



*Stav chronického zánětu a jeho
konsekvence u dialyzovaných
nemocných*

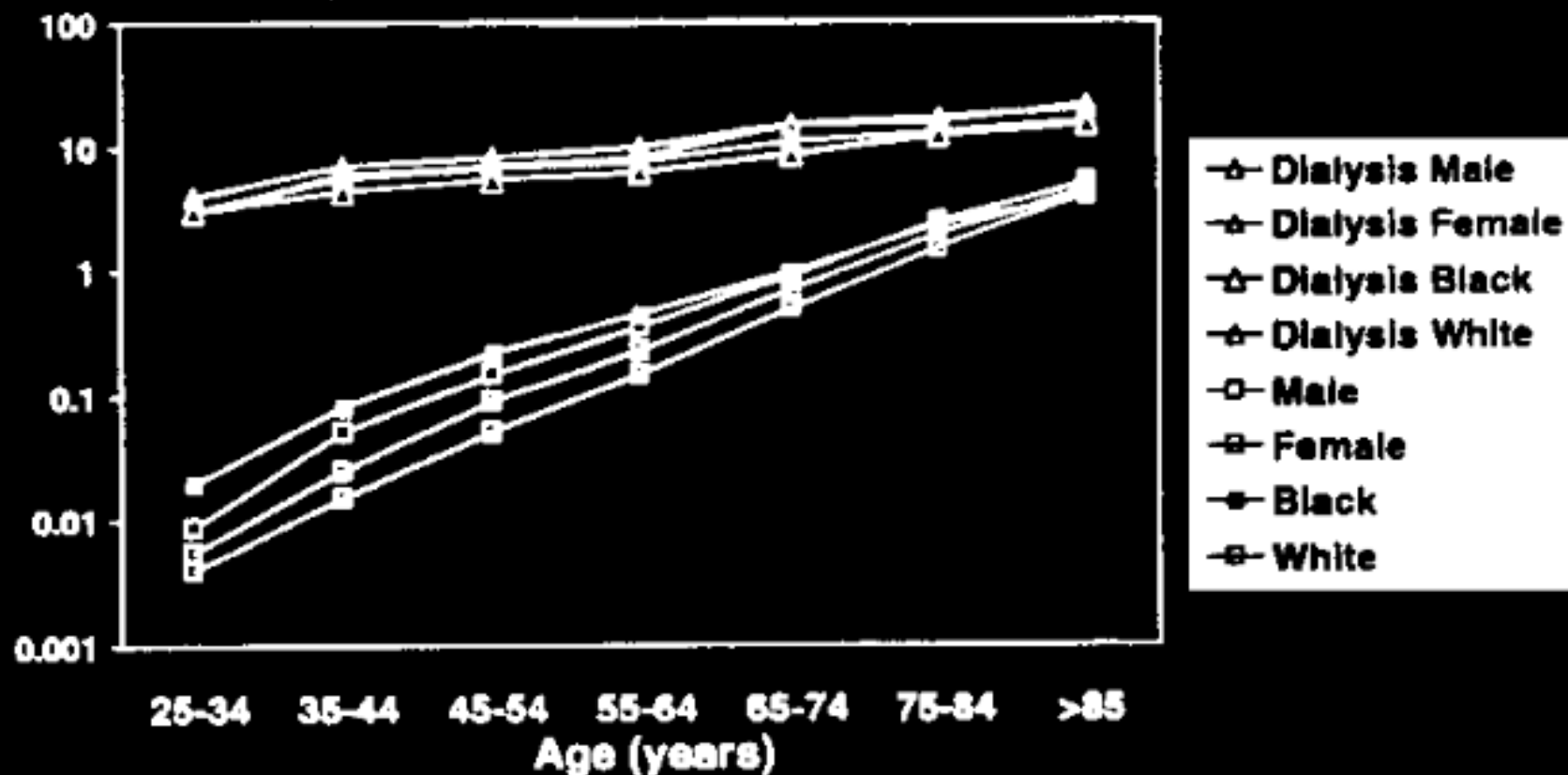
doc. MUDr. Jaromír Eiselt, Ph.D.

1. interní klinika LF UK a FN, Plzeň

eiselt@fnplzen.cz

Cardiovascular Mortality

Annual Mortality (%)

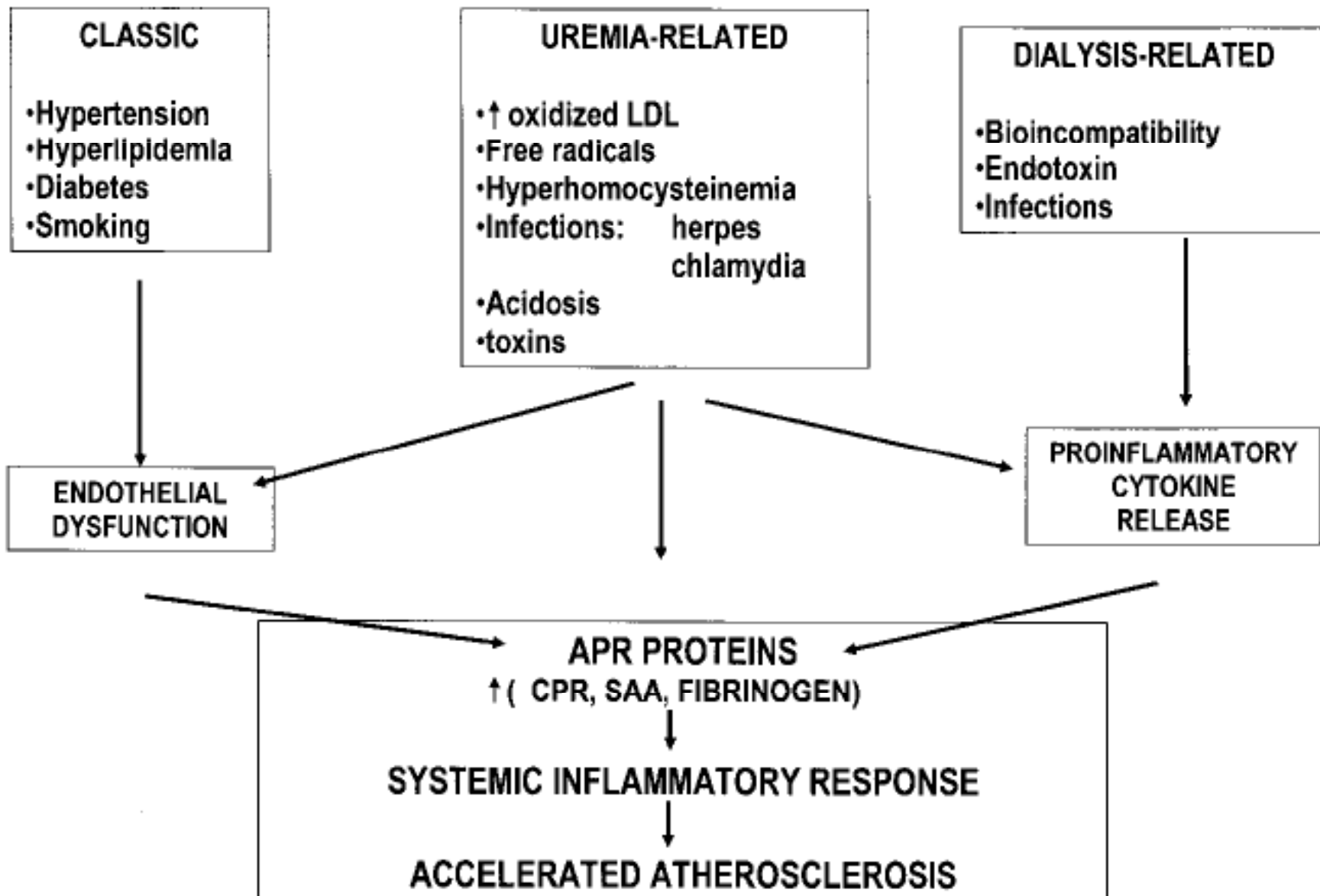


Parfrey, Bernak and Levey, from UBRDS and NCHS, AJKD 1998

Mortalita a zánět u HD pacientů – hledání souvislostí

- **Nejčastěji umírají na kardiovaskulární (KV) nemoci (kolem 50%), druhou nejčastější příčinou smrti je infekce.**
- Dialyzovaní nemocní mají **velmi časnou úmrtnost**
- Malnutrice, kterou trpí 35-65% dialyzovaných pacientů, je sice silný prediktor smrti, ve statistikách úmrtnosti však nefiguruje (méně než 5%).
- Pravděpodobně existuje spojitost mezi KV nemocemi a malnutricí.

Selhání ledvin, dialýza a zánět



Vnitřní a zevní faktory iniciují zánět

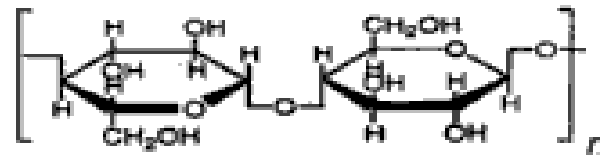
- Aktivace osy **volné radikály** → **nukleární faktor κ B** → **zánětlivá odpověď**
- Aktivují se geny, odpovědné za produkci substancí zánětlivé odpovědi
 - adhezní molekuly (VCAM1, ICAM1)
 - chemokiny (MCP-1)
 - inflamační cytokiny (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8)
 - inflamační enzymy (NOS, fosfolipasa, cyklooxygenasa)
- **Malnutrici HD osob chápeme jako důsledek působení prozánětlivých působků, ne jako pouhou poruchu příjmu potravy (MIA sy, Malnutrition - Inflammation - Atherosclerosis)**



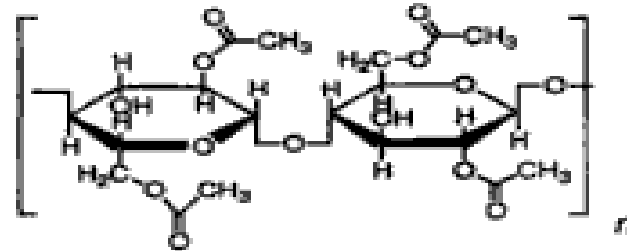
Bad Homburg 1999

KV Peinemann, SP Nunes, Membranes for the life sciences, 2008

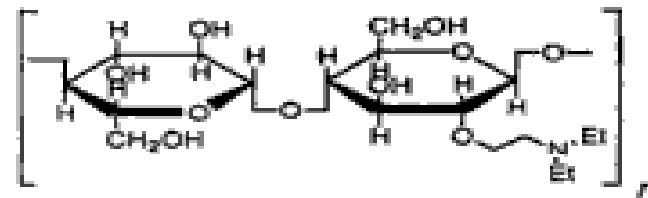
Cellulose



Cellulose diacetate



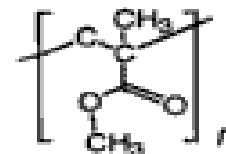
DEAE cellulose
(Hemophan)



Polyacrylonitrile



Polymethylmethacrylate



Polyamide



Polyamide



Polysulfone



Polyvinylpyrrolidone



Dialyzační procedura a zánět

1. Aktivace komplemetu
2. Aktivace buněk
3. Indukce oxidačního stresu
4. Degranulace neutrofilů
5. Stimulace tvorby prozánětlivých cytokinů
6. Sekrece LPS-Stimulovaného $IL-1\beta$
7. Produkce proteinů akutní fáze
8. Aktivace kininového systému

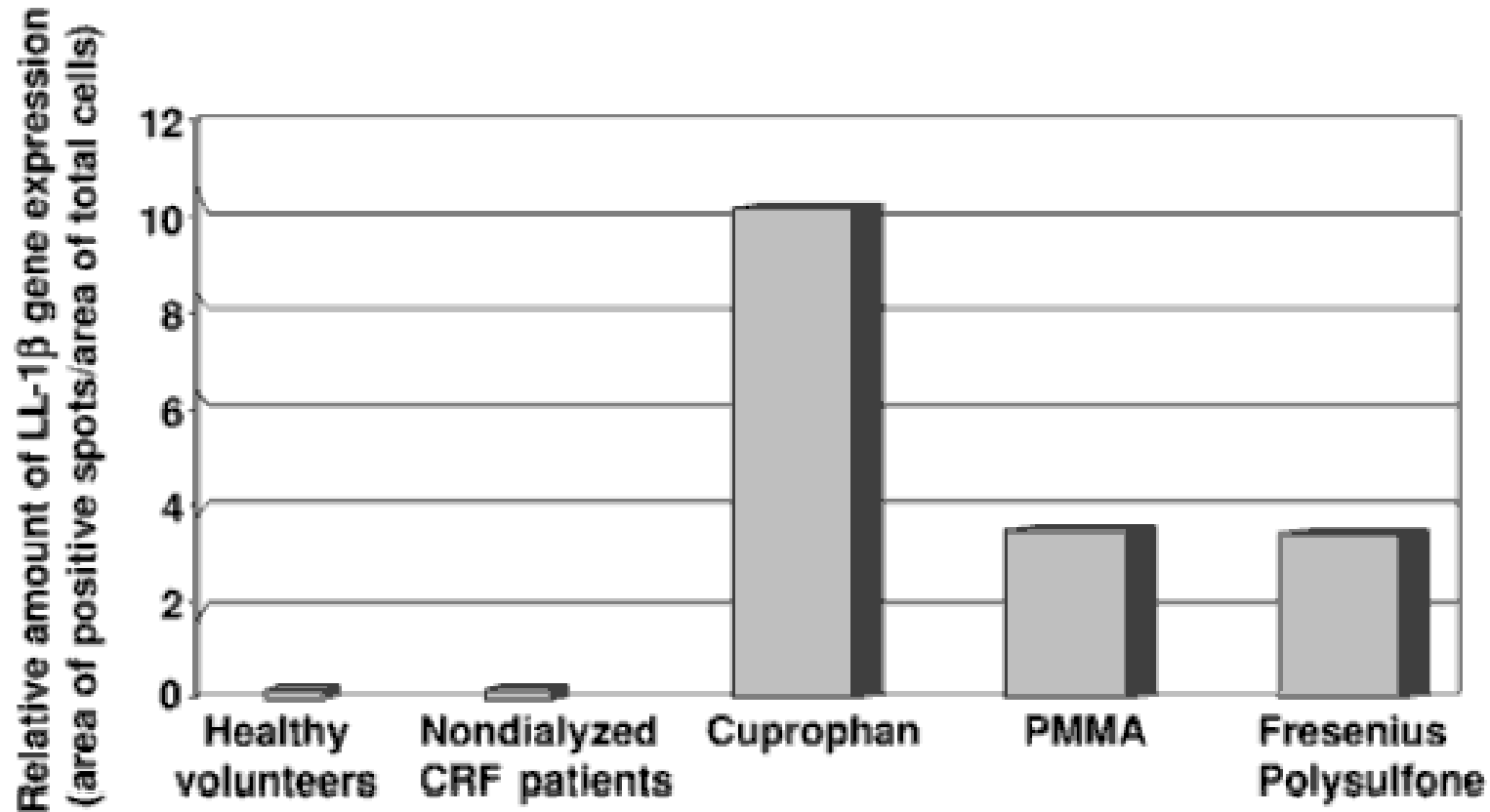
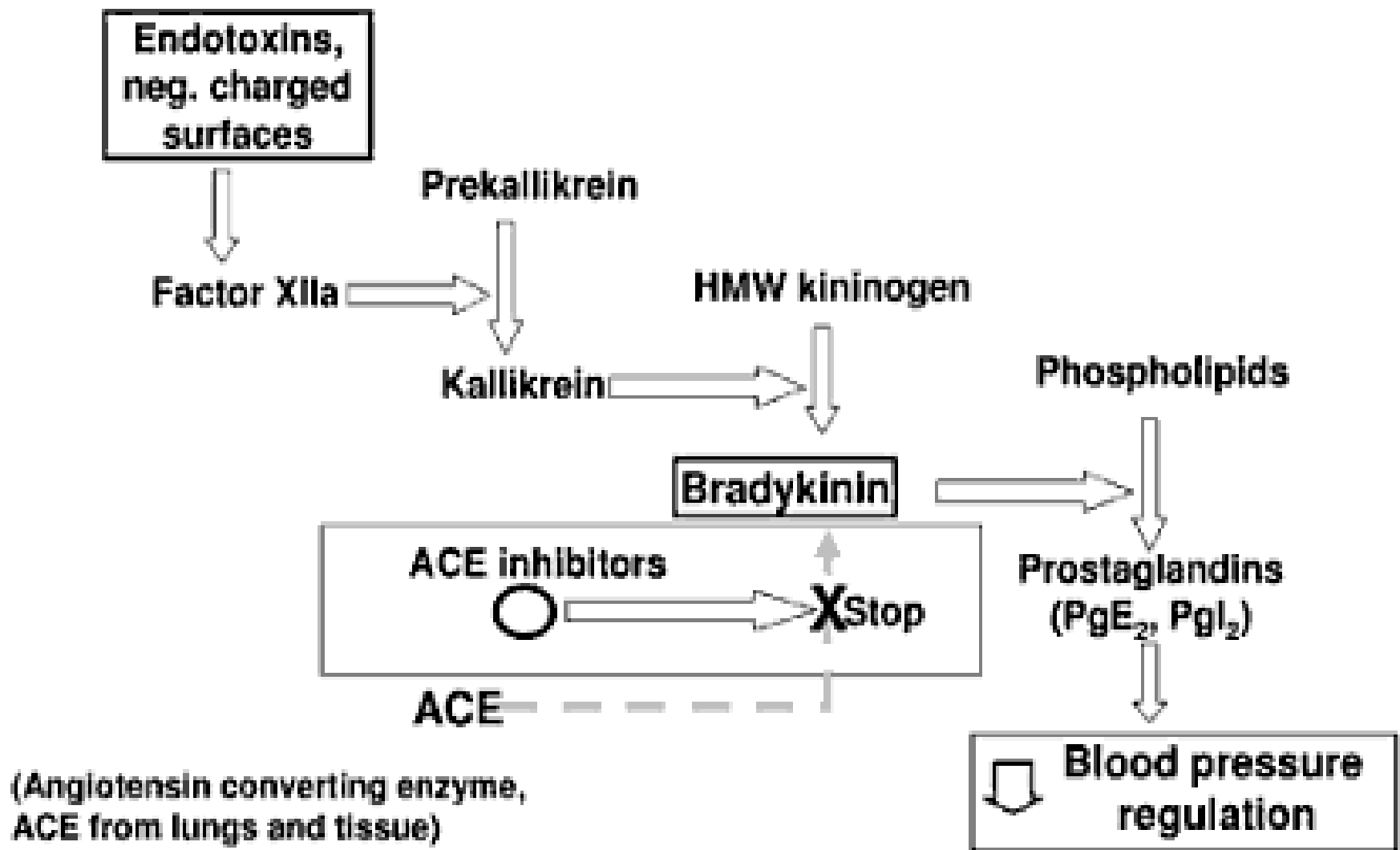


Fig. 1.17 Relative amount of IL-1 β gene expression in peripheral blood mononuclear cells from healthy volunteers, nondialyzed uremics and chronic hemodialysis patients treated with different dialyzers. Maximal accumulation of IL-1 β mRNA was observed in

blood samples taken from the venous line after 5 min of dialysis. IL-1 β gene expression could be detected in cells from all HD-patients, but not in healthy volunteers and nondialyzed uremics.

Source: adapted from Ref. [144].



Induktory oxidačního stresu

- HD nemocní trpí zvýšeným oxidačním stresem
 - zvýšená produkce volných radikálů
 - deficit některých antioxidantů
- Příčinou jsou
 - urémie
 - komorbidity
 - ztráty antioxidantů a stopových prvků při HD
 - bioinkompatibilita HD systému (dialyzační membrány, kontaminovaný dialyzační roztok)



Rotating Drum, Glasgow 1965



Bad Homburg 1999





5008

HDF postdiluce

Status

Informace

300

ART

umětlo
-155

UF-cli
3000

UF-doba
4:01

BVM-rychlost
1080

UF-objem
777

Pozad. Na
138

Pozad. Ete
32,0

Třída dialyzátoru

F HighFlux

Typ terapie

HDF postdiluce

Substituční rychlost

78

Hct-BVM

32

TP

7,5

VEN

umětlo
190

BPM

BTM-ustavení

BVM

BTM-řec

BVM

ml/h

1400

1050

700

350

0

0:00

0:30

1:00

1:30

Time

RBV

lit. RBV

102,0

99,5

97,0

94,5

92,0

KREVNI
SYSTÉM

PRAVA

DIALYZAT
MENU

UF
MENU

TERAPIE

RE-
INFUZE

ČISTĚNÍ

MOŽNOSTI

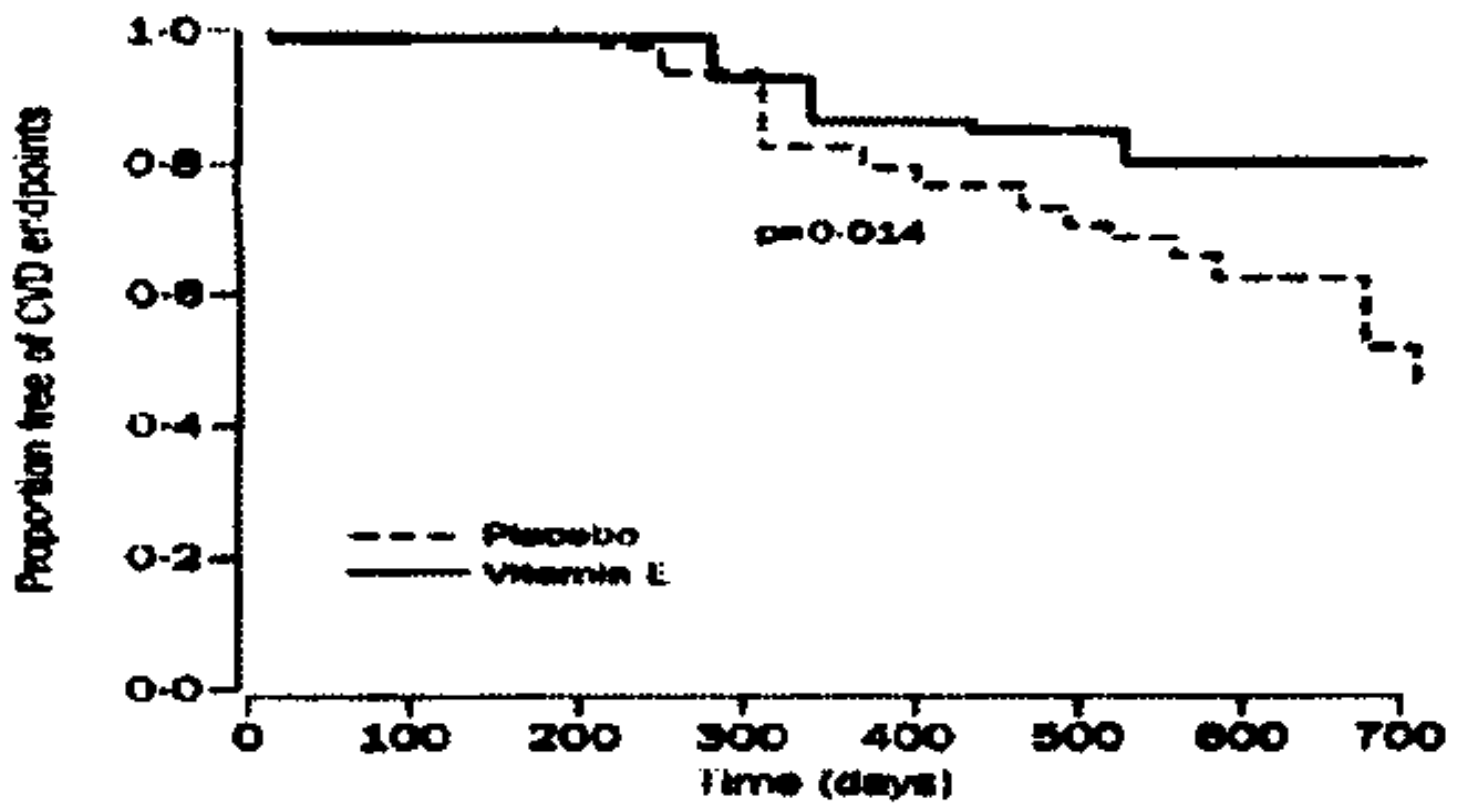
SYSTEM

11.12.2007 02:09





Secondary Prevention with Antioxidants of Cardiovascular disease in End-Stage Renal Disease (SPACE trial)



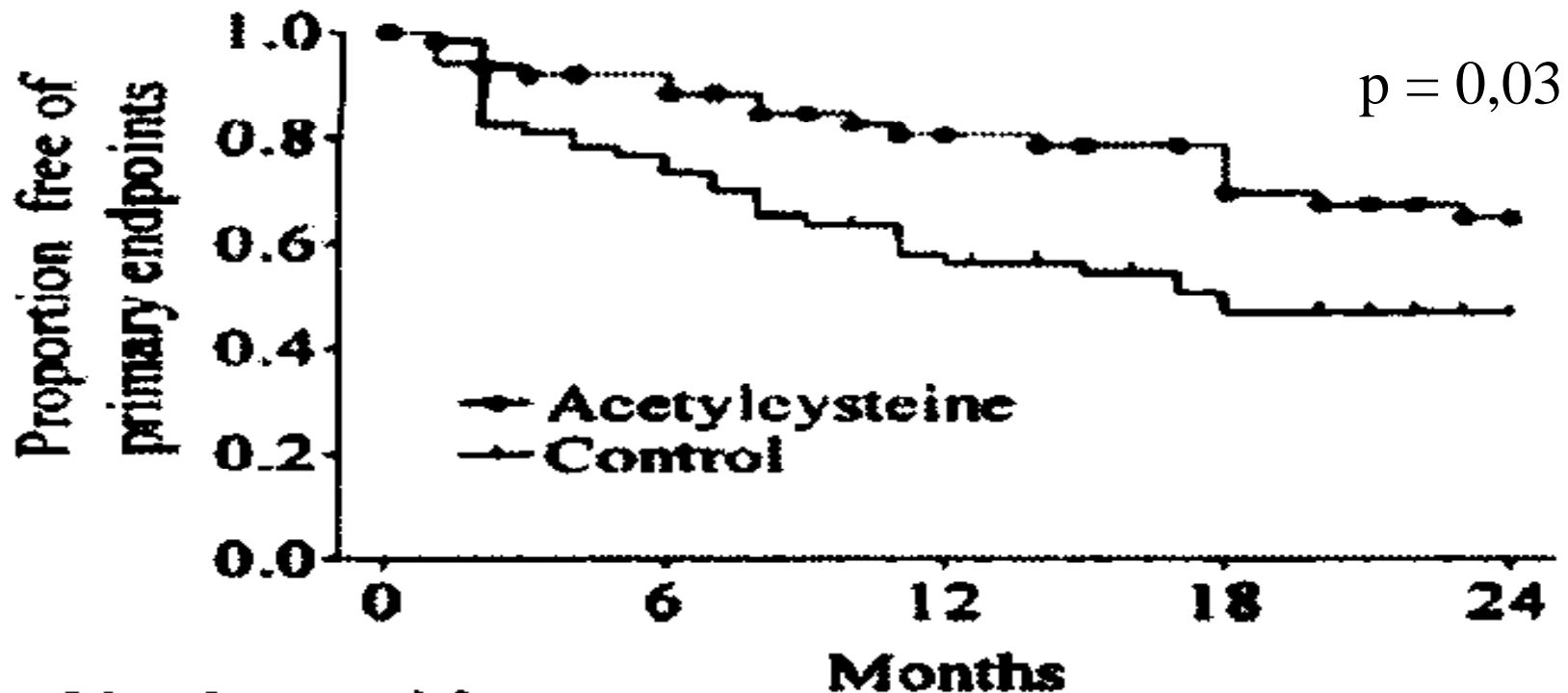
Number at risk	0	100	200	300	400	500	600	700
Placebo	99	97	96	74	67	60	59	57
Vitamin E	97	94	91	79	71	67	63	60

N=196

Boaz et al. *Lancet* 2000.

SPACE Trial - Endpoints

	<u>Vitamin E</u>	<u>Placebo</u>	<u>Relative Risk</u>	<u>p</u>
Total CVD	19	34	0.54	0.02
MI	8	18	0.45	0.04
Death (all)	31	29	1.09	0.70
Death (CVD)	9	15	0.61	0.25



Number at risk		Months	
ACC	64	40	26
Placebo	70	33	13

N=134

Tepel et al. *Circulation* 2003

Primary end point: composite variable consisting of: MI, PTCA, CABG, ischemic stroke, amputation, angioplasty: $p=0,03$.

Mortality (all): $p=NS$; mortality (CV): $p = NS$.

Antioxidační potenciál HD pacientů a možnosti jeho ovlivnění

- **Anémie při HD:** nemocní, kteří nepotřebují ke korekci anémie léčbu EPO, mají **jiný poměr SOD/GSHPx než nemocní léčení EPO.** Pravděpodobně jde o projev lepší **adaptace na oxidační stres.** (Eiselt J et al. Int J Artif Organs 2000;23:33-40)
- **Prevence lipoperoxidace při HD:** Dialyzační membrána s navázaným **vitaminem E** snižuje lipoperoxidaci. **Podobně ale působí také infúze vitaminu C** při dialýze s membránou bez vitaminu E. (Eiselt J et al. Artif Organs 2001;25:430-436)

Závěr

- Chronický zánět je závažným problémem v populaci dialyzovaných pacientů
- Pravděpodobně silně ovlivňuje mortalitu zejména nepřímo – přispívá k rychlé progresi KV chorob a k malnutrici
- Možnosti intervence jsou omezené – užívání biokompatibilních HD systémů (membrány, dial. roztoky), prevence a sanace infekcí
- Klinický význam antioxidantů (farmakologických, event. dietních) je sporný

Doporučené suplementy pro HD pacienty (EBPG)

- Thiamin 1,2 mg
- Riboflavin 1,2 mg
- Pyridoxin 10 mg
- **Vitamin C 75-90 mg**
- Kyselina listová 1 mg
- Vitamin B12 2,4 ug
- Niacin 15 mg
- Biotin 30 ug
- Kyselina pantothenová 5 mg
- **Vitamin E 400-800 IU v sekund. prevenci ICHS**