nefrologie

Vydává 6x ročně

 MEDICAL TRIBUNE CZ

Redakce:

Mgr. D. Lipovská, Bc. J. Štěrbová

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 © 2007

MEDICAL TRIBUNE CZ, s. r. o.

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

Registrováno pod č. MK ČR E 14238

ISSN: 1214-178X

OBSAH

- *Perspektivy: Transplantační tolerance* 50
- *Jaká je prevalence chronického onemocnění ledvin v evropské populaci?* 52
- *Těhotenství u nemocných s chronickou renální insuficiencí
– vliv na renální funkce matky a prognóza plodu* 54
- *Problematika obezity po transplantaci ledviny* 55
- *Sójový protein v dietě zlepšuje endoteliální dysfunkci u nemocných
po transplantaci ledviny* 56
- *Rekurence ANCA pozitivní vaskulitidy po transplantaci ledviny* 57
- *Změnila dlouho očekávaná léčba eprodisatem sodným prognózu nemocných
se sekundární amyloidózou?* 59
- *Heparinem indukovaná trombocytopenie u hemodialyzovaných* 60
- *Stanovení kotininu v moči jako objektivní ukazatel kouření cigaret u nemocných
s chronickým onemocněním ledvin* 61
- *Zvýšení systémové vaskulární rezistence jako příčina hypertenze
indukované CsA: kasuistika* 63
- *Testové otázky* 64



www.nefrol.cz

Vydávají:

Česká nefrologická společnost a Česká transplantační společnost
Vychází díky vzdělávacímu grantu společnosti ROCHE s. r. o.




Česká
Transplantační
Společnost
www.transplant.cz

Experimentální práce v minulosti dokázaly, že je možné vyvinout takový stav, kdy po transplantaci nedochází trvale k imunitní reakci proti dárcovským antigenům a transplantát dlouhodobě přežívá bez potřeby imunosuprese. Navození této transplantační (imunitní) tolerance by vedlo v klinické medicíně vedle zjevných ekonomických úspor i ke snížení výskytu řady komorbidit, především kardiovaskulárních komplikací a nádorů.

Výzkum navození imunitní tolerance k transplantátu probíhá již déle než 50 let. V roce 1960 obdrželi Burnet a Medawar za příspěvek k objevu tolerance Nobelovu cenu za fyziologii a medicínu. Práce Bellinghama, Brenta a Medawara, publikovaná v roce 1953 v *Nature*, vycházela původně z překvapivých pozorování publikovaných Owenem v roce 1945 o častém výskytu hematologických chimér u dvojčat skotu. Při pokusech na skotu, myších a kuřatech bylo zjištěno, že tato zvířata nereagují v dospělosti na cizí antigeny v případech, kdy byly vystaveny přítomnosti těchto antigenů v průběhu vývoje plodu. Navíc bylo zjištěno, že nejen nereagují na buněčnou suspenzi geneticky cizího organismu, která byla injikována do cévního systému plodu, ale že v dospělosti nereagují na kožní štěp odebraný z organismu o stejném genetickém pozadí jako bylo použité inokulum. Významným zjištěním bylo, že takto popsáná získaná tolerance je aktivním, imunologicky specifickým procesem. Milan Hašek publikoval v *Čs. biologii* v roce 1953, tedy ve stejném roce jako Medawar, pozorování, že parabionti, spojená embrya dvou geneticky odlišných druhů kuřat, po vzájemné imunizaci svými séry nevytváří žádné protilátky. Milan Hašek Nobelovu cenu nezískal, ale pro českou transplantologii je důležité, že jeho práce byla připomenuta před třemi roky na stránkách *Transplantation* k padesátiletému výročí významných Medawarových objevů.

Po prvních úspěších v 50. až 60. letech, kdy se zdálo, že navození tolerance v klinice bude otázkou krátkého času, došlo k velkému vystřízlivění. Výzkum transplantační tolerance pokračoval až v posledních deseti letech, kdy se objevily nové pokroky především v buněčné terapii. Protože je výzkum tolerance významný především pro plátce zdravotní péče, vznikly dvě velké výzkumné skupiny, jak v USA (Immune Tolerance Network), tak i v Evropské unii (Reprogramming of Immune System for Establishing Tolerance), které jsou financovány s cílem pokročit v zavedení nových postupů vedoucích k navození imunitní tolerance v klinické transplantologii.

Monoklonální protilátky a navození transplantační tolerance

Uplynulo dvacet let od objevu, že krátkodobá léčba monoklonální protilátkou proti CD4 antigenu na T lymfocytu vede u myší k imunitní toleranci k cizím antigenům podávaným ve stejné době (1). Ačkoli první protilátky proti znaku CD4 vedly k depleci (vymizení) lymfocytů obsahující tento antigen, později se ukázalo, že pro navození tolerance není deplece nezbytná (2,3). Takto navozená tolerance závisela především na periferních imunitních mechanismech spíše než centrálních, protože odstranění thymu nemělo žádný vliv na výsledky (4). Tato forma periferní tolerance nebyla způsobena ani klonální eliminací dárcovsky specifických T lymfocytů (5). Nyní víme, že protilátky proti znakům CD2, LFA-1, CD45R, CD3, CD40L (CD154) a CTLA4-Ig, jsou všechny

schopné u hlodavců indukovat transplantační toleranci (6). Všechny tyto experimentální studie popsaly asociaci mezi tolerancí a přítomností regulačních T lymfocytů.

Transplantační toleranci udržují regulační T lymfocyty

Výzkumy s neonatální tolerancí přinesly již v sedmdesátých letech důkazy o přítomnosti supresivních T lymfocytů, které jsou namířeny proti cizím proteinům nebo alloantigenům (7). Později bylo prokázáno, že jediným vysvětlením účinku výše uvedených monoklonálních protilátek byla právě tvorba supresorových nebo regulačních T lymfocytů (8). Následně se ukázalo, že lze uskutečnit i přenos tolerance dalším příjemcům bez dalších manipulací a že tento přenos tolerance závisí pouze na T lymfocytech CD4+ (9). Rovněž je známo, že se T lymfocyty u dalších příjemců mohou „edukovat“ za přítomnosti původní populace tolerantních T buněk. Tento proces se nazývá „infekční tolerance“ a vysvětluje, jak je možné, že jednou navozená tolerance může trvat po tak dlouhou dobu, po jakou jsou přítomny antigeny dárce (10).

Charakteristika regulačních T lymfocytů

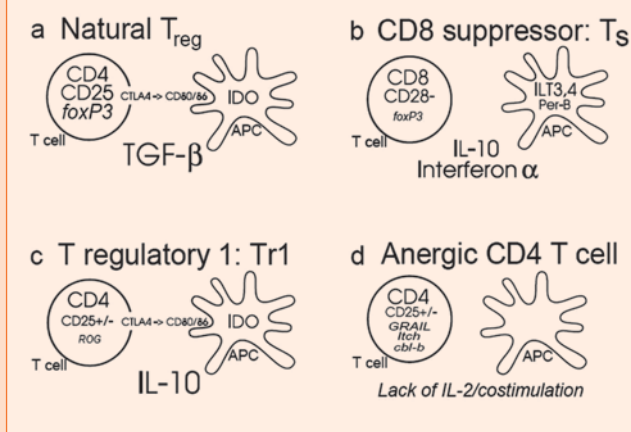
Dosud nejvíce prozkoumanou populací regulačních T lymfocytů jsou přirozené CD4+ a CD25+ T_{reg} (11), které jsou tvořeny v thymu (12). Je známo, že tyto buňky jsou namířeny proti vlastním antigenům (13) a že exprimují transkripční faktor *foxp3*, který je nezbytný pro jejich diferenciaci (14). Bylo prokázáno, že přirozené T_{reg} udržují vlastní toleranci u různých modelů autoimunitních onemocnění (15). Přirozené T_{reg} jsou podmínkou dlouhodobého přijetí transplantátu a jsou závislé na specifických dárcovských antigenech (16). Tyto buňky mohou potlačit nejenom antigen specifické T lymfocyty, ale i přirozenou obranyschopnost organismu proti běžným patogenům u myší, u nichž byly odstraněny T lymfocyty (17).

V současnosti je jasné, že existuje mnoho různých populací lymfocytů, které mají regulační vlastnosti (obr. 1) (18). Kromě přirozených T_{reg}, které exprimují *foxp3*, existují další regulační buňky, které ale nejsou tak dobře prozkoumané. Mezi tyto regulační buňky patří CD8+ lymfocyty, které také exprimují *foxp3* (19), NK T buňky (20), CD4-CD8- T lymfocyty (21), Th3 buňky secernující transformující růstový faktor β 1 (TGF- β 1), anergní CD4+ T lymfocyty (22) a regulační Tr1 T lymfocyty, které exprimují interleukin 10 (23).

Dendritické buňky a tolerance

V současnosti je jasné, že dendritické buňky nejsou jenom významné pro upozornění imunitního systému na přítomnou infekci (24), ale že jsou také schopné cirkulovat mezi tkáněmi a udržovat toleranci proti vlastním antigenům (25). Zatím není jasné, zda existují přirozené dendritické buňky zajišťující toleranci nebo zda nezralé dendritické buňky hrají roli v toleranci, kdežto zralé buňky se uplatní při zánětu. Ví se, že řada farmak (vitamin D3, TGF- β 1, IL-10, kyselina acetylsalicylová a dexamethason (26,27,28)) je schopna změnit reaktivitu dendritických buněk pocházejících z kostní dřeně tak, aby se mohly uplatnit v toleranci. Takto změněné buňky exprimují na svém povrchu méně MHC antigenů II. třídy a kostimulačních ligand, jakými jsou CD40, CD80 a CD86 a zároveň sekretují méně prozánětlivých cytokinů, jakými je interleukin 12.

Obr. 1 Druhy regulačních T lymfocytů



Existují minimálně čtyři druhy regulačních T lymfocytů, zobrazeny jsou rovněž jejich interakce s antigen prezentující buňkou (APC).

- "Přirozené" T_{reg} jsou buňky $CD4+CD25+foxp3+$, které se tvoří v thymu nebo na periférii cestou aktivace T lymfocytů v prostředí, kde dominuje transformující růstový faktor $\beta 1$ ($TGF-\beta 1$). Tyto buňky exprimují molekulu CTLA4, která se váže na CD80/CD86 na dendritických buňkách a potlačuje aktivitu efektorových T.
- CD8 supresorové lymfocyty (T_s) jsou rovněž $foxp3+$ a neexprimují CD28. Tvoří se za přítomnosti interferonu α a interleukinu 10 ($IL-10$) a ovlivňují APC k negativní kostimulaci.
- T regulační buňky typu 1 ($Tr1$) se tvoří při stimulaci specifickým antigenem za přítomnosti $IL-10$, ale neexprimují faktor $foxp3$, místo něhož tvoří jiné supresorové faktory, např. ROG. Produkuje CTLA-4 stejně jako přirozené T_{reg} .
- Anergní $CD4+$ T lymfocyty se tvoří aktivací T lymfocytů, pokud není přítomen interleukin 2 nebo kostimulační signál a chabě odpovídají na přítomnost antigenu.

Negativní kostimulační signál

Aktivace naivního T lymfocytu dendritickou buňkou je zprostředkována řadou kostimulačních signálů (tzv. signál 2), které vznikají interakcí rodiny receptorů CD28, CD86 a receptoru pro tumor nekrotizující faktor se svými ligandy na antigen prezentující buňce. Výsledná úroveň kostimulačního signálu závisí na bilanci pozitivních a negativních signálů, které zajišťují jednotlivé kostimulační molekuly. Pozitivní signál pro aktivaci T lymfocytu je dán například vazbou CD28 na své ligandy CD80 a CD86 na antigen prezentující buňce. Na druhé straně, pokud se molekula CTLA-4 váže na stejné ligandy, je poskytnut silný negativní signál, který zabrání aktivaci T lymfocytu. Protože je molekula CTLA-4 normálně exprimována pouze po aktivaci naivního nebo efektorového lymfocytu a CD28 je exprimován konstitutivně, je jasné, že po rozpoznání antigenu dominuje aktivace lymfocytů, zatímco později se CTLA-4 uplatní v potlačení neadekvátní aktivace a proliferace klonů T lymfocytů (29). Vazba CTLA-4 na CD80/CD86 má za následek funkční změnu antigen prezentující buňky směrem k toleranci. Další molekulou z rodiny CD28 je PD-1 (programmed cell death 1) a ta se rovněž uplatňuje v negativním kostimulačním signálu (30). Tato molekula má rovněž dva ligandy (PD-L1 a PD-L2), které jsou podobné jako CD80/CD86 z rodiny B7 a jsou schopny potlačit rejekci štěpu zprostředkovanou $CD4+$ lymfocyty (31). Ligand PD-L1 je zvýšeně exprimován v placentě (32) a hraje kritickou roli v navození tolerance vůči plodu.

Monoklonální protilátka proti CD154 blokuje kostimulační signál a vychyluje imunitní reaktivitu směrem k toleranci (33). Mechanismus zahrnuje potlačení vyzrávání dendritických buněk a jejich aktivaci, ale rovněž může zahrnovat aktivaci cytoprotektivní molekuly hemoxygenázy (HO-1) jak na antigen prezentující buňce příjemce, tak ve tkáních štěpu (34).

Hemoxygenáza a oxid uhelnatý v T lymfocytech, antigen prezentujících buňkách a ve tkáních

Hemoxygenáza (HO-1) je enzym, který se uplatňuje v degradaci hemu a v tvorbě železa, oxidu uhelnatého a biliverdinu. Myši deficientní pro HO-1 vyvíjejí chronické autoimunitní onemocnění se splenomegalií, zánětem jater a glomerulonefritidou (35). Deficit HO-1 u lidí vede k lymfadenopatii a ke zvýšené citlivosti vůči oxidačnímu stresu (36). Expresí HO-1 v tkáni, která je tolerována imunitním systémem, může chránit před poškozením aktivovanými neutrofily a makrofágy spojené s oddálenou hypersenzitivní reakcí, a proto se řada autorů domnívá, že vysvětluje účinky regulačních T lymfocytů $CD4+CD25+$ (37). Navíc generace oxidu uhelnatého sama o sobě má antiproliferační účinky na imunitní i neimunitní buňky. U naivních T lymfocytů oxid uhelnatý blokuje produkci interleukinu 2 (38), čímž se podílí na jejich budoucí anergii (imunitní neodpovědi). U myši podaný CO potlačuje zánět u autoimunitní kolitidy (39) a rovněž zabráňuje up-regulaci inducibilní syntetázy oxidu dusnatého (iNOS) a s ním spojených toxických molekul asociovaných s Th1 imunitní odpovědí (40).

Každopádně se zdá být nyní jasné, že se ve štěpu uplatňují všechny naznačené mechanismy v odpovědi na přítomnost regulačních T lymfocytů a že udržení tolerance závisí na aktivní účasti antigen prezentujících buněk (např. dendritických buněk) i samotné tkáně štěpu.

Závěry

Výzkum transplantační tolerance se v poslední době zaměřil na roli regulačních T lymfocytů v potlačování imunitní odpovědi. Zdá se, že i role samotného štěpu v ochraně před alloantigen specifickou imunitní odpovědí příjemce hraje značnou roli. Tyto poznatky nyní volají po urychleném zavedení takových laboratorních testů, které spolehlivě odhalí chování imunitního systému příjemce před snížením nebo dokonce vysazením imunosuprese. Některá imunosupresiva totiž působí proti imunitní toleranci tím, že blokují signály pro tvorbu regulačních T lymfocytů (41). V blízké budoucnosti se do klinické praxe mohou dostat nové testy, například měření přítomnosti regulačních T lymfocytů analýzou transkripčního faktoru *foxp3* v moči. Významnější ale bude zavést takové metody, které spolehlivě umožní redukovat nebo dokonce vysazovat imunosupresi, aniž by došlo k ohrožení štěpu rejekcí. V budoucnu by mohly být vyvinuty i takové postupy, které doplní funkci regulačních T lymfocytů tím, že zajistí zvýšený přepis ochranných genů přímo ve štěpu samotném.

Literatura

- Benjamin RJ, Cobbold SP, Clark MR, Waldmann H. Tolerance to rat monoclonal antibodies. Implications for serotherapy. *J Exp Med* 1986;163:1539–1552.
- Benjamin RJ, Qin SX, Wise MP, et al. Mechanisms of monoclonal antibody-facilitated tolerance induction: a possible role for the CD4 (L3T4) and CD11a (LFA-1) molecules in self-non-self discrimination. *Eur J Immunol* 1988; 18:1079–1088.
- Gutstein NL, Wofsy D. Administration of F(ab')₂ fragments of monoclonal antibody to L3T4 inhibits humoral immunity in mice without depleting L3T4+ cells. *J Immunol* 1986;137:3414–3419.
- Cobbold SP, Qin S, Leong LY, et al. Reprogramming the immune system for peripheral tolerance with CD4 and CD8 monoclonal antibodies. *Immunol Rev* 1992;129:165–201.
- Cobbold SP, Adams E, Marshall SE, et al. Mechanisms of peripheral tolerance and suppression induced by monoclonal antibodies to CD4 and CD8. *Immunol Rev* 1996;149:5–33.
- Waldmann H, Hale G, Cobbold S. Appropriate targets for monoclonal antibodies in the induction of transplantation tolerance. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2001;356:659–663.
- Gershon RK, Kondo K. Infectious immunological tolerance. *Immunology* 1971; 21:903–914.

8. Qin S, Cobbold SP, Pope H, et al. „Infectious“ transplantation tolerance. *Science* 1993;259:974–977.
9. Chen ZK, Cobbold SP, Waldmann H, Metcalfe S. Amplification of natural regulatory immune mechanisms for transplantation tolerance. *Transplantation* 1996; 62:1200–1206.
10. Scully R, Qin S, Cobbold S, Waldmann H. Mechanisms in CD4 antibody mediated transplantation tolerance: kinetics of induction, antigen dependency and role of regulatory T cells. *Eur J Immunol* 1994;24:2383–2392.
11. Sakaguchi S, Toda M, Asano M, et al. T cell mediated maintenance of natural self-tolerance: its breakdown as a possible cause of various autoimmune diseases. *J Autoimmun* 1996;9:211–220.
12. Jordan MS, Boesteanu A, Reed AJ, et al. Thymic selection of CD4+CD25+ regulatory T cells induced by an agonist self-peptide. *Nat Immunol* 2001; 2:301–306.
13. Romagnoli P, Hudrisier D, van Meerwijk JP. Preferential recognition of self antigens despite normal thymic deletion of CD4(+) CD25(+) regulatory T cells. *J Immunol* 2002;168:1644–1648.
14. Khattry R, Cox T, Yasayko SA, Ramsdell F. An essential role for Scurfin in CD4+CD25+ T regulatory cells. *Nat Immunol* 2003;4:337–342.
15. Chatenoud L, Salomon B, Bluestone JA. Suppressor T cells – they're back and critical for regulation of autoimmunity! *Immunol Rev* 2001;182:149–163.
16. Benghiet FS, Graca L, Braun MY, et al. Critical influence of natural regulatory CD25+ T cells on the fate of allografts in the absence of immunosuppression. *Transplantation* 2005;79:648–654.
17. Maloy KJ, Salaun L, Cahill R, et al. CD4+CD25+ T(R) cells suppress innate immune pathology through cytokine dependent mechanisms. *J Exp Med* 2003; 197:111–119.
18. Waldmann H, Chen TC, Graca L, et al. Regulatory T cells in transplantation. *Semin Immunol* 2006;18:111–119.
19. Manavalan JS, Kim-Schulze S, Scotto L, et al. Alloantigen specific CD8+CD28-FOXP3+ T suppressor cells induce ILT3+ ILT4+ tolerogenic endothelial cells, inhibiting alloreactivity. *Int Immunol* 2004;16:1055–1068.
20. Nakamura T, Sonoda KH, Faunce DE, et al. CD4(+) NKT cells, but not conventional CD4(+) T cells, are required to generate efferent CD8(+) T regulatory cells following antigen inoculation in an immune-privileged site. *J Immunol* 2003; 171:1266–1271.
21. Zhang ZX, Young K, Zhang L. CD3+CD4-CD8- alpha-beta-TCR+ T cell as immune regulatory cell. *J Mol Med* 2001;79:419–427.
22. Lechler R, Chai JG, Marelli-Berg F, Lombardi G. T-cell anergy and peripheral T-cell tolerance. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2001;356:625–637.
23. Groux H, O'Garra A, Bigler M, et al. A CD4+ T-cell subset inhibits antigen-specific T-cell responses and prevents colitis. *Nature* 1997;389:737–742.
24. Liu LM, MacPherson GG. Antigen acquisition by dendritic cells: intestinal dendritic cells acquire antigen administered orally and can prime naive T cells in vivo. *J Exp Med* 1993;177:1299–1307.
25. Huang FP, MacPherson GG. Continuing education of the immune system – dendritic cells, immune regulation and tolerance. *Curr Mol Med* 2001;1: 457–468.
26. Gregori S, Casorati M, Amuchastegui S, et al. Regulatory T cells induced by 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 and mycophenolate mofetil treatment mediate transplantation tolerance. *J Immunol* 2001;167:1945–1953.
27. Hackstein H, Morelli AE, Larregina AT, et al. Aspirin inhibits in vitro maturation and in vivo immunostimulatory function of murine myeloid dendritic cells. *J Immunol* 2001;166:7053–7062.
28. Roelen DL, Schuurhuis DH, van den Boogaardt DE, et al. Prolongation of skin graft survival by modulation of the alloimmune response with alternatively activated dendritic cells. *Transplantation* 2003;76:1608–1615.
29. Salomon B, Bluestone JA. Complexities of CD28/B7: CTLA-4 costimulatory pathways in autoimmunity and transplantation. *Annu Rev Immunol* 2001;19:225–252.
30. Carter L, Fouser LA, Jussif J, et al. PD-1:PD-L inhibitory pathway affects both CD4(+) and CD8(+) T cells and is overcome by IL-2. *Eur J Immunol* 2002; 32:634–643.
31. Ito T, Ueno T, Clarkson MR, et al. Analysis of the role of negative T cell costimulatory pathways in CD4 and CD8 T cell-mediated alloimmune responses in vivo. *J Immunol* 2005;174:6648–6656.
32. Petroff MG, Chen L, Phillips TA, et al. B7 family molecules are favorably positioned at the human maternal-fetal interface. *Biol Reprod* 2003;68:1496–1504.
33. Kirk AD, Harlan DM, Armstrong NN, et al. CTLA4-Ig and anti-CD40 ligand prevent renal allograft rejection in primates. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94:8789–8794.
34. Shen XD, Ke B, Zhai Y, et al. CD154-CD40 T-cell costimulation pathway is required in the mechanism of hepatic ischemia/reperfusion injury, and its blockade facilitates and depends on heme oxygenase-1 mediated cytoprotection. *Transplantation* 2002;74:315–319.
35. Kapturczak MH, Wasserfall C, Brusko T, et al. Heme oxygenase-1 modulates early inflammatory responses: evidence from the heme oxygenase-1-deficient mouse. *Am J Pathol* 2004;165:1045–1053.
36. Nagy E, Jeney V, Yachie A, et al. Oxidation of hemoglobin by lipid hydroperoxide associated with low-density lipoprotein (LDL) and increased cytotoxic effect by LDL oxidation in heme oxygenase-1 (HO-1) deficiency. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2005;51:377–385.
37. Brusko TM, Wasserfall CH, Agarwal A, et al. An integral role for heme oxygenase-1 and carbon monoxide in maintaining peripheral tolerance by CD4+CD25+ regulatory T cells. *J Immunol* 2005;174:5181–5186.
38. Pae HO, Oh GS, Choi BM, et al. Carbon monoxide produced by heme oxygenase-1 suppresses T cell proliferation via inhibition of IL-2 production. *J Immunol* 2004;172:4744–4751.
39. Hegazi RA, Rao KN, Mayle A, et al. Carbon monoxide ameliorates chronic murine colitis through a heme oxygenase-1-dependent pathway. *J Exp Med* 2005; 202:1703–1713.
40. Datta PK, Koukouritaki SB, Hopp KA, Lianos EA. Heme oxygenase-1 induction attenuates inducible nitric oxide synthase expression and proteinuria in glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:2540–2550.
41. Kirk AD, Burkly LC, Batty DS, et al. Treatment with humanized monoclonal antibody against CD154 prevents acute renal allograft rejection in nonhuman primates. *Nat Med* 1999;5:686–693.

Jaká je prevalence chronického onemocnění ledvin v evropské populaci?

Stevens PE, O'Donoghue DJ, de Lusignan S, et al. Chronic kidney disease management in the United Kingdom: NEOERICA project results. *Kidney Int* 2007; 72:92–99.

Chronické onemocnění ledvin dnes klasifikujeme dle Kidney Disease Outcome Quality Initiative (KDOQI), doporučení americké National Kidney Foundation, do pěti stadií (K/DOQI guidelines, 2002). Data z americké studie NHANES (Coresh et al., 2003) ukázala, že chronické onemocnění ledvin je časté a jeho výskyt roste s věkem. Ve stárnoucích populacích vyspělých zemí se proto jeho prevalence bude pravděpodobně postupně zvyšovat. Chronické onemocnění ledvin je často spojeno s dalšími závažnými komorbiditami a vysokou celkovou a kardiovaskulární mortalitou. Celopopulační screening chronického onemocnění ledvin pravděpodobně není účinný a pozornost by měla být zaměřena zejména na osoby se zvýšeným rizikem (starší nemocné, pacienti s hypertenzí, diabetem a/nebo kardiovaskulárním onemocněním (KEEP, 2005). Zvyšující se computerizace medicíny ale umožňuje identifikaci chronického onemocnění ledvin stadia 3–5 (s kalku-

lovanou glomerulární filtrací < 1,0 ml/s/1,73 m²) retrospektivně zpracováním dat dostupných z počítačových databází.

Autoři komentované studie NEOERICA (New Opportunities for Early Renal Intervention by Computerised Assessment) použili elektronické databáze s daty celkem 162 113 pacientů sledovaných praktickými lékaři v Kentu, Surrey a Manchesteru. Poměr ženy: muži ve sledované populaci byl 0,9 : 1,1; střední věk byl 39,9 let; zastoupení pohlaví i věkové složení bylo podobné obecné populaci Anglie a Walesu, ale lidé starší 75 let byli zastoupeni více. Z databáze bylo vyřazeno 31 887 osob mladších 18 let, 89 175 dospělých osob, u nichž nebyla k dispozici žádná hodnota sérového kreatininu a dalších 2 789 osob, u nichž byl sice sérový kreatinin k dispozici, ale nikoli ve sledovaném pětiletém období 1998–2003. Studijní populaci proto nakonec tvořilo 38 262 dospělých osob průměrného věku 58,1 ± 18,1 let s poměrem žen k mužům 1,3 : 1. Glomerulární filtrace (GF) byla odhadnuta na základě rovnice MDRD se čtyřmi proměnnými.

Ve studované populaci bylo celkem 8,5 % pacientů s chronickým onemocněním ledvin stadia 3–5. Významně častěji byly postiženy ženy (10,6 %) oproti mužům (5,8 %), a to prakticky ve všech věkových skupinách. Standardizace stanovení kreatininu vedla ke zvýšení počtu pacientů s chronickým onemocněním ledvin stadia 3 o 75 %, stadia 4 o 60 %, a neměla vliv na počet pacientů s chronickým

onemocněním ledvin stadia 5. S klesající kalkulovanou GF rostlo zastoupení starších osob, takže mezi osobami s kalkulovanou $GF < 0,5 \text{ ml/s/1,73 m}^2$ bylo 76,7 % osob starších 70 let. Diagnózu onemocnění ledvin v dokumentaci mělo celkem 1,6 % osob ve studované populaci a překvapivě i ve skupině osob s kalkulovanou $GF < 0,5 \text{ ml/s/1,73 m}^2$ mělo tuto diagnózu jen 19,2 % osob.

Zatímco u mužů mladších než 44 let a u žen mladších než 34 let byla prevalence chronického onemocnění ledvin stadia 3–5 nižší než 1 %, ve vyšších věkových kategoriích prevalence onemocnění ledvin s věkem strmě rostla (ve věku 45–54 let byla prevalence onemocnění u mužů 3,1 % a u žen 2,8 %, ve věku 55–64 let 6,9 % a 13,1 %, ve věku 65–74 let 17,7 % a 27,9 %, ve věku 75–84 let 33,2 % a 41,7 %, ve věku ≥ 85 let 44,8 % a 48,6 %). Pro další hodnocení rozdělili autoři chronické onemocnění ledvin stadia 3 na dvě podskupiny (A – kalkulovaná glomerulární filtrace $0,75\text{--}1,0 \text{ ml/s/1,73 m}^2$ a B – kalkulovaná glomerulární filtrace $0,5\text{--}0,75 \text{ ml/s/1,73 m}^2$) a pacienty s kalkulovanou glomerulární filtrací $< 0,5 \text{ ml/s/1,73 m}^2$ hodnotili dohromady.

Zastoupení pacientů s anémií rostlo se zvyšujícím se stadiem chronického onemocnění ledvin, anémie byla přítomna u 7 % všech studovaných osob. U pacientů s kalkulovanou glomerulární filtrací $> 1,0 \text{ ml/s/1,73 m}^2$ mělo anémii jen 6 % pacientů, zatímco ve skupinách s chronickým onemocněním ledvin stadia 3A, 3B a 4 + 5 bylo anemických 8,1 %, 14,3 %, resp. 21,4 %.

Hypertenze byla významně častější u pacientů s chronickým onemocněním ledvin stadia 3A, 3B a 4 + 5 (71,4 %, 86,6 %, resp. 87,8 %) než u osob s kalkulovanou glomerulární filtrací $> 1,0 \text{ ml/s/1,73 m}^2$ (47,1 %). Počet podávaných antihypertenziv rostl se stadiem onemocnění ledvin (z 1,66 na 1,8 mezi stadiem 3A a 4 + 5). Inhibitory ACE nebo blokátory receptorů AT_1 pro angiotensin II bylo léčeno jen 33,2 % pacientů a zastoupení pacientů léčených inhibitory ACE se stadiem onemocnění klesalo (ze 43 % ve stadiu 3A na 32,5 % ve stadiu 4 + 5). Kontrola krevního tlaku nebyla příliš dobrá ani u osob s kalkulovanou glomerulární filtrací $> 1,0 \text{ ml/s/1,73 m}^2$. U osob s chronickým onemocněním ledvin stadia 3–5 byla kontrola krevního tlaku dokonce o něco lepší, zřejmě v důsledku akcentované antihypertenzní léčby (u osob s kalkulovanou $GF > 1,0 \text{ ml/s/1,73 m}^2$ mělo např. krevní tlak $< 150/90 \text{ mm Hg}$ 50,3 % pacientů, resp. 140/85 mm Hg 17,8 % pacientů, zatímco u stadia 4 + 5 to bylo 53,1 %, resp. 30,8 % pacientů).

Pacienti s kalkulovanou $GF < 1,0 \text{ ml/s/1,73 m}^2$ měli 1,31krát vyšší riziko diabetu (po adjustaci na věk a pohlaví) než pacienti s kalkulovanou $GF > 1,0 \text{ ml/s/1,73 m}^2$. Pacienti s nižší GF měli srovnatelnou kontrolu diabetu, ale jen pětina z nich měla krevní tlak $< 130/80 \text{ mm Hg}$ a jen 44 % bylo léčeno inhibitory ACE nebo antagonisty angiotensinu. Zastoupení pacientů s hypercholesterolemií bylo u pacientů s kalkulovanou $GF < 1,0 \text{ ml/s/1,73 m}^2$ stejné jako u pacientů s normální renální funkcí.

Z celé studované kohorty pacientů trpělo 19,9 % kardiovaskulárním onemocněním. Prevalence kardiovaskulárního onemocnění rostla s klesající renální funkcí, ve skupině pacientů s kalkulovanou $GF < 0,50 \text{ ml/s/1,73 m}^2$ mělo kardiovaskulární onemocnění již 50,7 % nemocných. Relativní riziko kardiovaskulárního onemocnění bylo u pacientů s kalkulovanou $GF < 1,0 \text{ ml/s/1,73 m}^2$ (po adjustaci na věk a pohlaví) 1,69.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Autoři provedli na základě elektronických záznamů praktických lékařů analýzu výskytu pacientů s chronickým onemocněním ledvin stadia

3–5, jejich komorbidit a léčby. Zjištěná prevalence tohoto onemocnění je zřejmě podhodnocená, neboť nezahrnuje osoby ve stadiu 3–5, kteří praktické lékaře ve sledovaném období nenavštívili. Sérová koncentrace kreatininu byla zaznamenána v daném období jen u 31,5 % sledovaných pacientů, velmi pravděpodobně spíše u těch s vyšším rizikem chronického onemocnění ledvin, což může naopak vést k nadhodnocení prevalence onemocnění stadia 3–5.

Srovnání s jinými recentními studiemi (s odlišnou metodikou) zabývajícími se prevalencí chronické renální insuficience (v našem případě stadiu 3–5) ukazuje, že se prevalence pohybuje mezi 4,7 % (studie NHANES, Coresh et al., 2003) až 11,2 % (AusDiab Study, Chadban et al., 2003). Velmi podobná prevalence chronického onemocnění ledvin stadia 3–5 jako v této studii v Anglii (8,5 %) byla zjištěna i v severním Irsku (8,0 %) a v Mexiku (8,5 %), o něco nižší byla prevalence v Nizozemí (5,84 %, studie PREVEND, Verhave et al., 2005).

Prevalence chronického onemocnění ledvin je založena na měření sérového kreatininu a standardizace stanovení vedla v této studii ke zvýšení výskytu onemocnění ledvin 1,6krát ve studiu 4, resp. 1,75krát ve stadiu 3 (viz výše). Další limitací může být výpočet glomerulární filtrace dle vzorce ze studie MDRD, který není dobře validován pro neevropskou populaci, v komentované studii šlo však prakticky výhradně o bělošské pacienty.

Data zjištěná v komentované studii potvrzují některé známé skutečnosti: exponenciální růst výskytu chronického onemocnění ledvin s věkem, vysoké zastoupení hypertenze u pacientů ve stadiu 4–5, nedostatečnou kontrolu krevního tlaku u většiny pacientů se sníženou renální funkcí a léčbu jen méně než poloviny pacientů s renální insuficiencí inhibitory ACE nebo antagonisty angiotensinu.

Zhruba polovina pacientů s chronickým onemocněním ledvin ve stadiu 3 a zhruba tři čtvrtiny pacientů ve stadiu 4–5 jsou starší než 70 let. Je nutno zdůraznit, že informace o vztahu mezi úrovní renální funkce a kardiovaskulárním rizikem a o vlivu kontroly TK a léčby inhibitory ACE a antagonisty angiotensinu na renální a kardiovaskulární prognózu jsou pro tuto věkovou skupinu nedostatečné a je velmi potřebné je vzhledem k závažnosti problému co nejdříve doplnit.

Informací o prevalenci chronické renální insuficience v poslední době přibývá a je zřejmé, že je potřeba získat představu o prevalenci tohoto onemocnění i v České republice. Celopopulační screening chronického onemocnění ledvin ale není efektivní a screeningová opatření by se měla zaměřit zejména na pacienty s vysokým renálním rizikem (hypertoniky, diabetiky, pacienty s kardiovaskulárním onemocněním – KEEP, 2005).

Velká část pacientů s chronickou renální insuficiencí není sledována nefrologií. V nedávno publikované britské studii (John et al., 2004) bylo jen 15 % pacientů se sérovou koncentrací kreatininu opakovaně vyšší než $180 \mu\text{mol/l}$ u mužů a $135 \mu\text{mol/l}$ u žen identifikovaných v laboratorní databázi sledováno nefrologií. Počet pacientů s chronickou renální insuficiencí je v běžné populaci tak vysoký, že překračuje kapacitu nefrologických ambulancí. Hlavním cílem nefrologické péče by tedy zřejmě mělo být soustředit se na pacienty s progredující renální insuficiencí, renálními komplikacemi (anémie, kostní choroba) a potřebou přípravy na náhradu funkce ledvin. Nefrologové by měli sledovat všechny pacienty s chronickým onemocněním ledvin stadia 4 (Vassalotti et al., 2007). Pacienti s onemocněním ledvin stadia 3 a stabilní renální funkcí by měli být vzhledem ke svému zvýšenému kardiovaskulárnímu riziku včas identifikováni a léčeni praktickými lékaři a internisty. Konzultace nefrologů, event. předání do péče nefrologů je nezbytné zejména k určení primární diagnózy renálního onemocnění a dále u všech pacientů s progredující renální insuficiencí.

Literatura

- Coresh J, Astor BC, Greene T, et al. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2003;41:1–12.
- Chadban SJ, Braganti EM, Kerr PG, et al. Prevalence of kidney damage in Australian adults: The Aus Diab study. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:S131–S138.
- John R, Webb M, Young A, et al. Unreferred chronic kidney disease: a longitudinal study. *Am J Kidney Dis* 2004;43:825–835.
- K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease. Evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39(Suppl 1):S17–S31.
- KEEP: Kidney Early Evaluation Programme. Annual Data Report. *Am J Kidney Dis* 2005;45(Suppl 2):S1–S135.
- Vassalotti JA, Stevens LA, Levey AS. Testing for chronic kidney disease: a position statement from the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 2007;50:169–180.
- Verhave JC, Hillege HL, Burgerhof JG, PREVEND Study Group, et al. The association between atherosclerotic risk factors and renal function in the general population. *Kidney Int* 2005;67:1967–1973.

Těhotenství u nemocných s chronickou renální insuficiencí – vliv na renální funkce matky a prognóza plodu

Imbasciati E, Gregorini G, Cabiddu G, et al. Pregnancy in CKD stages 3 to 5: fetal and maternal outcomes. *Am J Kidney Dis* 2007;49:753–762.

Informace o vlivu onemocnění ledvin na prognózu těhotenství a vývoj renální funkce u matky jsou nedostatečné. Obvykle se soudí, že u pacientek s normální nebo jen mírně sníženou renální funkcí nemá onemocnění ledvin (snad s výjimkou FSGS a IgA nefropatie) nepříznivý vliv na prognózu plodu a renální prognózu matky, u podstatné části (23–43 %) pacientek se středně těžkou až těžkou chronickou renální insuficiencí ale dochází dle literárních údajů v souvislosti s graviditou k rychlému vývoji terminálního selhání ledvin (Jones et al., 1996).

Cílem komentované multicentrické studie bylo zjistit, zda má těhotenství nepříznivý vliv na vývoj renální funkce u žen se vstupní glomerulární filtrací (GF) $< 1,0 \text{ ml/s/1,73 m}^2$ a identifikovat prognostické faktory, které by mohly pomoci v odhadu renálního rizika zvažovaného těhotenství.

Do studie byly zařazeny pacientky s preexistujícím renálním onemocněním a sérovou koncentrací kreatininu před otěhotněním vyšší než $124 \mu\text{mol/l}$ (nebo GF $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), těhotenstvím trvajícím alespoň 20 týdnů a dobou sledování alespoň jeden rok (v průměru 39 měsíců) nebo do zahájení dialyzační léčby. GF byla kalkulována na základě rovnice MDRD se čtyřmi proměnnými (kreatinin, věk, pohlaví, etnikum). Rychlost progresse renální insuficience byla změřena (v ml/min/měsíc) jak před zahájením, tak po skončení gravidity. Pacientky byly rozděleny do čtyř skupin podle kalkulované GF ($< 40 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, $> 40 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) a proteinurie ($< 1 \text{ g/24 h}$, $> 1 \text{ g/24 h}$). Hypertenze byla definována jako krevní tlak $> 140/90 \text{ mm Hg}$ při třech opakovaných měřeních a zhoršení hypertenze bylo definováno jako vzestup diastolického krevního tlaku alespoň o 20 mm Hg nebo zahájení antihypertenzní léčby u dříve normotenzní pacientky. Zhoršení proteinurie bylo definováno jako zdvojnásobení proteinurie u pacientek se vstupní proteinurií $< 1 \text{ g/24 h}$ nebo jako vzestup proteinurie $> 3 \text{ g/24 h}$ u pacientek se vstupní proteinurií $> 1 \text{ g/24 h}$. Hlavním sledovaným parametrem byla změna rychlosti poklesu GF, dalšími sledovanými parametry byly čas do dosažení poloviční hodnoty vstupní GF, předčasný porod (před 37. týdnem gravidity), intrauterinní úmrtí plodu, úmrtí novorozence do 28. dne života a perinatální úmrtí (součet obou předchozích).

Do studie bylo postupně zařazeno 58 pacientek, hodnoceno ale nakonec mohlo být pouze 49 pacientek z 16 center průměrného věku $28,6 \pm 5,5$ let. Z nich 51 % bylo již před zahájením těhotenství hypertenzních a u 41 % z nich bylo příčinou snížené renální funkce onemocnění glomerulů. Pacientky s diabetem a jinými systémovými onemocněními nebyly do studie zařazeny. Střední hodnota kreatininu byla $150 \mu\text{mol/l}$ (rozmezí $106\text{--}530 \mu\text{mol/l}$), střední kalkulovaná glomerulární filtrace byla $0,65 \text{ ml/s/1,73 m}^2$ (rozmezí $0,22 \text{ ml/s/1,73 m}^2$ až $0,90 \text{ ml/s/1,73 m}^2$) a střední proteinurie byla $0,99 \text{ g/24 h}$ (rozmezí $0\text{--}4 \text{ g/24 h}$).

Průměrná kalkulovaná GF před otěhotněním a po porodu byla $0,58 \pm 0,20$ a $0,5 \pm 0,23 \text{ ml/s}$. Změna rychlosti poklesu GF (z $0,5 \pm 0,3 \text{ ml/min/měsíc}$ na $0,55 \pm 0,8 \text{ ml/min/měsíc}$) nebyla významná. Rychlost poklesu GF po porodu nebyla ovlivněna ani úrovní GF před otěhotněním, ani přítomností či nepřítomností hypertenze, ani léčbou inhibitory ACE či antagonisty angiotensinu před otěhotněním. U pacientek s proteinurií před otěhotněním $< 1 \text{ g/24 h}$ byla tendence k pomalejšímu poklesu GF než před otěhotněním, naopak u pacientek s proteinurií $> 1 \text{ g/24 h}$ byl pokles GF po porodu významně rychlejší než před otěhotněním. Proteinurie před otěhotněním $> 1 \text{ g/24 h}$ byla jediným nezávislým prediktorem rychlejšího poklesu GF po porodu.

Ke statisticky významnému zrychlení progresse chronické renální insuficience došlo po porodu pouze u pacientek s GF $< 40 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ a proteinurií $> 1 \text{ g/24 h}$ (z $0,55 \pm 0,38$ na $1,17 \pm 1,23 \text{ ml/min/měsíc}$, tj. o $0,62 \text{ ml/min/měsíc}$). U 12 žen došlo po porodu k zdvojnásobení rychlosti ztráty glomerulární filtrace (u sedmi žen s nízkou GF a proteinurií $> 1 \text{ g/24 h}$, u jedné ženy s nízkou GF a nízkou proteinurií, u jedné ženy s vysokou proteinurií a vysokou GF a u dvou žen s vysokou GF a nízkou proteinurií).

V průběhu těhotenství byla u pacientek s nízkou proteinurií a vysokou GF pozorována (stejně jako u zdravých žen) tendence k poklesu sérového kreatininu, u pacientek s vyšší proteinurií a nízkou GF byl tento jev méně výrazný. Sérová koncentrace kreatininu stoupla po porodu ve srovnání s hodnotou před otěhotněním v celém souboru statisticky významně ze 185 na $229 \mu\text{mol/l}$, při analýze podskupin byl tento vzestup významný pouze u pacientek s vysokou proteinurií a nízkou GF (z 229 na $327 \mu\text{mol/l}$).

Během 37 měsíců poporodního sledování byla u 15 pacientek zahájena dialyzační terapie a u dalších pěti pacientek došlo k poklesu GF na polovinu vstupní hodnoty. S kratším renálním „dožitím“ byla spojena pouze kombinace vysoké proteinurie a nízké glomerulární filtrace.

Ke zhoršení preexistující hypertenze nebo vzniku nové hypertenze došlo v průběhu těhotenství u devíti pacientek, ke zhoršení proteinurie u 11 pacientek a u devíti pacientek došlo ke zhoršení hypertenze i proteinurie. Ze 49 těhotenství skončilo jedno těhotenství smrtí plodu in utero a 48 těhotenství skončilo porodem živého dítěte. Jedno dítě porozené v 32. týdnu s porodní hmotností $2,2 \text{ kg}$ zemřelo osm dní po porodu na syndrom dechové tísně (perinatální mortalita byla tedy 4 %). Děti s porodní hmotností $< 2,5 \text{ kg}$ se narodily 5,2krát častěji u pacientek s glomerulární filtrací $< 40 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ a proteinurií $> 1 \text{ g/24 h}$.

U žádné z 13 žen, které před těhotenstvím užívaly inhibitory ACE nebo antagonisty angiotensinu (ve všech případech byly tyto léky vysazeny před otěhotněním), nebyly zaznamenány malformace plodu ani poruchy tvorby amniotické tekutiny.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Komentovaná studie představuje největší publikovanou sestavu zabývající se vlivem těhotenství u žen s chronickým onemocněním ledvin stadia 3–5 na vývoj renální funkce matek. Při hodnocení celého souboru pacientek autoři dospěli k závěru, že těhotenství neurychluje progresi renální insuficience přes poporodní vzestup sérového kreatininu. V podskupině 15 nemocných s vysokou proteinurií a nízkou glomerulární filtrací byl ale významný poporodní vzestup sérového kreatininu provázen zdvojnásobením rychlosti poklesu renální funkce. U těchto pacientek byla zhoršena i prognóza plodu (zvýšené riziko plodů s porodní hmotností < 2,5 kg). Poměrně překvapivě neměly na renální prognózu matky ani prognózu plodu významný vliv další faktory, jako věk matky, renální diagnóza nebo hypertenze.

Negativní vliv nízké GF před otěhotněním na zhoršení renální funkce po porodu byl popsán již Jonesem a spol. (1996). V této studii však chybělo srovnání rychlosti progresu renální insuficience před otěhotněním a po porodu. Podobně byl již v minulosti popsán negativní vliv velké proteinurie před otěhotněním na renální prognózu matky (Hemmelder et al., 1995). V komentované studii měly špatnou fetální prognózu i špatnou renální prognózu se zrychlením poklesu GF po porodu pacientky s kombinací nízké GF a vysoké proteinurie. Pacientky v této skupině měly sice častěji v průběhu těhotenství zhoršení hypertenze a/nebo proteinurie (symptomy preeklampsie), ale rozdíl nebyl statisticky významný, dlouhodobé zhoršení renální funkce tedy nelze vysvětlit pouze nasedající preeklampií.

Autoři sami správně zdůrazňují omezení své studie: relativně malý soubor bělošských pacientek s relativně nízkou váhou (55 kg) neumožňuje odhadnout riziko chronického onemocnění ledvin stadia 3–5 u žen s nadváhou či žen jiných etnik, malý počet nemocných také neumožňuje spolehlivě zhodnotit vliv dalších rizikových faktorů, např. hypertenze nebo renální diagnózy. Ze studie také byly vyloučeny pacientky s diabetem, systémovým lupus erythematoses a dalšími systémovými onemocněními.

Perinatální mortalita dětí žen s chronickým onemocněním ledvin stadia 3–5 byla poměrně nízká (jen 4 %), přesto je však třikrát vyšší než v běžné italské populaci. Významné bylo zastoupení plodů s nízkou porodní hmotností. V některých případech byl předčasný porod indikován porodníkem vzhledem k růstové retardaci plodu či zhoršení hypertenze nebo renální funkce matky.

Závažnost komentované studie lze dokumentovat i tím, že *American Journal of Kidney Diseases* věnoval studii editorial (Lindheimer, 2007). Autoři komentáře zdůrazňují velkou vzácnost pokročilé chronické renální insuficience u těhotných (0,002–0,01 %, Modena et al., 2006), která způsobila, že nábor pacientů do komentované studie trval 23 let. Zatímco nízké fetální i renální riziko pacientek s jen lehkou sníženou renální funkcí je relativně dobře dokumentováno, největším přínosem komentované studie je průkaz nízkého fetálního i renálního rizika u pacientek s pokročilejší chronickou renální insuficiencí (40–60 ml/min/1,73 m²).

Závěry komentované studie jsou velmi důležité pro klinickou praxi. Pacientky se středně těžkou renální insuficiencí (stadium 3, GF 40–60 ml/min/1,73 m²) mají v případě otěhotnění relativně nízké riziko zhoršení renální funkce v poporodním období a také prognóza plodu je dobrá. Velké opatrnosti je ale třeba u žen s GF < 40 ml/min/1,73 m² a proteinurií > 1 g. Těhotenství těchto žen jsou spojena s velkým fetálním i renálním rizikem a tyto nemocné by měly být sledovány ve specializovaných centrech, ve kterých úzce spolupracuje gynekolog s porodníkem a kde je zajištěna špičková intenzivní péče o novorozence.

Literatura

Hemmelder MH, de Zeeuw D, Fidler V, et al. Proteinuria: a risk factor for pregnancy-related renal function decline in primary glomerular disease. *Am J Kidney Dis* 1995;26:187–192.

Jones D, Hayslett JP. Outcome of pregnancy in women with moderate or severe renal insufficiency. *N Engl J Med* 1996;335:2441–2553.

Lindheimer MD, Davison JM. Pregnancy and CKD: any progress? *Am J Kidney Dis* 2007;49:729–731.

Problematika obezity po transplantaci ledviny

Kent PS. Issues of obesity after kidney transplantation. *J Ren Nutr* 2007; 17:107–113.

Dle dat USRDS (United States Renal Data System) bylo v roce 2005 v USA 430 000 nemocných léčených pro nezvratné selhání funkce ledvin. Ve stejném roce bylo provedeno 15 000 transplantací ledviny. Rozvoj obezity představuje velmi častou metabolickou komplikaci s prevalencí 25–35 % v prvním roce po transplantaci. Vliv obezity na progresi renálního onemocnění je sledován v řadě studií s převážně pozitivními nálezy. Naproti tomu, studie u dialyzovaných nemocných ukázaly, že nemocní s BMI > 30 kg/m² měli lepší krátkodobé výsledky přežívání než pacienti s BMI < 25 kg/m². (Rozdíl je zřejmě v tom, že nemocní s nízkým BMI měli významný stupeň katabolismu, což bezprostředně ovlivnilo jejich energetický metabolismus, zatímco nepříznivý metabolický účinek obezity se projeví především kardiovaskulárními komplikacemi a rozvojem diabetu až v delším časovém horizontu.)

Obezita po transplantaci ledviny je vzhledem ke svému charakteru typu viscerální obezity považována za rizikový faktor. Nicméně závěry nejsou ve všech studiích stejné, vzhledem k různé metodice hodnocení vlivu obezity.

Jednoznačně se zvyšuje v posledních deseti letech prevalence obezity v populaci, ale také v kohortě transplantovaných pacientů. Friedman v demografické studii prokazuje 32% navýšení výskytu obezity definované dle body mass indexu v kategorii 25–29,9 kg/m² a dokonce 116% vzestup u nemocných s BMI ≥ 30.

Obezita je často spojena s vyšším výskytem hypertenze, diabetu 2. typu, srdečních komplikací, dyslipidémie. Data z US waiting listu dokládají, že 52 % nemocných s BMI ≥ 30 má kardiovaskulární obtíže. Některá pracoviště proto vylučují nemocné s vysokým stupněm obezity (BMI > 35) z transplantace.

K analýze dat u nemocných po transplantaci ledviny s obezitou byly užity databáze CINAHL (1982–2004), MEDLINE (1966–2004) a Healthstar (1975 až současnost). Pro srovnání dat různých studií byly k charakteristice obezity použita hodnota BMI. Hodnoty BMI 25–29,9 byly definovány jako nadváha, 30–39,9 jako obezita a BMI > 40 jako extrémní obezita.

Přírůstek hmotnosti po transplantaci je obecným rysem pro předtransplantačně obézní a neobézní pacienty. Účastní se zde více faktorů a velmi významnou roli hraje zvýšený příjem energie, vliv léčby kortikoidy, úprava parametrů vnitřního prostředí při obnově funkce ledviny, úbytek fyzické aktivity, genetické predispozice, věk, pohlaví, etnikum a sociálně-ekonomické zařazení.

Již přírůstek hmotnosti se zmnožením tukové tkáně dlouhodobě nepříznivě ovlivňuje vyšší krevního tlaku, sacharidový a lipidový metabolismus. Porucha sacharidového metabolismu a nově vzniklý potransplantační diabetes mellitus (NODAT) jsou relativně časté (3–20%). Nejčastější výskyt je již časně po transplantaci, obvykle první dva měsíce.

Otázka, zda obezita může ovlivnit časnou afunkci transplantované ledviny (DGF), není dosud jasně zodpovězena. DGF může souviset s obtížnější technikou chirurgického výkonu, horší hojitelnosti operační rány, event. již předtransplantačním diabetem. Z tohoto aspektu má však značný význam predikce dlouhodobě horší funkce při DGF. Vliv obezity na dlouhodobý rozvoj funkce transplantované ledviny také není jednoznačný. Z devíti analyzovaných studií byl pokles renální funkce související s obezitou prokázán ve čtyřech z nich. Pirch a spol. hodnotili imunologické příčiny ztráty štěpu pět let po transplantaci a zjistili 75% přežívání funkčních štěpů u obézních oproti 96% u neobézních ($p > 0,01$). Gill a spol. též prokazovali v souboru 851 spárovaných pacientů zhoršení přežívání funkčních ledvin pět let po transplantaci u obézních (42 %) oproti neobézním (66 %) ($p < 0,02$).

Hlavní riziko obezity po transplantaci však spočívá v ovlivnění mortality při rozvoji kardiovaskulárních komplikací.

Glanton a spol. na základě dat zUSRDS databáze vyvodili, že i obézní nemocní v čekací listině profitují z transplantace ve srovnání s pokračující dialýzou. Jednoleté přežívání u obézních činilo 82 %, dvouleté 68 %. V další studii stejní autoři srovnávali výsledky mortality kohorty 7 443 obézních a 23 219 neobézních nemocných. Incidence mortality v kohortě obézních činila 3,3 případy/100 pacientů/rok a 6,3 případů/100 pacientů/rok při dialýze (nemocní byli v čekací listině). Přínos transplantace ve srovnání s dialýzou nebyl průkazný u pacientů s BMI > 41.

Vzhledem k multifaktoriální etiologii rozvoje aterosklerotických změn u nemocných po transplantaci ledviny, není také přímá jednoduchá korelace mezi obezitou a kardiovaskulárními komplikacemi především do pěti let po transplantaci.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Autorka přehledového článku sledovala obezitu po transplantaci. Tato otázka je však v nefrologii mnohem širší a u nemocných po transplantaci představuje modelovou souboru více faktorů. V posledních desetiletích se obezita stala medicínským problémem. Z dat US registru z roku 2005 vyplývá, že 31 % dospělých má BMI ≥ 30 . Podobná data jsou i z evropských zemí. Zvláště závažný je pak výskyt obezity související s diabetem 2. typu a rozvojem metabolického syndromu (MS). Ten byl definován centrální obezitou (obvod pasu > 102 cm u mužů, > 88 cm u žen), hypertriglyceridemií, nízkou koncentrací HDL cholesterolu, hyperglykemií na lačno s inzulinorezistencí a hypertenzí. K diagnóze MS pak stačí přítomnost tří příznaků.

V současné době byla tato kritéria dále upravena Mezinárodní diabetologickou federací s ohledem na etnikum: pro Evropany jsou hodnoty obvodu pasu > 94 cm u mužů a > 80 u žen. Velmi významné jsou však přidružené poruchy, především hyperurikémie, zvýšená hodnota inhibitoru plasminového aktivátoru 1, fibrinogenu, zvýšené hodnoty protizánětlivých cytokinů, zvýšená aktivita sympatického nervového systému a systému RAAS. Je zvýšena resorpce Na v proximálním tubulu, což významně ovlivňuje hypertenzi.

Také proteinurie či mikroalbuminurie patří k typickým rysům syndromu, často v souvislosti s endoteliální dysfunkcí. Tuková tkáň má významnou endokrinní aktivitu. Tukové buňky produkují TNF α , IL-6, MCP-1, CRP, PAI-1, resistin, volné mastné kyseliny a angiotensinogen, které zvyšují inzulinovou rezistenci. Z tohoto aspektu má opačný účinek adiponektin, často snížený u obézních. Snížení adiponektinu v tukové tkáni vede k potlačení aktivity PPAR γ . U osob s onemocněním ledvin může být obezita spojena přímo s rozvojem glomerulopatie (nejčastěji FSG) a akcentací proteinurie. Vedle výše uváděných faktorů ovlivňujících dysfunkci endotelu a hypertenzi hraje

klíčovou roli i dlouhotrvající intraglomerulární hypertenze s hyperfiltrací vedoucí ke zvýšení průtoku plazmy ledvinami, arteficiálnímu navýšení glomerulární filtrace a ke zvýšení filtrační frakce. Samotný mechanismus hyperfiltrace může být vyvolán následujícími příčinami:

- 1) zvýšením příjmu proteinů a soli vedoucího k vazodilataci,*
 - 2) aktivací tubulo-glomerulárního feedbacku vedoucího ke zvýšené resorpci Na v proximálním tubulu,*
 - 3) hyperinzulinémií vedoucí k přímé vazodilataci vas efferens a současně vlivem angiotensinu II a katecholaminů na vazokonstrikci vas efferens.*
- Z tohoto aspektu je závažné zjištění, že obezita představuje zvláště riziko u nemocných se sníženým počtem nefronů (solitární ledvina či nízká porodní váha s nižším počtem nefronů).*

Tento náález je velmi významný též po transplantaci ledviny, kdy je, jak bylo uvedeno v článku, výskyt viscerální obezity velmi častý. Vedle výše uvedených faktů je nutno zmínit i vliv dlouhodobé immunosupresivní léčby. Zde mají hlavní nepříznivý vliv kortikoidy (inzulinová rezistence), a to i v relativně malých dávkách. Uplatňují se však i inhibitory kalcineurinů a přes původní studie, preferující spíše tacrolimus před cyklosporinem s ohledem na jeho větší vliv na metabolismus lipidů, recentní studie DIRECT (jak uvedeno v Postgraduální nefrologii č. 3/2007) prokazuje, že nemocní léčení tacrolimem mají v prvních šesti měsících po transplantaci vyšší výskyt nově vzniklého diabetu či vyšší glykémii na lačno (snížení sekrece inzulinu).

Literatura

- Danovitch GM, Harihara S, Pirsch J, et al. Management of the waiting list for cadaveric kidney transplants: report of a survey and recommendations by the clinical practice guidelines committee of American Society of Transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:528–535.
- Friedman AN, Maskulin DC, Rosenberg IH, et al. Demographics and trends in overweight and obesity in patients at time of kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 2003;41:480–487.
- Glanton CW, Kao T, Cruess D, et al. Impact of renal transplantation on survival in end-stage renal disease patients with elevated body mass index. *Kidney Int* 2003; 63:647–653.
- Hricik DE. Weight gain after kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 2001;38: 409–410.
- Pirsch JD, Armbrust MJ, Knecht SJ, et al. Obesity as a risk factor following renal transplantation. *Transplantation* 1995;59:631–647.

Sójový protein v dietě zlepšuje endoteliální dysfunkci u nemocných po transplantaci ledviny

Cupisti A, Ghiadoni L, D'Alessandro C, et al. Soy protein diet improves endothelial dysfunction in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transpl* 2007; 22:229–234.

Řada studií prokazuje zvýšené riziko kardiovaskulární morbidity a mortality při rozvoji endoteliální dysfunkce. Léčebné postupy vedoucí k úpravě či zlepšení endoteliálně dependentní vazodilatace potenciálně představují významný faktor ke snížení výskytu či dokonce prevenci kardiovaskulárních onemocnění.

Z tohoto aspektu dosud nebyl sledován vliv sójového proteinu v dietě. Sójový protein je u pacientů s onemocněním ledvin užíván převážně jako součást nízkoproteinových diet při konzervativním léčení chronických renálních onemocnění (stadium 2–4 dle K/DOQI guidelines). Sójový protein je významný nejen z hlediska příjmu vysoce biologicky kvalitní rostlinné bílkoviny, ale také svým obsahem fytoestrogenů (isoflavonu) s určitou estrogení a antioxidační aktivitou. Antioxidační aktivita by mohla vysvětlit možný efekt sójového proteinu na endoteliální funkci u primátů a v humánních studiích.

Uvedená studie sledovala účinek dietní substituce 25 g živočišného proteinu stejným množstvím sójového proteinu, a to při měření endoteliálně dependentní vazodilatace v brachiální arterii. Sledována byla skupina 20 nemocných po transplantaci ledviny se stabilní funkcí. Průměrný věk činil 55 ± 11 roků, 12 mužů, 8 žen (z toho 6 postmenopauzálních). Základní diagnózy byly chronická glomerulonefritida (7), hypertenzní nefropatie (4), polycystické ledviny (2), intersticiální nefritida (2) a pět nemocných nemělo základní diagnózu stanovenou. Vylučovací kritéria byla: kouření, obezita, diabetes mellitus, nefrotický syndrom, koncentrace kreatininu v séru ≥ 2 mg/dl a předchozí kardiovaskulární příhoda. Žádný z nemocných nedostával hypolipidemika. Imunosupresivní léčba sestávala z prednisonu, cyklosporinu A, mykofenolátu mofetilu či azathioprinu u 10 nemocných. Prednison s cyklosporinem mělo pět nemocných a zbylých pět bylo na monoterapii cyklosporinem. Šestnáct nemocných bylo léčeno antihypertenzivou (v průměru dvěma preparáty), z toho 12 blokátory kalciových kanálů, 10 inhibitory ACE či sartany, dva beta-blokátory, jeden alfa-blokátory, šest sympatikolytiky a tři furosemidem. Tato léčba nebyla během dietní periody měněna.

Dietní sestava byla připravena stejnou dietní sestrou. Nutriční protokol vycházel z tří denního dotazníku s následným zhodnocením přesného složení diety. Poté následovala pětiletá dietní intervenční perioda, při které bylo v individuální dietě 25 g živočišného proteinu nahrazeno 25 g sójového proteinu (komerčně užívaný sójový protein).

Endotelium-dependentní vazodilatace (flow mediated dilatation, FMD) byla měřena na brachiální arterii dominantní končetiny pomocí sonografie. Vyšetřeny byly i parametry lipidového metabolismu, oxidačního stresu, isoflavony, CRP, ADMA a L-arginin, a to před zahájením studie, za pět týdnů při podávání sójového proteinu a dále po dalších pěti týdnech při vynechání sójového proteinu.

Výsledkem studie bylo zjištění, že pětileté podávání sójového proteinu v dietě vedlo k významnému zvýšení FMD (z hodnot $3,2 \pm 18$ na $4,4 \pm 2$ %). Po vyřazení sójového proteinu byl následně zjištěn významný pokles hodnoty FMD, která se vrátila k hodnotám před zahájením studie. Zvýšení FMD signifikantně korelovalo k poměru L-arginin/ADMA, zatímco pokles FMD po vysazení sójového proteinu byl spojen s negativní korelací k ADMA. Bylo zaznamenáno i snížení LDL cholesterolu a lipidových peroxidů, které přetrvávalo i při vyšetření za pět týdnů po vysazení sójového proteinu.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Publikovaná studie demonstruje v prioritním nález, že substituce živočišného proteinu proteinem sójovým zlepšila parametry endoteliální dysfunkce měřené ultrazvukem na brachiální arterii. Vzhledem k tomu, že endoteliální dysfunkce je téměř pravidelným nálezem u nemocných po kadaverózní transplantaci ledviny, nabízí se možnost ovlivnění této poruchy úpravou diety sójovým proteinem, což by jinak řečeno, znamenalo, že sójový protein jako pravidelná součást diety nemocných po transplantaci povede ke snížení výskytu kardiovaskulárních komplikací.

Vzhledem k multifaktoriální etiologii rozvoje aterosklerotických změn na cévách u nemocných v dialyzačním transplantacním programu je jistě celá problematika mnohem složitější.

O mortalitě a morbiditě kardiovaskulárních onemocnění nepochybne po transplantaci rozhoduje stav cévní stěny před transplantací. Je známo, že řada faktorů ovlivňuje cévní stěnu již v predialýze. Proto

považují údaj o délce a taktice dialýzy za významný a ve studii neuvedený. Dále chybí i délka intervalu po transplantaci ledviny, což představuje významný faktor z hlediska vlivu imunosupresivní léčby, především cyklosporinu A. Nicméně i tak jsou výsledky studie zajímavé. Je známo, že příjem rostlinných proteinů ve stravě je spojen se snížením průtoku krve ledvinou, snížením glomerulární filtrace frakční exkrece albuminu. Sója má vysokou nutriční hodnotu a její protein patří mezi biologicky vysoce hodnotné. Sója obsahuje též mono- a polynenasycené mastné kyseliny, vlákninu a fytoestrogeny (isoflavony). Autoři soudí, že především obsah isoflavonů pak svým antioxidačním účinkem ovlivňuje endoteliální funkci. Vliv může mít i omezení příjmu živočišných proteinů, o nichž je známo, že ovlivňují vazodilataci a mohou vést až k hyperfiltraci. Sójová dieta ovlivnila také koncentrace LDL a celkového cholesterolu, koncentrace HDL cholesterolu se nezměnila.

Z isoflavonů hraje největší roli zřejmě genistein ovlivňující NO-dependenci mikrocirkulaci lidské paže. Podání 54 mg genisteinu/den po dobu šesti měsíců či jednoho roku zlepšilo parametry FMD u zdravých postmenopauzálních žen. V komentované studii byla dávka genisteinu analogická. Po podání sójového proteinu nebyly zjištěny žádné změny v hodnotách CRP, což znamená, že zlepšení endoteliální funkce nebylo ovlivněno jeho protizánětlivým účinkem.

Zlepšení FMD může ale být ovlivněno hladinou endogenního inhibitoru endoteliální NO syntázy asymetrickým dimethylargininem (ADMA). Hodnota ADMA je u nemocných po transplantaci přes rozvoj funkce transplantované ledviny zvýšena. Změny v FMD nekorelovaly přímo s ADMA, ale s hodnotou poměru L-arginin/ADMA. Tento účinek může být vztažen k příjmu sójového proteinu obsahujícího značné množství argininu (i když nebyl potvrzen ve studii zdravých postmenopauzálních žen).

Literatura

Food labeling: health claims; soy protein and coronary heart disease. Food and Drug Administration, HHS. Final rule. Fed Regist 1999;64:57700-57733.

Ghiadoni L, Taddei S, Virdis A, et al. Endothelial function and common carotid artery wall thickening in patients with essential hypertension. Hypertension 1998; 32:25-32.

Hausberg M, Kisters K, Kosch M, et al. Flow-mediated vasodilation and distensibility of the brachial artery in renal allograft recipients. Kidney Int 1995;55:1104-1110.

Kielstein JT, Zoccali C. Asymmetric dimethylarginine: a cardiovascular risk factor and a uremic toxin coming of age? Am J Kidney Dis 2005;46:186-202.

Kreijkamp-Kaspers S, Kok L, Bots ML, et al. Randomized controlled trial of the effects of soy protein containing isoflavones on vascular function in postmenopausal women. Am J Clin Nutr 2005;81:189-195.

Rekurence ANCA pozitivní vaskulitidy po transplantaci ledviny

Gera M, Griffin MD, Specks U, Leung N, Stegall MD, Fervenza FC. Recurrence of ANCA-associated vasculitis following renal transplantation in the modern era of immunosuppression. Kidney Int 2007;71:1296-1301.

Pauciimunitní glomerulonefritidy představují nejčastější příčinu rychle progredujících glomerulonefritid a většina z nich je asociovaná s pozitivitou ANCA protilátek a přítomností nekrotických srpků v renální biopsii. Nejčastějšími reprezentanty ANCA asociovaných vaskulitid (AAV) jsou Wegenerova granulomatóza (WG) a mikroskopická polyangiitida (MPA). Za standardní léčbu se v dnešní době stále považuje kombinace kortikosteroidů (KS) a cyklofosfamidů (CFA), která je schopna navodit remisi u více než 90 % nemocných. Tato léčba je ale doprovázena řadou nežádoucích účinků, které do značné míry závisí na senzitivitě daného jedince a na celkové kumulativní dávce podaného CFA.

I přes včasnou terapii může až 20 % AAV progredovat do terminálního renálního selhání s nutností zahájit dialyzační léčbu. I této skupině nemocných můžeme při selhání ledvin nabídnout možnost transplantace ledviny (TxL) za předpokladu, že základní onemocnění je v remisi. Doposud se tradovalo, že riziko relapsu AAV po transplantaci ledviny je u této skupiny nemocných vysoké (podle některých pozorování až u 50 % nemocných) a zřejmě závisí i na typu použité imunosupresivní léčby po TxL.

Autoři komentovaného článku se zaměřili na retrospektivní analýzu dat u nemocných s ANCA asociovanou vaskulitidou podstoupivších TxL v závislosti na použitém typu imunosuprese. Transplantaci ledviny podstoupilo celkem 35 nemocných (18 mužů) s AAV a terminálním selháním renální funkce. V 15 případech se jednalo o Wegenerovu granulomatózu, ve zbylých 20 o mikroskopickou polyangiitidu. Průměrný věk v době transplantace ledviny byl 44 ± 20 let a šest z nich mělo již jednu TxL v minulosti za sebou. Patnáct nemocných (43 %) mělo v době provádění TxL pozitivní protilátky ANCA. Zajímavý je jistě fakt, že v 88 % šlo o TxL od živých dárců a ve 37 % se TxL prováděla preemptivně (ještě před zahájením dialyzačního léčení). Poslední známky aktivity onemocnění byly v průměru detekovány šest měsíců (4–120) před transplantací. Imunosuprese podávaná bezprostředně před TxL zahrnovala ve 45 % monoterapii kortikosteroidy, ve 20 % kombinaci KS + mykofenolát mofetil, ve 3 % samotný mykofenolát či azathioprin a devět nemocných (26 %) nebylo léčeno vůbec.

Všichni nemocní dostali bezprostředně po transplantaci ledviny pulsy methylprednisolonu v sestupné dávce po dobu čtyř dnů a 28 z nich kromě standardní potransplantační terapie ještě indukci některou z protilátek: 22 nemocných (63 %) antithymocytární globulin, pět nemocných (14 %) anti-CD25 protilátku (basiliximab) a jeden nemocný anti-CD-52 protilátku (alemtuzumab). Standardní imunosupresivní léčba po TxL zahrnovala u všech nemocných prednison v dávce 60 mg/den s rychlou redukcí na 5–10 mg/den během tří měsíců. Kromě toho mělo 22 nemocných kombinaci tacrolimus + mykofenolát (63 %), sedm cyklosporin A + mykofenolát (20 %), po dvou nemocných (5 %) mělo kombinaci cyklosporin A + sirolimus či sirolimus + mykofenolát a u jednoho nemocného (3 %) byla použita kombinace tacrolimus + sirolimus či tacrolimus + azathioprin. Průměrná doba sledování byla 4,4 roku a důvodem ukončení sledování byla smrt či selhání funkce štěpu s nutností návratu do dialyzačního léčení. BK (polyomavirová) infekce byla zaznamenána u tří nemocných (6 %). Průměrná hodnota glomerulární filtrace byla v prvním roce sledování 57 ml/min ($0,95 \text{ ml/s}$) a rejekce byla zaznamenána u šesti nemocných (23 %) – u jednoho nemocného šlo o nedodržování léčebného režimu a v pěti případech šlo o chronickou transplantační nefropatii. Pětileté přežívání štěpů bylo 94 %.

Pokud jde o výskyt klinického relapsu základního onemocnění, byl zaznamenán celkem u tří nemocných (8,6 %) – u dvou s WG a u jednoho s MPA. Dva z relabujících nemocných měli pozitivní ANCA protilátky v době provádění transplantace. Všechny relapsy byly nerenální a šlo především o postižení plic. Relapsy byly doprovázeny vzestupem titru ANCA protilátek. Pokud jde o léčbu u těchto tří nemocných, byli dva (celkem z devíti, tj. 22 %) léčeni režimem s CyA a jeden (celkem z 24, tj. 4 %) léčen režimem s tacrolimem.

Během sledování zemřeli celkem čtyři nemocní mezi 2.–6. rokem sledování. Kromě ztráty štěpu z důvodu úmrtí došlo k selhání funkce štěpu ještě u dvou nemocných v 6. a 8. roce sledování. Jako příčina úmrtí byla ve dvou případech stanovena nádorové one-

mocnění, u jednoho nemocného došlo k intrakraniálnímu krvácení a u posledního nemocného šlo o náhlou smrt bez objasnění příčiny.

■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

ANCA asociované vaskulitidy (AAV) jsou relativně vzácná onemocnění, ale 20–30 % těchto nemocných progreduje do terminálního selhání ledvin. V závislosti na věku, komorbiditách, ale především na aktivitě základního onemocnění je jisté na místě řešení terminálního selhání ledvin transplantací. Autoři komentovaného článku zjišťovali, jak často se AAV vyskytuje jako příčina selhání ledvin v jejich registru transplantovaných. Zjistili, že z celkového počtu 2 452 transplantovaných (ve sledovaném období 10 let) byla AAV jako příčina selhání ledvin identifikována v 35 případech (1,4 %).

Celkové přežívání nemocných s AAV se v posledních deseti letech výrazně prodloužilo, stejně tak i v případě transplantací ledvin. Allen a spol. u svého souboru 22 transplantovaných s diagnózou AAV zaznamenali celkové jednoleté a pětileté přežívání 100 %, resp. 85 %, přežívání štěpů ve stejném období bylo 86 %, resp. 69 % (Allen et al, 1998).

Překvapivým se v komentované práci jeví velmi malý výskyt relapsů (jen v 8,6 %) a všechny tři byly nerenální. Nachman a spol. ve své práci mapující výskyt relapsů AAV po TxL u skupiny 101 švédských nemocných a 26 nemocných z Kalifornie zaznamenali relaps u 22 pacientů (17,3 %), přičemž renální relaps byl zaznamenán u 12 z nich (55 %) (Nachman et al, 1999). Čtyři z těchto 12 nemocných pak měli výrazně zhoršenou renální funkci či došlo k selhání funkce štěpu. Cyklosporinem A bylo léčeno 17 (celkem z 85) nemocných s relapsem, tj. 20 %. Vysvětlením pro malý počet relapsů v komentované práci by mohla být mnohem účinnější imunosupresivní terapie po TxL spolu s monoklonálními protilátkami v tomto souboru nemocných. Na druhou stranu podobné výsledky jako autoři komentované práce co do celkového přežívání i počtu relapsů zaznamenali i Schmitt a spol. (Schmitt et al, 2007).

V tomto centru bylo mezi lety 1985–2000 transplantováno celkem 378 nemocných s diagnózou Wegenerova granulomatóza, ke zpracování ale byla kompletní data jen od 132 z nich. Desetileté přežívání nemocných bylo 80 % (což bylo lepší než např. ve skupině transplantovaných s diagnózou polycystické choroby ledvin). Desetileté přežívání štěpu bylo ve skupině s WG 65,4 % (pro srovnání u nemocných s IgA nefropatií to bylo 63,3 % a u polycystózy 72,4 %). Relaps po TxL ledviny byl zaznamenán jen u 9,5 % nemocných (zatímco 33 % z nich mělo alespoň jeden relaps před TxL). Častěji než v komentované práci ale zaznamenali zhoršení funkce ledviny v době relapsu (u 40 % pacientů) a nemocní s renálním relapsem měli také horší přežívání štěpu. Vznik relapsu byl častěji zaznamenán u těch nemocných, kteří měli relaps již před TxL ($p < 0,001$), ale nebyl závislý na titru ANCA protilátek v době provádění transplantace. Nemocní, kteří byli po TxL ledviny léčeni mykofenolátem, měli větší pravděpodobnost relapsu než ti, kteří dostávali azathioprin ($p < 0,05$). Obecně lze mezi faktory, které predikují relaps, počítat vyšší věk, pozitivitu c-ANCA a granulomatózní typ postižení (v porovnání s vaskulitickým). Naopak nemocní s těžší renální insuficiencí v době stanovení diagnózy mají menší pravděpodobnost relapsu (Deseilligny et al, 2007).

Ačkoli se dlouhodobě tradovalo, že jedno z nejlepších přežívání štěpů po transplantaci ledvin mají nemocní s lupusovou nefritidou, ukazuje se, že i nemocní s Wegenerovou granulomatózou jsou na tom velmi dobře, ne-li lépe. Koenig a spol. ve svém přehledu ukazují, že v jejich souboru sledovaném v průběhu deseti let došlo k selhání funkce štěpu ve skupině s WG jen u 15 % nemocných, zatímco ve skupině se SLE

to bylo v plných 29 % ($p < 0,0001$) (Koenig et al, 2007). Relaps základního onemocnění jako příčina selhání funkce štěpu byl ale u obou skupin podobně častý (4,3 % u WG a 4,8 % u SLE).

Závěrem lze tedy konstatovat, že bychom se neměli bát indikovat naše nemocné s ANCA asociovanou vaskulitidou k transplantaci ledvin, jelikož data ukazují, že jejich celkové přežívání i přežívání štěpů, je velmi dobré, resp. srovnatelné s jinými nefropatiemi.

Literatura

- Allen A, Pusey C, Gaskin G. Outcome of renal replacement therapy in antineutrophil cytoplasmic antipody-associated systemic vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9:1258–1263.
- Nachman PH, Segelmark M, Westman K, et al. ANCA-associated small vessel vasculitis after transplantation: a pooled analysis. *Kidney Int* 1999; 56:1544–1550.
- Schmitt WH, Opelz G, van der Woude FJ. Clinical course of Wegener granulomatosis (WG) following renal transplantation: new data from the collaborative transplant study. *Rheumatology* 2007;25(Suppl 44):S116.
- Deseilligny CP, Pouchot J, Pagnoux C, et al. Predictors of relapse in Wegener's granulomatosis. *Rheumatology* 2007;25(Suppl 44):S115.
- Koenig CL, Langford CA, Kirchner HL, Hoffman GS. Renal graft survival in Wegener's granulomatosis (WG): comparison to systemic lupus erythematosus (SLE) from a national database. *Rheumatology* 2007;25(Suppl 44):S107.

Změnila dlouho očekávaná léčba eprodisatem sodným prognózu nemocných se sekundární amyloidózou?

Dember LM, Hawkins PN, Hazenberg BPC, Gorevic PD, Merlini G, Butrimiene I, Litzene A, Lesnyak O, Puechal X, Lachmann HJ, Obici L, Balshaw R, Garceau D, Hauck W, Skinner M for the Eprodisate for AA Amyloidosis Trial Group. Eprodisate for the treatment of renal disease in AA amyloidosis. *N Engl J Med* 2007;356:2349–2360.

Amyloidóza je onemocněním charakterizované depozicí amyloidových hmot v extracelulárním prostoru poškozených tkání, které mohou vést k selhání funkce daného orgánu. V případě AA amyloidózy (také nazývané sekundární či reaktivní) je prekursorem pro tvorbu amyloidových depozit SAA (sérový amyloid A), což je reaktant akutní fáze syntetizovaný v játrech. Ledvinné postižení bývá jedním z nejčastějších při AA amyloidóze a projevuje se nefrotickým syndromem a progredující renální insuficiencí. Postižení dalších orgánů (především gastrointestinálního traktu) bývá méně časté.

Kauzální léčba AA amyloidózy dosud neexistovala, základní léčebnou strategií bylo léčit vyvolávající onemocnění. AA amyloidóza se totiž vyskytuje jako komplikace chronických zánětlivých onemocnění (nejčastěji revmatických chorob, nespecifických střevních zánětů, chronických infekcí). Často se ale touto léčbou nedosahuje uspokojivého snížení produkce SAA a amyloidóza progreduje.

Komentovaná práce přináší výsledky multicentrické, randomizované, dvojité slepé a placebem kontrolované studie, ve které byli nemocní s předilekčně renálním postižením v rámci AA amyloidózy léčeni eprodisatem sodným. Eprodisat sodný (Kiacta, Neurochem) patří mezi glykosaminoglykan-mimetika. Tato látka brání vazbě SAA na glykosaminoglykany (především heparan-sulfát) prostřednictvím blokády jejich vazebných míst, a tím znemožňuje agregaci amyloidových fibril. Z tohoto pohledu je možné eprodisat vnímat jako kauzální lék AA amyloidózy.

Do studie bylo zařazeno celkem 183 nemocných z 27 center ve 13 státech. Diagnóza AA amyloidózy musela být potvrzena renální biopsií a nemocní museli mít 24hodinovou proteinurii > 1 g či sníženou glomerulární filtraci (GF) < 1 ml/s, oboje potvrzené opakovaným měřením. Vyřazujícím kritériem byla GF $< 0,33$ ml/s či

s-kreatinin > 265 μ mol/l, diabetes mellitus a více než pětinasobné zvýšení jaterních testů nad normu. Po randomizaci zohledňující velikost proteinurie byli nemocní léčeni buď placebem či eprodisatem sodným v dávce závislé na úrovni renální funkce (nemocní s GF $< 0,5$ ml/s dostávali 800 mg, pacienti s GF 0,5–1,3 ml/s dávku 1 600 mg a nemocní s GF $> 1,33$ ml/s 2 400 mg eprodisatu; podával se dvou denních dávkách ve formě tablet). Imunosupresivní a chorobu modifikující léčba nesměla být měněna během studie a tři měsíce před jejím zahájením. Studie probíhala dva roky. Bezpečnostní kontroly byly prováděny po čtyřech měsících. Při vstupu a ve 12. a 24. týdnu studie byla provedena biopsie abdominálního tuku, která semikvantitativně vyhodnocovala množství amyloidových depozit.

Primárním sledovaným parametrem studie byla progres renální insuficience a úmrtí v souvislosti s amyloidózou. Ze 183 randomizovaných nemocných ukončilo studii 124 pacientů (63 ve skupině s eprodisatem, 61 v placebové), asi polovina zbylých nemocných buď progredovala do terminálního selhání ledvin, nebo zemřela. Ve skupině léčené eprodisatem bylo více nemocných s těžšími formami vyvolávajících onemocnění či přídatnou chronickou infekcí. V této skupině měli nemocní i nižší sérové koncentrace kreatininu (97 vs. 115 μ mol/l; $p = 0,05$) a nižší střední diastolický TK (78 vs. 82 mm Hg; $p = 0,01$) v porovnání s placebovou skupinou.

Ke zhoršení renální funkce došlo u 27 % nemocných ve skupině léčené eprodisatem a u 40 % nemocných v placebové skupině ($p = 0,06$). Léčba eprodisatem byla spojena se 42% redukcí rizika progres renální insuficience či úmrtí na amyloidózu (RR 0,58; IS 0,37–0,93, $p = 0,02$), pokud se přihlíželo k oběma složkám sledovaného parametru současně. Pokud se vyhodnocovaly separovaně, pak snížení rizika bylo zaznamenáno především u progres renální insuficience, riziko úmrtí bylo ve skupině léčené eprodisatem a ve skupině placebové stejné. Z hlediska sekundárních cílů vedla léčba eprodisatem ke zpomalení poklesu GF v porovnání s placebovou skupinou ($-10,9 \pm 5,1$ vs. $-15,6 \pm 4,0$ ml/s; $p = 0,02$). Léčba bohužel nevedla ke zlepšení dalších parametrů, jako proteinurie či frekvence průjmů. Stejně tak nedošlo k významnému ústupu amyloidových depozit z histologických vzorků abdominálního tuku.

Léčba eprodisatem byla vcelku dobře tolerována a nebyl zaznamenán vyšší výskyt nežádoucích účinků během léčby v porovnání s placebovou skupinou. Pět nemocných v obou skupinách během studie zemřelo, důvody byly obdobné a v žádném případě nedošlo k úmrtí v souvislosti s podávanou terapií. Celkově byl ale výskyt nežádoucích účinků velmi vysoký v obou skupinách (98 % v eprodisatové a 93 % nemocných v placebové skupině mělo alespoň jednu hlášenou nežádoucí příhodu nezávažného rázu, těch závažných pak bylo 36 %, resp. 42 %). Mezi ty nejčastější patřily symptomy spojené s muskuloskeletárními projevy, průjem, infekce horních cest dýchacích, bolesti hlavy a nevolnost či zvracení.

Závěrem tedy lze konstatovat, že eprodisat zpomaloval progres renální insuficience, ale další sledované parametry ovlivnil jen nesignifikantně.

■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Výsledky této studie byly lékařskou veřejností zabývající se léčbou nemocných se sekundární amyloidózou velmi netrpělivě očekávány. Amyloidóza, i když to na první pohled nevypadá, je i v současné době smrtelné onemocnění s velmi nepříznivou prognózou. U AA amyloidózy je navíc nutné léčit především základní vyvolávající onemocnění

a ostatní léčebná opatření mají spíše podpůrný charakter. Proto se do léčby eprodisatem, která jako první lék zasahuje přímo do tvorby amyloidových depozit, vkládala velká naděje. A je třeba přiznat, že výsledky komentované studie jsou do značné míry zklamáním. Celkově se sice dosáhlo zpomalení progresu renální insuficience u 42 % nemocných (v placebové skupině klesala GF o 4,7 ml/min/rok rychleji než ve skupině léčené), přežívání ale v porovnání s placebovou skupinou významně prodlouženo nebylo. Jestli jsou tato data ovlivněna krátkodobostí studie či tím, že léčba byla podávána jen těm pacientům, u nichž již byla snížena GF, a tudíž tito pacienti trpěli pokročilejšími stadii onemocnění, není jasné. Na druhou stranu nebylo v eprodisatové skupině zaznamenáno zvýšení SAA, CRP ani sedimentace erytrocytů v porovnání s kontrolami, což by nasvědčovalo těžším stadiím amyloidózy v porovnání s placebovou skupinou. Stejně tak minimální účinek měl eprodisat na snížení proteinurie. Tento fakt je jistě velmi důležitý, jelikož velikost proteinurie může zásadním způsobem ovlivňovat progresi renální insuficience. Tam, kde bylo dosaženo snížení (či vymizení) proteinurie a poklesu hladin SAA (což v komentované práci nebylo zaznamenáno), byla popsána i redukce amyloidových depozit a vymizení nefrotického syndromu (Crowley et al, 1989; Verschueren et al, 2003). Tím, že eprodisat snižuje syntézu SAA, nemůže také redukovat formování SAA oligomerů a protifilament. To, že se po léčbě eprodisatem nezměnila i amyloidová depozita v abdominálním tuku, lze pravděpodobně vysvětlit tím, že případná resorpce depozit je velmi dlouhodobý proces, a navíc je třeba si uvědomit, že v případě AA amyloidózy se prakticky nikdy nepodaří základní proces úplně eliminovat, pouze ho částečně tlumíme (a vzhledem k tomu, že nedošlo ke snížení hladin SAA ani CRP, byl v této studii útlum aktivity základního onemocnění zanedbatelný).

Určitou další nevýhodou studie je fakt, že přesto, že k léčbě eprodisatem byli nemocní řádně randomizováni, léčba základního onemocnění nebyla nikterak standardizovaná a nemocní byli léčeni různě agresivní léčbou (i když ta se v průběhu studie nesměla měnit).

Zdá se tedy více než jasné, že léčba eprodisatem bude vhodná pro kombinační léčbu, která bude muset současně obsahovat co nejagresivnější terapii vyvolávajícího onemocnění (i za použití např. biologické léčby) s cílem snížit nejen FW a CRP, ale především potlačit produkci SAA.

Literatura

Crowley S, Feinfeld DA, Janis R. Resolution of nephrotic syndrome and lack of progression of heroin-associated renal amyloidosis. Am J Kidney Dis 1989; 13: 333-335.

Verschueren P, Lensen F, Lerut E et al. Benefit of anti-TNF α treatment for nephrotic syndrome in a patient with juvenile inflammatory bowel disease associated spondylarthropathy complicated with amyloidosis and glomerulonephritis. Ann Rheum Dis 2003; 62: 368-369.

Heparinem indukovaná trombocytopenie u hemodialyzovaných

Hutchison CA, Dasgupta I. National survey of heparin-induced thrombocytopenia in the haemodialysis population of the UK population. Nephrol Dial Transplant 2007;22:1680-1684.

V současné době se ve většině hemodialyzačních středisek (HDS) užívá nefrakcionovaný či nízkomolekulární heparin s cílem zabránit srážení v mimotělním oběhu. Heparinem indukovaná trombocytopenie (HIT) je relativně běžný nežádoucí účinek heparinové léčby, který může být v některých případech spojen s trombotickými příhodami s možným fatálním průběhem. Lze rozlišit dva typy HIT: HIT typu I je farmakologicky a klinicky

neškodný jev, který se vyznačuje poklesem destiček v prvních 24 či 48 hodinách po zahájení léčby heparinem. Léčbu heparinem není třeba ukončovat. HIT typu II je nejzávažnější a častá forma trombocytopenie navozená podáním léku. Její vznik způsobuje komplex heparino-destičkového faktoru 4 (PF4) (Aster, 2005). Samotná trombocytopenie paradoxně málokdy působí klinické obtíže, avšak klinicky závažně se mohou uplatnit různé přidružené stavy. Venózní tromboembolické příhody provázejí HIT II. typu zhruba v 50 %; další specifickou komplikací je kožní reakce v okolí místa aplikace heparinu, diseminovaná intravaskulární koagulace, trombotické mozkové příhody, infarkt myokardu a ischemie končetin. Diagnóza HIT II. typu je založena na vyloučení jiných klinických stavů spojených s trombocytopenií a na průkazu protilátek indukovaných heparinem (HIA) v plazmě.

Do současné doby byl popsán výskyt HIT II. typu obvykle pouze na úrovni jednotlivých pracovišť a rozsáhlejší přehled chyběl. Cílem této práce bylo podat přehled o výskytu, demografických okolnostech a léčebných postupech užívaných v HDS ve Velké Británii.

Na všechna HDS ve Velké Británii byl zaslán dotazník, který zahrnoval dotazy týkající se demografických údajů o pacientech s HIT II. typu a údajů o taktice řešení HIT II. typu a dále žádost o poskytnutí klinických údajů o konkrétních pacientech s touto komplikací.

Výsledky: Z 81 HDS ve Velké Británii bylo získáno 50 odpovědí (61,7 %). Bylo analyzováno 13 682 pacientů, z toho 10 564 (77 %) léčených hemodialyzační léčbou a 3 118 (23 %) léčených peritoneální dialýzou. Počet pacientů z daného souboru s výskytem HIT II. typu byl 28, což představovalo prevalenci 0,26 na 100 hemodialyzovaných pacientů. Bylo zjištěno 17 nových pacientů s HIT II. typu – tedy incidence 0,32 na 100 hemodialyzovaných pacientů. Z 50 HDS byl zjištěn výskyt HIT II. typu pouze u 14 z nich. Mezi pacienty léčenými peritoneální dialýzou nebyla HIT II. typu pozorována.

V případě vzniku HIT II. typu byla předpokládána taktika náhradní antikoagulace danaparoidem, nízkomolekulárním heparinem, prostacyklinem a warfarinem, lepirudinem či hirudinem. Žádnou taktiku řešení této komplikace nemělo připravenou 34 % HDS. U 26 % HDS bylo zvažováno převezení pacienta s HIT II. typu z hemodialyzační léčby na peritoneální. Průměrný věk nemocných s HIT II. typu byl 62,4 (22–86) let. Ve 48 % šlo o muže, v 52 % o ženy. Ve všech případech předpokládaného výskytu HIT byly vyšetřeny HIA. Průměrná doba od zahájení hemodialyzační léčby do vzniku HIT II. typu byla 61 (5–390) dní. Pouze u 5 (20 %) nemocných byla HIT II. typu diagnostikována mezi 5. až 10. dnem od zahájení hemodialýzy. U 83 % pacientů nebyl průběh HIT provázen klinickými komplikacemi a u 17 % pacientů vznikla některá z následujících komplikací: petechie, plicní embolie, retroperitoneální hematoma a hluboká žilní trombóza (u 8 %). U pacientů, kteří prodělali HIT II. typu, byla volena některá z následujících antikoagulačních látek: danaparoid u 36 % (9), warfarin u 12 % (3), hirudin u 12 % (3), lepirudin u 8 % (2), lepirudin a argatroban u 8 % (2), tinzaparin u 4 % (1) a pouze proplachy fyziologickým roztokem u 12 % (3).

Diskuse: Výskyt HIT II. typu u hemodialyzované populace zjištěný v této studii se zdá být poměrně nízký. Mírně převyšuje výskyt této komplikace u pacientek na porodnických odděleních (0,08 %), avšak řadí se pod průměrný výskyt u nemocných na nechirurgických odděleních (0,7 %) a je zřetelně nižší než u nemocných na chirurgických odděleních (5 %) (Keeling, 2006). Na relativně nízkém výskytu se může uplatňovat poměrně malé množství

používaného heparinu či snížená imunita hemodialyzovaných nemocných. Překvapivě se HIT II. typu manifestoval ve značném časovém odstupu od prvního kontaktu pacienta s heparinem. Nejspíše lze tento fakt přičíst tomu, že u řady nemocných se na diagnózu HIT II. typu pomýšlelo teprve poté, co byla klinicky závažná trombocytopenie pozorována u jiného nemocného na daném pracovišti. Pro tuto domněnku svědčí „agregace“ diagnózy HIT II. typu na omezeném počtu HDS, které se účastnily studie. Výskyt klinických komplikací vázaných na HIT ve studii byl rovněž překvapivě nízký – ve srovnání s obecně udávanými počty – a mohl snad odrážet nedostatečnou pozornost věnovanou klinickým projevům těchto komplikací ze strany ošetřujícího personálu.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Miroslav Merta, CSc.

Komentovaná práce představuje dosud nejrepresentativnější přehled o výskytu heparinem indukované trombocytopenie II. typu u hemodialyzovaných pacientů. Počet nemocných s chronickým selháním ledvin celosvětově stoupá, přičemž z řady důvodů zůstává základní náhradní metodou léčby pravidelná hemodialýza. Výskyt klinických komplikací vázaných na základní antikoagulační látku, kterou je heparin, by tak mohl představovat nezanedbatelné riziko. Výsledky komentované studie se nezdají podporovat význam této hrozby. Výskyt nemocných s HIT II. typu se v rámci studie ukázal dosti nízký. To je v souladu s průkazem relativně nízkého výskytu HLA u nemocných léčených hemodialýzou ve srovnání s ostatní populací (1,1–6,8 % vs. 4,5–51 %) (Chang, 2006). Překvapivější než nízký počet diagnostikovaných případů HIT II. typu je malý výskyt klinických komplikací vázaných na HIT. Tento údaj společně s údajem o dlouhém časovém intervalu mezi prvním kontaktem pacienta s heparinem (průměrná doba 61 dní od zahájení hemodialyzační léčby) i společně s pozorováním „agregace“ HDS, na kterých byl HIT II. typu diagnostikován, mohou mít jeden společný jmenovatel, a to poddiagnostikování HIT II. typu. Proto by bylo žádoucí ověřit, doplnit a zpřesnit výsledky komentované retrospektivní studie, studií či studiemi prospektivními. Z hlediska klinického by bylo vhodné u hemodialyzovaných nemocných věnovat zvýšenou pozornost takovým možným specifickým komplikacím vázaným na přítomnost HIT II. typu, jako je trombóza arteriovenózní pístě. Pokud hodnotíme klinický význam HIT (resp. HIT II. typu), je třeba rovněž vzít v úvahu roli, kterou HIT hraje v diferenciální diagnostice trombocytopenie (viz např. Řihova, 2001). Odlišení HIT od jiných běžných či vzácnějších příčin trombocytopenie může mít závažné klinické a terapeutické konsekvence. V této souvislosti stojí za zmínku, že laboratorní průkaz HIT II. typu se opírá o průkaz HIA (tzv. HIT protilátek, resp. protilátek proti komplexu heparinu a destičkového faktoru 4 – PF4). HIA jsou obvykle detekovány prostřednictvím ELISA esejí. Existuje rovněž funkční test – (14)C-serotonin-uvolňující esej, který posuzuje schopnost pacientových HIA aktivovat dárčovské destičky za přítomnosti farmakologických koncentrací heparinu. Mezi oběma metodami byla sledována uspokojivá míra shody – např. ve studii Shaheeda byla zjištěna u PF4 ENHANCED esej (tzn. anti PF4 ELISA metody) 93% senzitivita a 65% specifita – pokud byla brána za referenční metodu (14)C-serotonin-uvolňující esej (Shaheed, 2007). Výsledky komentované studie jsou rovněž rovněž zajímavým příspěvkem k úvahám o prevenci a léčbě HIT (resp. HIT II. typu). Jak ukázaly odpovědi z jednotlivých HDS ve Velké Británii, pouze část středisek respektovala doporučený postup (publikovaný v *British Journal of Hematology* v roce 2007), vztahující se k léčbě HIT II. typu – tzn. upřednostnění náhrady heparinu

za danaparoid, případně za lepirudin, které nevykazují zkříženou reaktivitu s HIA (s tou výhradou, že lepirudin je méně vhodný pro pacienty s poškozením funkce ledvin). Je třeba zdůraznit, že zatímco pro prevenci vzniku HIT (resp. HIT II. typu) je jistě vhodnější alternativou LMWH než nefracionovaný heparin – a to s ohledem na významně (zhruba 10krát) nižší výskyt HIT (Martel, 2005), tak pro samotnou léčbu HIT nepředstavuje záměna nefracionovaného heparinu za LMWH v žádném případě vhodné opatření. Komentovaná studie může být vhodným zdrojem inspirace pro objektivizaci výskytu HIT, její prevenci a léčbu i u hemodialyzovaných nemocných v ČR.

Literatura

- Aster RH. Drug-induced immune thrombocytopenia: an overview of pathogenesis. *Semin Hematol* 2005;36(1 Suppl 1):2–6.
- Chang JJ, Parikh CR. When heparin causes thrombosis: significance, recognition, and management of heparin-induced thrombocytopenia in dialysis patients. *Semin Dial* 2006;19:297–304.
- Keeling D, Davidson S, Watson H. Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. The management of heparin-induced thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2006;133:259–269. Erratum in: *Br J Haematol* 2006;134:351.
- Rihova Z, Spicka I, Bezdicek P. Less common causes of thrombocytopenia (case reports). *Sbor Lek* 2001;102:427–432.
- Shaheed G, Malkovska V, Mendoza J, et al. PF4 ENHANCED assay for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in complex medical and surgical patients. *Crit Care Med* 2007;35:1691–1695.

Stanovení kotininu v moči jako objektivní ukazatel kouření cigaret u nemocných s chronickým onemocněním ledvin

Jones-Burton C, Vessel G, Brown J, Dowling TC, Fink JC. Urinary cotinine as an objective measure of cigarette smoking in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:1950–1954.

Sohledem na nepříznivou prognózu nemocných s chronickým onemocněním ledvin je nezbytné odhalit faktory vedoucí k jeho vzniku a progresi. V dřívějších pracích bylo prokázáno, že kouření cigaret negativně ovlivňuje průběh onemocnění u pacientů s diabetem i bez něj, a že může rovněž přispět ke vzniku proteinurie a poklesu renálních funkcí (Orth, 2002). Zda se ukončení kouření či pokles intenzity kouření skutečně příznivě odrazí na průběhu onemocnění ledvin však objasněno dosud nebylo. Důležitým předpokladem pro objektivní posouzení vztahu mezi kouřením a chronickým onemocněním ledvin je volba vhodného ukazatele konzumace cigaret. Je známo, že sebe-hodnocení kuřákem z hlediska kuřáckých návyků a spotřeby má svá závažná omezení. Stanovení množství oxidu uhelnatého ve vydechaném vzduchu (eCO) představuje sice objektivní ukazatel spotřeby cigaret, avšak vzhledem ke krátkému poločasu lze tak získat pouze informaci o recentní expozici cigaretovému kouři (Crowley, 1989). Dalším objektivním ukazatelem se ukázal být kotinin, metabolit nikotinu, který lze měřit v tělesných tekutinách (slinách, plasmě, moči). Díky svému dlouhodobějšímu poločasu představuje objektivní kvantitativní parametr informující o několikadenní expozici tabáku, a vhodně tak doplňuje krátkodobý parametr, jakým je eCO (Hukkanen, 2005). Zatímco u běžné populace bylo množství kotininu vyloučené do moči použito jako kvantitativní objektivní parametr k posouzení kuřáctví, nebyl metabolismus nikotinu u nemocných s různým stupněm onemocnění ledvin studován a význam této metody není jistý (Lawson, 1998). Cílem této studie bylo posoudit přínos 24hodinového vylučování kotininu do moči (U_{cot}), jakožto dalšího z objektivních parametrů

expozice cigaretovému kouří u souboru nemocných s chronickým onemocněním ledvin.

Metody: Šlo se o průřezovou studii provedenou u nemocných s chronickým onemocněním ledvin stupně 1–4 (dle definice K-DOQI/NKF), vedenou v období od října 2004 do ledna 2006. Po získání informovaného souhlasu byli do studie zařazeni (na podkladě sebe-hodnocení) kuřáci a nekuřáci – v poměru 2 : 1. Vyřazeni byli pacienti léčení imunosupresivy, transplantovaní nemocní a pacienti bezprostředně před zahájením chronické dialyzační léčby. Během první návštěvy u nemocných byl vyplněn dotazník kouření a o závislosti na nikotinu (Fagerstrom Test for Nicotine Dependency – FTND). Byl rovněž vyšetřen obsah eCO ve vydechovaném vzduchu a v průběhu jednoho měsíce od zahájení studie byl proveden odběr moči na stanovení kotininu, bílkovin a kreatininu. U menší části souboru bylo vyšetření U_{cot} zopakováno s cílem posoudit intraindividuální variabilitu. Základní údaje zahrnovaly demografické údaje, krevní tlak a komorbidity. Údaje o kuřáctví zahrnovaly 14 otázek (+ dodatečných šest u kuřáků). Na podkladě dotazníku FTND (a dosaženého skóre) byli kuřáci rozřazeni do pěti podskupin závislosti. ECO byl měřen na přístroji EC50 Micro III Smokerlyzer (hodnoceno v ppm – počet částí na 1 milion). Sběr moči byl uskutečněn za 24 hodin a bylo stanoveno množství vyloučené bílkoviny, kreatininu a kotininu (měření metodou HPLC). Na podkladě rovnice MDRD byla odhadnuta glomerulární filtrace (eGF).

Výsledky: Do studie bylo zahrnuto 49 nemocných, z toho 38 kuřáků a 10 nekuřáků. Obě skupiny se v základních parametrech nelišily. Ve skupině kuřáků byl relativně nízký počet vykouřených cigaret (12 ± 7) v souladu se zjištěným relativně nízkým stupněm závislosti na nikotinu (dle testu FTND). Průměrná hodnoty eGF (47 ± 25 ml/min/1,73 m²) a proteinurie ($1,33 \pm 1,57$ g/24 h) u kuřáků se nelišily od hodnot vyšetřených u nekuřáků. Mezi skupinami kuřáků a nekuřáků byly výrazné rozdíly v průměrných hodnotách eCO ($12,5 \pm 6,9$ ppm vs. $1,3 \pm 1,1$ ppm) a U_{cot} ($1685,87 \pm 922,77$ µg/den vs. $134,18 \pm 445,03$ µg/den), $p < 0,001$. U_{cot} slabě korelovalo s eGF ($R = 0,40$; $p = 0,005$), nikoli však s proteinurií ($R = 0,09$; $p = 0,54$). Při mnohorozměrové analýze byly denní spotřeba cigaret a eCO jedinými signifikantními prediktory U_{cot} (v obou případech $p < 0,05$).

Diskuse: U nemocných s chronickým onemocněním ledvin 1. až 4. stupně (dle NKF/K-DOQI) korelovalo U_{cot} s běžně užívanými parametry hodnocení expozice nikotinu (kouření), přičemž bylo jen minimálně ovlivněno funkcí ledvin. Na podkladě těchto nálezu lze potvrdit, že U_{cot} může být užitečným objektivním ukazatelem pro hodnocení kouření (či ukončení kouření) u nemocných s funkčním poškozením ledvin.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Miroslav Merta, CSc.

Je známo, že nikotin je významně metabolizován v játrech na kotidin a další metabolity prostřednictvím enzymů vázaných na cytochrom P450. Molander a spol. hodnotili farmakokinetiku jedné dávky nikotinu u 24 osob s funkčním poškozením ledvin různého stupně a zjistili, že plazmatické koncentrace nikotinu byly vyšší u nemocných se závažnějším poškozením funkce ledvin, přičemž pouze minimální množství nikotinu (< 2 %) bylo vyloučeno do moči a renální clearance kotininu byla < 16 ml/min (Molander, 2000). Lze předpokládat, že při výrazné poruše funkce ledvin může dojít k omezení metabolické kapacity jater, a tím i k narušení farmakokinetického profilu nikotinu. Skutečnost, že funkce ledvin (resp. glomerulární filtrace) hraje pouze okrajovou roli při vylučování U_{cot} , se zdá být podpořena

výsledky z komentované studie, ve které byla zjištěna pouze slabá vazba mezi U_{cot} a eGF. Výsledky studie tak potvrzují, že U_{cot} je objektivním parametrem, umožňujícím kvantifikaci kouření (resp. spotřeby nikotinu) i u nemocných s funkčním poškozením ledvin. Velmi blízkou alternativou vůči stanovení U_{cot} je stanovení plazmatických koncentrací kotininu. Tato metoda byla použita v práci belgických autorů, zaměřené na identifikaci kuřáků v souboru transplantovaných nemocných, která byla publikována ve stejném čísle časopisu NDT jako komentovaná studie (Nguyen, 2007). Je nepochybné, že potřeba objektivního parametru pro klinické studie vztahující se ke kouření je vysoká, a to především s ohledem na aktuálnost problematiky kouření obecně a kouření coby jednoho z možných ovlivnitelných faktorů progresu renálního onemocnění zvláště. Že kouření (cigaret) a jeho zdravotní rizika představují mimořádně závažné téma, není patrně třeba zdůrazňovat. Vždyť celosvětový počet zemřelých z důvodu nadměrného abúzu nikotinu dosahoval dle WHO v roce 1996 tři milionů osob a předpokládaný počet úmrtí v roce 2020 má stoupnout až na 10 milionů osob, přičemž zhruba k 70 % z nich dojde v rozvojových zemích (Orth, 2001; Schrier, 2007). Poněkud v pozadí tohoto obecného problému zůstává dlíčí problematika účinku kouření na ledviny. Doklady o působení nikotinu na ledviny shrnul v přehledném článku Orth (2002). Zdůraznil, že poškození ledvin lze dokumentovat jak u pacientů bez primárního chronického onemocnění ledvin (např. vliv nikotinu v cigaretách na vývoj mikroalbuminurie u hypertonických pacientů), tak u nemocných s diabetem mellitem či s různým základním onemocněním ledvin nediabetického původu (zmíněny např. retrospektivní práce o možném vlivu kouření na progresi u polycystické choroby ledvin a IgA nefropatie). Orth rovněž rozebral různé mechanismy, jimiž se nikotin může na vývoji či zhoršení průběhu nefropatií uplatňovat (vzestupem sympatické nervové aktivity, vzestupem arteriálního krevního tlaku, narušením diurnálního rytmu arteriálního krevního tlaku, vzestupem renální vaskulární rezistence vedoucím k poklesu GF a průtoku plazmy ledvinami, arteriosklerózou, působením endotelinu-1, přímým toxickým účinkem na endotelální buňky, zvýšenou srážlivostí destiček, antidiurézou, vzestupem inzulinové rezistence atd.). Jones-Burton ve své recentní metaanalýze prací publikovaných na téma kouření a vývoj ledvinového onemocnění poukázala, že většina prací svědčí pro zvýšené riziko vzniku ledvinového onemocnění především u těžkých a dlouhodobých kuřáků mužského pohlaví (Jones-Burton, 2007).

Závěrem lze konstatovat, že je dosti dobrých důvodů k tomu, aby se nefrologové po boku dalších zdravotnických profesí všestranně zapojili do kampaně proti kouření, při vědomí možných dopadů kouření na ledviny. Volba tohoto tématu za hlavní heslo Světového dne ledvin v roce 2008 by jistě byla krokem správným směrem (Schrier, 2007).

Literatura

- Crowley TJ, Andrews AE, Cheney J, et al. Carbon monoxide assessment of smoking in chronic obstructive pulmonary disease. *Addict Behav* 1989;14:493–502.
- Hukkanen J, Jacob P III, Benowitz NL. Metabolism and disposition kinetics of nicotine. *Pharmacol Rev* 2005;57:79–115.
- Jones-Burton CH, Seliger SL, Scherer RW, et al. Cigarette smoking and incident chronic kidney disease: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2007;27:342–351.
- Lawson GM, Hurt RD, Dale LC, et al. Application of urine nicotine and cotinine excretion rates to assessment of nicotine replacement in light, moderate, and heavy smokers undergoing transdermal therapy. *J Clin Pharmacol* 1998;38:510–516.
- Molander L, Hansson A, Lunell E, et al. Pharmacokinetics of nicotine in kidney failure. *Clin Pharmacol Ther* 2000;68:250–260.
- Nguyen PTH, Galanti L, Pirson Y, et al. Identification of current smokers among renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:1974–1978.
- Orth SR. Smoking and the kidney. *J Am Soc Nephrol* (2002) 13:1663–1672.
- Orth SR, Viedt CH, Ritz E. Adverse effects of smoking in the renal patient. *Tohoku J Exp Med* 2001;194:1–15.
- Schrier RW. Smoking: the most preventable disease. *Nature Clin Practice Nephrology* 2007;3:351.

Zvýšení systémové vaskulární rezistence jako příčina hypertenze indukované CsA: kasuistika

Wabba IM, Bennett WM. Increased vascular resistance and not salt retention characterized Cyclosporine A-induced hypertension: Report in an anuric patient. *Am J Transplant* 2007;7:2042–2046.

Hypertenze je známou komplikací léčby kalcineurinovými inhibitory. Incidence hypertenze je u příjemců transplantovaných orgánů udávána v rozmezí 40–90 %. Mechanismy způsobující hypertenzi jsou stále nejasné. Mnoho pozorovatelů považuje za hlavní příčinu retenci soli a vody a sníženou glomerulární filtraci díky konstriktci aferentní arterioly, jiní ji spatřují ve zvýšené systémové vaskulární rezistenci (SVR), nezávisle na renálním působení.

Autoři popisují vznik cyklosporinem indukované hypertenze u anurické pacientky (nikoli anefrické). Etiologie renálního selhání známa nebyla, šlo o nekuřačku, abstinentku, 6 let v dialyzační léčbě. Medikace: anopyrin, nifedipin XL 90 mg/d, clonidin 0,1 mg 2x/d, metoprolol 25 mg 2x/d, hypolipidemikum, vitamin B₁₂, sevelamer hydrochlorid s jidly. Krevní tlak na horní hranici normy – 140/90 mmHg, puls pravidelný, klidný. Echokardiografie potvrdila dobrou srdeční funkci, mírnou hypertrofií levé komory a mírnou plicní hypertenzi (systolický TK v plicnici 45–50 mmHg). U pacientky se vyvinula těžká anémie (hemoglobin 70 g/l) přes vysokou dávku EPO (60 000 U týdně). Zásoby železa byly vysoké, počet retikulocytů velmi nízký, protilátky proti erytropoetinu, antinukleární protilátky a vyšetření parvoviru byly negativní. Biopsie kostní dřeně odhalila aplastickou anémii. Pro těžký nálezn byl navržen imunopresivní léčba. Intravenózní podávání imunoglobulinů a antithymocytární globulin pacientka odmítla, souhlasila však s podáváním cyklosporinu A (CsA) v dávce 2x 75 mg denně. Během několika týdnů byl patrný dobrý efekt, objevila se však hypertenze 210/80 mmHg. Nejednalo se o hyperhydrataci, suchá váha byla beze změny a pokus o její snížení skončil těžkými svalovými křečemi. Zvýšení dávky clonidinu a přidání inhibitoru ACE bylo neúčinné. Poté pacientka sama CsA vysadila pro trávící obtíže a krevní tlak se následně vrátil na výchozí hodnotu při stejné dialyzační taktice. Vrátila se i anémie a CsA byl znovu aplikován nejprve v dávce 25 mg denně se vzestupem systolického TK na 150 mmHg. S použitím neinvazivní thorakální bioimpedance byla zjištěna mírně zvýšená SVR bez volumové expanze v thorakální oblasti. Pro nulový účinek na anémii byla dávka CsA zvýšena na 100 mg 1x denně. To však bylo provázeno značně zvýšenou SVR, opět bez známek hyperhydratace, a normální srdeční výdej. Po zvýšení nifedipinu na dvojnásobnou dávku se SVR i krevní tlak upravily k normě. Pro zjištění stavu tonu sympatiku bylo provedeno měření noradrenalinu v plazmě při podávání a po vysazení CsA s odstupem. Obě hodnoty se nelišily.

U této pacientky bylo potvrzeno výrazné zvýšení systémové vaskulární rezistence po podání CsA, zvýšení bylo závislé na dávce a zmizelo při dočasném vysazení CsA. Byla vyloučena hyperhydratace. Výše uvedené nálezy dokazují vznik hypertenze navozené CsA v důsledku zvýšení SVR (arteriolární konstriktce), nezávisle na důsledcích retence sodíku.

KOMENTÁŘ

MUDr. Marcela Bürgelová, Ph.D.

Mechanismy cyklosporinem navozené hypertenze nejsou stále podrobně prozkoumány. Hlavním předmětem zájmu je již zmiňovaná reten-

ce sodíku, snížená GF díky konstriktci aferentní arterioly a dále zvýšení systémové vaskulární rezistence. Většina studií byla prováděna na zvířatech nebo u pacientů s funkčními ledvinami, což ztěžuje interpretaci výsledků – retenci soli a vody nelze plně separovat od systémového účinku CsA na SVR.

Autoři se zde elegantně podařilo prokázat vznik CsA-indukované hypertenze díky zvýšení SVR s vyloučením důsledků retence sodíku. Pacientka nemočila, vlastní ledviny byly ovšem in situ. Aktivace sympatického nervového systému vlastními ledvinami po podání CsA byla dle možností vyloučena.

Obecně se autoři dle názorů dělí do dvou táborů. Velmi propracovanou teorii ověřenou na mnohých pokusech představuje Guyton a spol., kteří prokázali retenci sodíku se všemi důsledky jako příčinu hypertenze u onemocnění vlastních ledvin v 60. letech. V 80. letech našel Curtis v populaci příjemců renálních štěpů větší retenci sodíku u pacientů léčených CsA v porovnání s léčbou azathioprinem. Jiní autoři odmítají zvýšení volumu v důsledku retence sodíku jako příčinu vzniku CsA-indukované hypertenze. Jsou doklady o úloze aferentního nervového zásobení ledvin a o úloze zvýšené aktivity sympatického nervového systému.

Mezi další mechanismy, jimiž je při léčbě CsA krevní tlak zvyšován, patří kromě již zmíněné konstriktce aferentní arterioly a jejích následků a vzestupu SVR stimulace renin-angiotensinového systému intrarenálně, i přes nízkou plazmatickou reninovou aktivitu, vzestup renální vaskulární rezistence, zvyšování hladin endotelinu, aktivace sympatického nervového systému, snížení tvorby oxidu dusnatého, nerovnováha mezi tvorbou vazodilatačních a vazokonstrikčních

Tab. 1 Mechanismy cyklosporinem indukované hypertenze

Konstrikce aferentní arterioly
↑ renální a systémové vaskulární rezistence
Stimulace intrarenálního renin-angiotensinového systému (nikoli systémového)
↑ vazokonstrikčního vlivu endotelinu
↑ tonu sympatiku
Inhibice syntézy oxidu dusnatého (NOS)
↑ tvorby tromboxanu A ₂
↓ tvorby prostaglandinu E ₂
↑ intracelulárního kalcia
↑ produkce TGF-β1

Tab. 2 Příčiny hypertenze po transplantaci ledviny

Předtransplantační faktory
■ Preexistující hypertenze (esenciální) a hypertrofie levé komory srdeční
■ Body mass index
■ Vlastní ledviny (primární renální onemocnění, nekontrolovaná sekrece reninu)
Dárce
■ Starší dárkyně, žena
■ (Pre)hypertenzní dárce
Transplantace samotná
■ Prodloužená doba ischemie
■ Opožděný rozvoj funkce štěpu
Imunosupresivní léčba
■ Kalcineurinové inhibitory (cyklosporin A, tacrolimus)
■ Kortikosteroidy
Stenóza renální arterie štěpu
Chronická dysfunkce štěpu
■ Rekurence primárního renálního onemocnění
■ De novo glomerulonefritida
Potransplantační erytrocytóza
Obstrukce vývodných cest močových (lymfokéla, stenóza ureteru), pyelonefritida štěpu

prostagalandinů, zvýšení intracelulárního vápníku. Při vysokých dávkách či při zvýšené individuální vnímavosti vyvolá CsA při delším podávání arteriální hyalinózu, intersticiální fibrózu a tubulární atrofii, tedy již strukturální změny, manifestující se snížením renální funkce a hypertenzí (tzv. chronická nefrotoxicita s ireverzibilními změnami). Intersticiální fibróza je spojena zejména se zvýšenou expresí TGF- β 1 (tab. 1).

Dále je třeba připomenout, že příčiny vzniku hypertenze po transplantaci ledviny jsou většinou komplexní. Kromě již zmiňovaných se nejčastěji uplatňují hypertenze u dárce, vlastní ledviny, chronická dysfunkce štěpu (a stenóza renální arterie štěpu). Podrobněji viz tab. 2.

Vrátíme-li se k naší pacientce, je pravda, že dalším faktorem podporujícím zvýšení SVR jako příčiny hypertenze byla neúčinnost určitých lékových skupin. Inhibitory ACE, beta-blokátory a clonidin byly neúspěšné, pouze vysoká dávka blokátoru kalciového kanálu normalizovala CsA-indukovanou hypertenzi a SVR. Metoda měření hemodynamických parametrů – bioimpedance – se ukázala být užitečným nástrojem v monitoraci hypertenze u této pacientky. U nás není dosud

v této indikaci plně využívána. U pacientů po transplantaci ledviny podrobnější data chybějí. Textor studoval hemodynamický účinek CsA po transplantaci a zjistil, že CsA zvyšuje systémovou a renální rezistenci, a že nifedipin snižuje krevní tlak normalizací systémové, nikoli renální hemodynamiky.

Tato práce autorů z Oregonu jasně ukazuje izolovanou příčinu vzniku CsA-indukované hypertenze ve vzestupu systémové vaskulární rezistence, a to opakovaně po opětovném nasazení CsA, dobře korigovatelnou blokátorem kalciového kanálu. Dále pro nás představuje dosud méně známou metodu neinvazivní thorakální bioimpedance jako účinnou možnost monitorace rezistentní hypertenze.

Literatura

Curtis JJ. Management of hypertension after transplantation. *Kidney Int* 1993;44 (Suppl 43):S45–S49.

Morales JM, Andres A, Rengel M, Rodicio JL. Influence of cyclosporin, tacrolimus and rapamycin on renal function and arterial hypertension after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16(Suppl 1):121–124.

Textor SC, Schwartz L, Wilson D, et al. Systemic and renal effects of nifedipine in cyclosporine-associated hypertension. *Hypertension* 1994;23(Suppl 1):1220–224.

Testové otázky: Přesvědčte se, jak pozorně jste četli toto číslo – zkuste zodpovědět naše otázky

Sójový protein v dietě zlepšuje endoteliální dysfunkci u nemocných po transplantaci ledviny

1. U nemocných po transplantaci ledviny se stabilní dobrou funkcí transplantované ledviny je hodnota ADMA:

- a) normální (jako u zdravého člověka)
- b) zvýšená (i přes dobrou funkci ledviny)
- c) neměřitelná, neboť imunosuprese ovlivňuje jeho tvorbu

2. Prevalence obezity první rok po transplantaci ledviny je:

- a) 20–35 %
- b) 50 %
- c) 10–15 %

Rekurence ANCA pozitivní vaskulitidy po transplantaci ledviny

3. Nemocní s AAV vyvinou terminální renální selhání s nutností dialýzy u:

- a) 10–15 %
- b) 20–30 %
- c) 40–50 %

4. Desetileté přežívání štěpů po transplantaci ledvin u nemocných s AAV se pohybuje kolem:

- a) 50 %
- b) 65 %
- c) 80 %

Změnila dlouho očekávaná léčba eprodisatem sodným prognózu nemocných se sekundární amyloidózou?

5. Cirkulujícím prekursorem AA amyloidózy je:

- a) C-reaktivní protein
- b) amyloid enhancing factor (AEF)
- c) sérový amyloid A (SAA)

6. Eprodisat sodný blokuje vazbu SAA na:

- a) HDL cholesterol
- b) apolipoprotein E
- c) heparan sulfát

Heparinem indukovaná trombocytopenie u hemodialyzovaných

7. Při diagnóze HIT II. typu se obvykle setkáváme s:

- a) trombocytopenií, anémií, přítomností protilátek proti komplexu heparinu a destičkového faktoru 4 a možnou přítomností klinických komplikací
- b) trombocytopenií, přítomností protilátek proti komplexu heparinu a destičkového faktoru 4 a možnými průvodními klinickými komplikacemi (zvl. krvácením)
- c) trombocytopenií, přítomností protilátek proti komplexu heparinu a destičkového faktoru 4 a možnými průvodními klinickými komplikacemi (zvl. trombotického či tromboembolického původu)

8. Při vzniku HIT II. typu je pro léčbu vhodné použít:

- a) nízkomolekulární heparin
- b) nízkomolekulární heparin, danaparoid a lepirudin
- c) danaparoid a lepirudin (s výhradou, že lepirudin je méně vhodný pro pacienty s poškozením funkce ledvin)

Stanovení kotininu v moči jako objektivní ukazatel kouření cigaret u nemocných s chronickým onemocněním ledvin

9. Stanovení vyloučeného kotininu v moči představuje objektivní kvantitativní parametr informující o expozici (spotřebě) tabáku v rozmezí či intervalu:

- a) několika hodin
- b) několika dní
- c) několika týdnů

10. Skutečnost, že kouření se může uplatňovat na vzniku ledvinového onemocnění či průběhu chronické nefropatie:

- a) je velmi nepravděpodobná
- b) byla vyloučena na podkladě dosud proběhlých studií
- c) je velmi pravděpodobná či byla v některých případech prokázána

Správné řešení z minulého čísla: 1 b, 2 c, 3 d, 4 b, 5 b, 6 a, 7 a