

entů před a po hemodialýze. Také prokázali, že hemodialyzační léčba pouze dočasně zlepšuje uremii, ale inhibiční efekt séra získaném před dialýzou přetrvává i navzdory chronické hemodialyzační léčbě. V další práci stejní autoři publikovali, že inhibiční efekt séra mizí po normalizaci renálních funkcí po úspěšné transplantaci ledviny (9).

Další studie využívající dechový test s erytromycinem u 18 pacientů (12 nemocných s chronickou glomerulonefritidou a 6 nemocných s ne-glomerulárním renálním onemocněním) pochází z roku 2014 (10). Nebyl prokázán žádný statistický rozdíl v aktivitě CYP3A4 ani u jedné skupiny pacientů s chronickým renálním onemocněním. Je nutno však doplnit, že ve skupině pacientů s chronickou glomerulonefritidou byli zařazeni pacienti užívající kortikoidy nebo jinou imunosupresivní terapii, která mohla mít vliv na aktivitu cytochromu p450 a tím i vést ke zkeslení výsledků.

Důležitým rozdílem u dechových testů prováděných s použitím erytromycinu je nutnost jeho podání intravenózně, na rozdíl od perorálně aplikovaného methacetinu.

Hlavní hypotéza vysvětlující snížení aktivity cytochromu p450 je přítomnost endogenních inhibitorů v krvi, které se hromadí v krvi při renální insuficienci (5, 9). V jedné práci výše zmíněného autora Michauda (9) se pokusili o identifikaci těchto mediátorů v uremickém séru. Provedli jeho frakcionaci a zjistili, že inhibiční efekt séra se vztahuje k proteinům s molekulární hmotností mezi 10–15 kDa, což by mohly být prozánětlivé cytokiny a parathormon (PTH). V další navazující studii z roku 2006 (11) demonstrovali, že právě PTH je hlavní mediátor zapojený do down-regulace jaterního cytochromu p450 u experimentálního zvířecího modelu s CKD. Paratyreoidektomie u animálních modelů s CKD pak vedla k vymizení inhibičního účinku – jejich sérum nevykazovalo na cytochrom p450 žádný vliv.

Pilotní studie

Teoreticky je možné předpokládat, že při selhávání funkce ledvin játra do jisté míry přebírají jejich funkci ve smyslu metabolismu a exkrece látek běžně vylučovaných močí. Na druhou stranu endogenní intoxikace, kterou chronická renální insuficience představuje, může mít na aktivitu cytochromu P450 i inhibiční účinky.

LITERATURA

1. Armuzzi A, Candelli M, Zocco MA, et al. Review article: breath testing for human liver function assessment. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1977–1996.
2. Matsumoto K, Suehiro M, Iio M, et al. ¹³C)methacetin breath test for evaluation of liver damage. *Dig Dis Sci* 1987; 32: 344–348.
3. Leblond F, Giroux L, Villeneuve JP, et al. Decreased in vivo metabolism of drugs in chronic renal failure. *Drug Metab Dispos* 2000; 28: 1317–1320.
4. Leblond F, Guévin C, Demers C, et al. Downregulation of hepatic cytochrome p450 in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 236–232.
5. Guévin C, Michaud J, Naud J, et al. Down-regulation of hepatic cytochrome p450 in chronic renal failure: role of uremic mediators. *Br J Pharmacol* 2002; 137: 1039–1046.
6. Dowling TC, Briglia AE, Fink JC, et al. Characterization of hepatic cytochrome p4503A activity in patients with end-stage renal disease. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 73: 427–434.
7. Nolin TD, Appiah K, Kendrick SA, et al. Hemodialysis acutely improves hepatic CYP3A4 metabolic activity. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2363–2367.
8. Michaud J, Nolin TD, Naud J et al. Effect of hemodialysis on hepatic cytochrome P450 functional expression. *J Pharmacol Sci* 2008; 108: 157–163.
9. Michaud J, Dubé P, Naud J, et al. Effects of serum from patients with chronic renal failure on rat hepatic cytochrome P450. *Br J Pharmacol* 2005; 144: 1067–1077.
10. Joy MS, Frye RF, Nolin TD, et al. In vivo alterations in drug metabolism and transport pathways in patients with chronic kidney diseases. *Pharmacotherapy* 2014; 34: 114–122.
11. Michaud J, Naud J, Chouinard J, et al. Role of parathyroid hormone in the downregulation of liver cytochrome P450 in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 3041–3048.

Do pilotní studie byli zařazeni pacienti s pokročilým stupněm CKD ve stadiu G3a-5 (dle eGFR – estimated glomerular filtration rate, hodnocené podle formule CKD-EPI), a také pacienti v pravidelném peritoneálně dialyzačním léčení (PD). Pacienti neměli anamnesticky žádné onemocnění jater nebo žlučových cest, vyřazeni byli diabetici a pacienti užívající imunosupresivní medikaci či enzymatické induktory. Pacienti v kontrolní skupině měli navíc normální renální funkci. Dechovým testem byla hodnocena celková kapacita metabolických jaterních funkcí vyjádřená kumulativním množstvím vyprodukovaného ¹³CO₂ v 40., 60. a 120. min dechového testu.

Vyšetřeno bylo celkem 31 pacientů, jejichž průměrný věk činil 50,9 let (18–75 let), mužů bylo 61 %. Celková kapacita metabolických jaterních funkcí je zobrazena v tab. 1 a v grafu 1. Z výsledků vyplývá, že pacienti s CKD mají obecně vyšší hodnoty dechových testů oproti kontrolám, nejvyšší rozdíl byl zjištěn u skupiny CKD 4. Tento nálezy by podporoval stimulaci jaterního cytochromu P450 u těchto pacientů. Pacienti léčení PD mají naopak nižší hodnotu dechového testu vůči kontrolám. Vysvětlení není jasné, může jít o chybu malých čísel. Je jisté potřeba doplnění dalších dat k objasnění této problematiky, včetně pacientů v pravidelném HD léčení.

Závěr

Změny v aktivitě cytochromu p450 mohou vést u pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD) k významným klinickým následkům, jako je např. akumulace léčiv, přemrštěné farmakologické odpovědi, toxicitu a také přináší zvýšený výskyt nežádoucích účinků léčiv. Navíc pacienti s pokročilými stadii CKD běžně užívají i 10–15 různých léků denně a jsou tak ještě více náchylní k lékovým interakcím a nežádoucím účinkům. Je tedy nepochybně potřeba uspořádání dalších studií k objasnění vlivu CKD na jaterní funkce, které mohou přinést poznatky využitelné při dávkování léčiv u těchto pacientů. Použití dechových testů s využitím neradioaktivních izotopů uhlíku představuje jistě jednu z perspektivních metod ke kvantifikaci jaterních funkcí u pacientů s CKD.