

POSTGRADUÁLNÍ NEFROLOGIE

VÝBĚR ZE SVĚTOVÉ LITERATURY S KLINICKÝMI KOMENTÁŘI

Ročník 1 Číslo 4

Prosinec 2003

Řídí redakční rada:

Předseda:

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

Členové:

Prof. MUDr. Sylvie Sulková, DrSc.,
Interní oddělení Strahov
1. LF UK a VFN, Praha

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.,
I. interní klinika 1. LF UK a VFN,
Praha

Informační bulletin
Postgraduální nefrologie

Vydává jako čtvrtletník
MMN – Mezinárodní medicínské
nakladatelství, s. r. o.

Redakce:

Mgr. J. Hořejší
Mgr. D. Lipovská

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

Zástupce:
MUDr. E. Houbová

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

Copyright © 2003
MMN – Mezinárodní medicínské
nakladatelství s. r. o. Praha.

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

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

OBSAH

- **Rozpory v posuzování koncentrace plazmatických natriuretických peptidů pro hodnocení stavu hydratace hemodialyzovaných pacientů 2**
- **Jaká jsou rizika parenterální aplikace železa a jak je minimalizovat? 3**
- **Měla by se K/DOQI definice chronického onemocnění ledvin změnit? 5**
- **Rizikové faktory chronického onemocnění ledvin v běžné populaci 7**
- **Je pro pacienty s městnavou srdeční slabostí vhodnější metodou nábrady funkce ledvin peritoneální dialýza nebo hemodialýza? 9**
- **Alportův syndrom i benigní familiární hematurie jsou způsobeny mutacemi genů pro kolagen IV 11**



Vydávají:
Česká nefrologická společnost a Česká transplantační společnost



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

Rozpory v posuzování koncentrace plazmatických natriuretických peptidů pro hodnocení stavu hydratace hemodialyzovaných pacientů

Lee SW, Song JH, Kim GA, Lim HJ, Kim MJ. Plasma brain natriuretic peptide concentration on assessment of hydration status in hemodialysis patient. *Am J Kidney Dis* 2003;41:1257-1266.

Autoři měřili plazmatické koncentrace ANP, BNP a cGMP před a po hemodialýze s cílem určit význam hladin BNP pro stav hydratace. Současně proto sonograficky stanovovali průměr dolní duté žíly (DDŽ) jako ukazatel stavu hydratace v intravaskulárním objemu (ovšem za předpokladu nepřítomnosti pravostranného srdečního selhávání, pravostranné chlopenní vady či exsudativní perikarditidy). Dále na principu bioimpedometrie (BIA) stanovovali celkovou tělesnou vodu a měřili poměr extracelulární a celkové tělesné tekutiny (ECT/TBW). Tato metoda není na rozdíl od sonografického vyšetření průměru dolní duté žíly ovlivněna stavem myokardu.

Sonografická a bioimpedometrická vyšetření stavu hydratace byla provedena před hemodialýzou a v odstupu 30 až 40 minut po ukončení procedury. Výsledky těchto zobrazovacích metod byly do celkového hodnocení zahrnuty jen tehdy, pokud byla při dané hemodialýze ultrafiltrací dosažena předepsaná „suchá“ hmotnost.

Do studie bylo zařazeno 49 osob s chronickým selháním ledvin, průměrný věk byl 53 let, průměrná délka chronického hemodialyzačního léčení 31 měsíců, 47 % bylo diabetiků. Do sledování nebyli zahrnuti pacienti s ischemickou chorobou srdeční (definovanou jako stav po infarktu myokardu, angina pectoris či stav po angioplastice koronárních cév), a to proto, že přítomnost ischemické choroby srdeční může ovlivňovat hladiny BNP (Stein 1998). Průměrná tělesná hmotnost po dialýze byla 56 kg, průměrná koncentrace hemoglobinu byla 86 g/l (neboli poměrně nízká) a průměrná koncentrace albuminu v séru byla 34 g/l (rovněž nízká). Zadaná „suchá“ hmotnost nebyla během studie měněna.

Dále byl vyhodnocen EKG záznam v den dialýzy (EKG kritéria hypertrofie levé komory byla přítomna u 60 % pacientů) a echokardiografický nálezn, pokud bylo ECHO vyšetření provedeno v intervalu 12 měsíců před vlastní studií. Koncentrace vasohormonů byly měřeny radioimunoesejemi, koeficienty variace uvnitř i mezi jednotlivými kity byly kolem 5 %.

Predialyzační koncentrace ANP, BNP i cGMP byly u hemodialyzovaných pacientů vyšší než u zdravých kontrol, avšak příznačný byl velmi vysoký rozptyl hodnot mezi jednotlivými pacienty (tento nálezn je v obdobných studiích pravidlem). Po hemodialýze hodnoty ANP a cGMP významně klesly, avšak hodnoty BNP se v souboru jako celku statisticky nezměnily.

Při hodnocení stavu hydratace podle sonografie dolní duté žíly bylo 5 pacientů (10,2 % souboru) převodněno, ostatní (89,8 %) byli podle výsledků tohoto vyšetření v pásmu normohratace či dehydratace (ultrazvukové vyšetření bylo provedeno s takovým časovým odstupem po hemodialýze, který umožnil dostatečnou ekvilibraci tekutin mezi tělesnými kompartmenty po dialýze, i když nikoli úplnou – ta nastává až za více než 60 minut). Všichni pacienti, kteří spadali do skupiny převodněných, měli vysoké sérové koncentrace BNP. Vysoké koncentrace BNP v séru byly však časté i u pacientů, kteří byli po dialýze podle sonografického vyšetření DDŽ již normohydratovaní či dokonce dehydratovaní. Vysoká koncentrace BNP má tedy pro rozpoznání hyperhydratace vysokou senzitivitu, avšak nízkou specifitu.

Při posuzování hydratace bioimpedometrickým vyšetřením byly nálezy obdobné. Opět byly zjištěny u převodněných pacientů vysoké koncentrace ANP i BNP a opět tyto vysoké koncentrace ANP a zejména BNP měly vysokou senzitivitu, avšak nízkou specifitu pro rozpoznání převodněn.

Dalším významným nálezem byla velmi výrazná pozitivní lineární korelace mezi koncentrací BNP před a po hemodialýze (korelační koeficient $r = 0,949$). Korelace byla zjištěna i mezi predialyzačními koncentracemi ANP a BNP (což bylo očekávané). Nebyla však zjištěna korelace mezi BNP a celkovou tělesnou vodou (TBW). Chybějící korelace mezi předdialyzační koncentrací BNP a celkovou tělesnou vodou byla jedním z momentů, které vedly autory k závěru, že přínos BNP pro posuzování stavu hydratace pacientů se selháním ledvin je omezený (viz dále).

Hodnoty BNP byly signifikantně vyšší u těch pacientů, kteří měli ECHO abnormality (hypertrofii a/nebo dilataci levé komory), což je sice v souladu s očekáváním, avšak dále to ztěžuje posuzování vztahu mezi převodněním a koncentrací BNP.

Pro eliminaci vlivu změn srdeční geometrie byla následně provedena samostatná analýza biochemických vs. zobrazovacích parametrů v podskupině 15 pacientů, kteří měli ECHO nálezy v normě. Zde byla zjištěna korelace mezi BNP a poměrem extracelulární vody k celkové tělesné vodě (ECT/TBW, bioimpedometrické vyšetření), avšak nebyla nalezena korelace mezi koncentrací BNP před hemodialýzou a sonografickým vyšetřením dolní duté žíly. To znamená, že pokud byla morfologie levé komory normální, koncentrace BNP odrážela stav hydratace (určený bioimpedometrií). Již výše bylo uvedeno, že ve skupině jako celku (tj. bez ohledu na echokardiografický nálezn) takováto korelace mezi BNP a stavem hydratace nalezena nebyla.

Autoři uzavírají, že koncentrace BNP v séru je sice pro posouzení stavu hydratace hemodialyzovaných pacientů citlivější než ANP a cGMP, avšak není dostatečně spolehlivým ukazatelem. Stanovení BNP má vysokou senzitivitu, avšak nízkou specifitu pro rozpoznání hyperhydratace a vůbec už nerozliší normohydrataci od dehydratace. Koncentrace po hemodialýze klesají, jsou však stále vyšší a navíc korelují s výchozí predialyzační hodnotou. Celkovou výpočetní hodnotu koncentrace BNP pro detekci převodně-

ní považují autoři za omezenou, neboť sama o sobě neumožní rozlišit mezi převodněním a zvýšenou zátěží srdce v dlouhodobém hodnocení dialyzovaných pacientů.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Sulková, DrSc.

V praxi je obtížné rozlišit mezi dysfunkcí levé komory a „čistým“ převodněním, neboť obě situace spolu bývají spojeny (jedna navozuje druhou). Srdeční dysfunkce vede k retenci tekutin, a stejně tak retence tekutin může vyvolat srdeční selhání. Velmi často nelze u hemodialyzovaných pacientů bezpečně rozlišit, co je příčinou a co následkem (selhávající komora vs. retence tekutin). V tomto kontextu se zvažuje přínos stanovení srdečních natriuretických peptidů, které by mohly být markerem převodnění.

Atriální natriuretický peptid (ANP, atrial natriuretic peptide, 28 aminokyselin) je tvořen myocyty srdečních síní. Je degradován především v ledvinách, a to poměrně rychle. Jeho biologický poločas trvá jen 2–4 minuty. Koncentrace ANP souvisí se srdečním plněním a též s objemem síní. U hemodialyzovaných pacientů je koncentrace ANP v séru obvykle zvýšená až velmi vysoká a po hemodialýze klesá.

Hlavním místem produkce BNP (brain natriuretic peptide) jsou myocyty srdečních komor. Molekula je tvořena 32 aminokyselinami a její poločas v plazmě je 20 minut.

BNP vyvolává natriurézu, vazodilataci, inhibici systému renin-angiotenzin-aldosteron a inhibici sympatiku. Celkově tedy působí proti retenci tekutin. Koncentrace BNP v séru souvisí s hmotností a funkcí levé komory, při hypertrofii a dilataci se zvyšují. Změny koncentrace BNP jsou relativně pomalé, neboť sekreční odezva na stimulus je podmíněna genovou expřesí neboli novou tvorbou.

Oba natriuretické peptidy jsou u dialyzovaných pacientů zvýšeny. Důvody jsou komplexní (zejména zvýšení tvorby, zčásti i chybějící eliminace). Studie, které se zabývají dynamikou jejich koncentrací, odpovídní na ultrafiltraci a vztahem ke kardiovaskulární morfologii a kardiovaskulárnímu postižení, jsou jen ojedinělé a bobužel výsledky jsou tak rozporuplné, že na jejich podkladě nelze vytvořit ucelený pohled na problematiku. Především je charakteristická velmi vysoká variabilita hodnot mezi jednotlivými pacienty. Dalším nálezem je sice pokles koncentrací po dialýze, avšak nikoli jejich plná normalizace. Je otázkou, zda tento jen částečný pokles je důsledkem trvající hyperhydratace či poruchy redistribuce tělesných tekutin, či se v něm odráží prodloužená eliminace samotných hormonů z organismu, anebo zda je důsledkem změny morfologie a geometrie myokardu bez ohledu na stav hydratace.

Suda (2002) je při rozvábách o přínosu BNP pro rozpoznání hyperhydratace pesimistický. Nenašel totiž korelaci mezi změnou tělesné hmotnosti při hemodialýze a mezi změnou koncentrace BNP. Takovýto závěr však není úplně přesný: koncentrace BNP se zřejmě může měnit až s časovým zpožděním a navíc, pokud BNP při hemodialýze neklesá, znamená to, že trvá stimulus pro jeho sekre-

ci, neboli že pacient může být stále ještě převodněn (ovšem autoři nevyhodnocovali současně stav myokardu).

Nishikimi našel, že BNP (stejně jako ANP) klesá po hemodialyzační proceduře uprostřed a na konci týdne, nikoli však na začátku, tj. po hemodialýze po nejdelším časovém intervalu. Hypoteticky uvažuje, že po první hemodialýze v týdnu zůstává pacient převodněn a až v průběhu týdne se hydratace vyrovná.

Koncentrace BNP a ANP se v průběhu hemodialýzy měnily odlišným způsobem, což může být vysvětleno rozdílným mechanismem sekrece obou peptidů, dále i rozdílnou molekulovou hmotností a rozdílným biologickým poločasem.

Žádná ze studií, které navrhovaly BNP jako marker hyperhydratace, nesledovala souběžně stav hydratace zobrazovací technikou. V tomto ohledu je prezentovaná práce ojedinělá (použila souběžné sonografické a bioimpedimetrické měření). Koncentrace natriuretických peptidů však nebyly s výsledky vyhodnocení stavu hydratace vždy v souladu, a tak je více než pravděpodobné, že vyšetření koncentrací natriuretických peptidů u dialyzovaných pacientů samo o sobě není dostatečně citlivé pro rozpoznání, zda hyperhydratace je důsledkem či příčinou srdečního přetížení.

Literatura

Mallamaci F, Zocchali C, Tripepi G, et al. Diagnostic potential of cardiac natriuretic peptides in dialysis patients. *Kidney Int* 2001;59:1559-1566.

Nishikimi T, Yoshihara F, Morimoto A, et al. Relationship between left ventricular geometry and natriuretic peptide levels in chronic hemodialysis patients: influence of coronary artery disease. *Am J Kidney Dis* 2001;37:1201-1208.

Stein BC, Levin RI. Natriuretic peptides: physiology, therapeutic potential, and risk stratification in ischemic heart disease. *Am Heart J* 1998;135:914-923.

Suda T, Osajima A, Iwamoto M, et al. The mature form of adrenomedullin correlates with brain natriuretic peptide in plasma of chronic hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2002;57:444-451.

Zocchali C, Benedetto FA, Malatino L, et al. Left ventricular mass is a major determinant of plasma natriuretic peptides in patients with chronic renal failure. *J Hypertens* 1999;17(Suppl 3) (abstrakt).

Jaká jsou rizika parenterální aplikace železa a jak je minimalizovat?

Fishbane S. Safety in iron management. *Am J Kidney Dis* 2003;41(Suppl 6):18-26.

Léčba anémie pacientů se selháním ledvin rekombinantním lidským erythropoetinem znamenala obrovský kvalitativní skok. Nikdo by si dnes už vůbec neuměl představit, že by se nízké hladiny hemoglobinu dialyzovaných pacientů měly buď přehlížet či částečně korigovat krevními převody tak, jak bylo obvyklé ještě na konci osmdesátých let.

Současně je dobře známo, že pokud není v organismu dostatek zásob železa, je rekombinantní erythropoetin neú-

činný. Většině hemodialyzovaných pacientů musí být alespoň po určité časové období podáváno železo parenterálně – intravenózně (tj. do návratového dialyzačního setu v průběhu hemodialyzační procedury), léčba per os není dostatečně účinná. Parenterální aplikace železa však v sobě skrývá i určitá rizika.

Práce podává ucelený přehled problematiky: analyzuje možné nežádoucí účinky jednotlivých preparátů železa, jejich kardiovaskulární riziko a riziko infekce u hemodialyzovaných pacientů léčených parenterálním železem. Na podkladě této analýzy vyhodnocuje vztah mezi rizikem na straně jedné a přínosem, který dostatečné zásoby železa v organismu znamenají, na straně druhé. Jsou diskutovány tři lékové formy: komplex železa s dextranem (iron dextran), glukonan sodno-železitý (sodium ferric gluconate, Fe glukonát, u nás rutinně používaný preparát Ferrlecit, obsahující v jedné ampulce po 5 ml 62,5 mg prvkového trojmocného železa) a oxid železitý se sacharózou (iron sucrose, Fe sacharát).

K nežádoucím účinkům patří lokální reakce v místě vpichu (to nepřipadá při aplikaci do dialyzačního setu v úvalu), dále průjem, nauzea a kovová chuť v ústech. Alergická reakce může být různě výrazná, od urtikarií, zrudnutí, dušnosti, hypotenze až po šok a kardiorepirační zástavu.

Výskyt fatálních anafylaktických reakcí je popisován pouze u preparátu na bazi dextranu, a to v incidenci 0,6 až 1,8 % (3 pacienti ze 481 léčených, celkově aplikováno 2 100 dávek buď 250 mg či 500 mg; u dalších 8 pacientů byla reakce sice závažná, ale nikoli letální). Při podávání jiných sloučenin železa byly alergické projevy podstatně méně časté a fatální reakce se nevyskytly. Proto by podle doporučení autora měl být komplex železa s dextranem vyhrazen pro výjimečné situace. Dva další preparáty (Fe glukonát a Fe sacharát) mohou být podávány zcela bez obav ze život ohrožující anafylaktické reakce.

Kardiovaskulární riziko je teoreticky odvoditelné ze zvýšeného oxidačního stresu při existenci volného železa. Katalyticky aktivní železo vede k tvorbě volných hydroxylových radikálů, které spadají mezi tzv. ROS (reactive oxygen species). Důsledkem je mimo jiné zvýšená peroxidace lipidů, se svou známou rolí v patogenezi aterosklerózy. V roce 1981 byla na základě pozorování, že akutní infarkt myokardu je u žen v reprodukčním věku podstatně méně častý než u mužů a dále podstatně nižší u mužů, jsou-li tito dárce krve (a mají nižší stav zásob železa v organismu), formulována tzv. „iron hypothesis“, tj. teorie o souvislosti mezi stavem zásob železa v organismu a kardiovaskulárním rizikem. Nelze však přímo uzavřít, že by měla platit i pro hemodialyzované pacienty (existují i studie v běžné populaci, které souvislost mezi zásobním železem a kardiovaskulárním rizikem nezjistily). Jsou však citovány tři práce, které nacházejí u hemodialyzovaných pacientů vyšší relativní riziko (mezi 1,1 a 2,4) v souvislosti s vyšším stavem zásob železa, resp. s vyšší aplikovanou dávkou železa za určité období (například práce Feldmana z roku 2002). Přínos terapie železem je však podstatně výraznější a významnější, než toto jen relativně průkazné riziko.

Riziko infekce je však významnou otázkou. Opakovaně se ukázalo, že vysoký stav zásob železa snižuje beztak již narušené imunitní funkce (fagocytózu) dialyzovaných pacientů. Riziko infekce se zdá být vyšší pro oxid železitý se sacharózou než pro glukonan sodno-železitý či pro sloučeniny železa a dextranu. Z hlediska infekce by bylo obzvlášť rizikové, kdyby v organismu bylo volné železo. Teoreticky to může nastat, je-li aplikace rychlejší než potenciál vazebných kapacit a mechanismů.

Jak ukázaly farmakokinetické studie se značenou sledovanou látkou, po podání Fe glukonátu je veškeré volné železo okamžitě vychytáno v retikuloendotelovém systému (RES) a až poté řízeně uvolňováno a transportováno navázané na transferin. To znamená, že nenastane situace, kdy je v cirkulaci volný reaktivní prvek železa.

Jiná je situace při aplikaci Fe ve formě sacharátu. Zde je sice část též ihned vychytána v RES a až odtud uvolňována pro navázání na transferin, ale část se do RES nedostává a cirkuluje volně v krvi. Po podání 100 mg tohoto preparátu na začátku dialýzy vzrostla saturace transferinu až na více než 80 % (a u části pacientů vysoce nad 100 %; při výchozí průměrné hodnotě 20 %). U 50 % pacientů bylo detekováno volné železo v krvi za 3,5 hodiny po podání.

S tím je spojeno přímé riziko bakteriálního růstu. Jak ukázaly studie *in vitro* (Parkkinen 2000), pokud se v séru hemodialyzovaných pacientů vyskytovalo elementární železo, byl podněcován růst bakterií (*Staphylococcus epidermidis*). Pokud toto železo bylo vázané (po přidání apotransferinu), růst bakterií nenastal, stejně jako ve vzorcích před podáním železa a ve vzorcích kontrolních. Vzhledem k dalším faktorům, přímo či nepřímo zvyšujícím riziko bakteriálních a jiných infekcí u hemodialyzovaných osob (přímé opakované vstupy do oběhu; sekundární komplexní porucha obranyschopnosti organismu; malnutrice aj.), nelze riziko infekce ve spojitosti s tímto preparátem železa zanedbat. Naopak, Fe glukonát se jeví jako bezpečný, nebo přinejmenším bezpečnější.

Mezi třemi alternativami (sloučeniny železa na bazi dextranu, glukonátu a sacharátu) se tedy glukonát jeví jako nejvýhodnější: nemá závažné alergické reakce a nezvyšuje riziko infekce.

V práci je však uvedena ještě studie Zagera *in vitro*, která upozorňuje přece jen na určité negativní vlastnosti nejen sacharátu železa, ale i glukonátu. V experimentu byly sledovány jednak stupeň oxidace (měřeno vzestupem hodnot malondialdehydu) a dále i letální poškození buněk (uvolnění LDH). Vzestup hodnot malondialdehydu byl u obou preparátů shodný (a poněkud nižší než u dextranu železa). Letální poškození buněk v experimentu bylo u sacharátu velmi výrazné a u dextranu železa prakticky žádné, na druhou stranu však bylo přece jen patrné i u Fe glukonátu (i když podstatně nižší než u Fe sacharátu). Zdá se však, že určité biologické důsledky jsou spojeny se všemi používanými preparáty.

Preparáty železa pro parenterální aplikaci jsou pro hemodialyzované pacienty nezbytné. Jejich riziko je podstatně nižší ve srovnání s prospěchem, který přinášejí. Ze současných preparátů se jeví jako nejvýhodnější Fe glukonát

(ferri natrii gluconas, Ferrlecit®), tj. preparát, který se používá také u nás.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Sulková, DrSc.

Prakticky všechny organismy pro své přežívání potřebují železo. Mimo jiné je potřebné pro oxidační fosforylaci neboli proces, jímž organismus tvoří skladovatelnou energii, tj. energii ve formě adenosin trifosfátu. Tím je dán význam nejen pro organismy s vyvinutou krevtvořbou, ale i pro mikroorganismy.

Organismus své zásobní železo pečlivě stráží a chrání před ztrátami. Ty mohou nastat prakticky jen při krvácení. U hemodialyzovaných pacientů je úbytek železa v organismu vzhledem k neopominutelným krevním ztrátám v mimotělním krevním okruhu pravidlem – v tom se hemodialyzovaný pacient zcela zásadně liší od ostatních osob, včetně pacientů léčených peritoneální dialýzou.

Přístup k léčbě železem je proto u hemodialyzovaných pacientů zcela odlišný – dalo by se říci, že je třeba, aby byl podstatně radikálnější. Na druhou stranu nelze tak úplně podcenit riziko, které s sebou přináší. To může mít v zásadě dvojí východisko: buď je suplementace příliš velká či příliš rychlá a vytvoří se nadměrné (nekontrolované) zásoby železa v organismu, nebo se přinejmenším po určitou dobu v oběhu vyskytuje volné, nenavázané železo. Jak ukázáno výše, problém volného železa v cirkulaci může provázet Fe sacharát.

I když se zdá, že železo lze aplikovat bezpečně, je přinejmenším třeba vědět o teoretických rizicích i o studiích, které přinášejí ať již laboratorní či klinický doklad o možných důsledcích. Tak například ve zcela nedávné studii u 79 hemodialyzovaných pacientů Drueke (2002) ukázal, že dávka parenterálně podaného železa (průměrně 1 600 mg/rok, ve formě Fe sacharátu) korelovala s koncentrací produktů pokročilé oxidace (jsou považovány za jeden z markerů oxidačního stresu) a dokonce s mírou poškození stěny karotid (tloušťkou intimy a media). Ve stejném roce publikoval Feldman sledování více než 10 000 hemodialyzovaných pacientů z roku 1994: pacienti, jimž bylo předepsáno více než 1 000 mg Fe dextranu, měli horší mortalitu a morbiditu ($p = 0,03$ ve srovnání s pacienty, kteří Fe nedostali). Zcela nedávno publikoval Michelis svá pozorování o možném nárůstu karbonylového stresu po Fe glukonátu. Na našem pracovišti jsme po podání Fe glukonátu pozorovali signifikantní vzestup AOPP a také PAPP-A (pregnancy-associated plasma protein-A) – plazmatického proteinu, jehož zvýšená exprese byla prokázána v exulcerovaných aterosklerotických plátech a jehož zvýšené plazmatické koncentrace byly pozorovány u pacientů s akutním koronárním syndromem (Bayes-Genis 2001).

Vzhledem k těmto skutečnostem je zřejmé, že parenterální aplikace železa během hemodialýzy je nezbytná, měly by však být využity známé cesty, jak zmírnit její rizika (být jsou s ohledem na přínos velmi malá). Především je třeba preferovat ty preparáty, které nejsou provázeny

rizikem anafylaxe, tj. nepodávat dextranovou sloučeninu železa. Dále je vhodné podávat železo spíše v menších dávkách a prodloužit dobu aplikace. Na našem pracovišti v současné době podáváme jednotlivou dávku 31,25 mg (1/2 ampulky Ferrlecitu) v infuzi 100 ml fyziologického roztoku po dobu 20–60 minut.

Poděkování MUDr. Magdaleně Hořejší za odbornou spolupráci.

Literatura

Bayes-Genis A, Conover CA, Overgaard MT, et al. Pregnancy-associated plasma protein-A as a marker of acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001;345:1022–1029.

Drueke T, Witko-Sarsat V, Massy Z, et al. Iron therapy, advanced oxidation protein product and carotid artery intima-media thickness in end-stage renal disease. *Circulation* 2002;106:2212–2217.

Feldman HI, Santanna J, Guo W, et al. Iron administration and clinical outcomes in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:734–744.

Horejsi M, Kalousova M, Sulkova S, et al. Intravenous iron increases pregnancy-associated plasma protein-A and advanced oxidation protein products in chronic haemodialysis patients. *Abstract, Nephrol Dial Transplant* 2003;18(Suppl 4):186–187.

Michelis R, Gery R, Sela S, et al. Carbonyl stress induced by intravenous iron during haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:924–930.

Parkkinen J, von Bonsdorff L, Peltonen S, et al. Catalytically active iron and bacterial growth in serum of haemodialysis patients after iv iron-assacharate administration. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1827–1834.

Zager RA, Johnson ACM, Hanson SY, et al. Parenteral iron formulations: a comparative toxicologic analysis and mechanisms of cell injury. *Am J Kidney Dis* 2002;40:90–103.

Měla by se K/DOQI definice chronického onemocnění ledvin změnit?

Chen, ML, Hsu C. Controversies in Nephrology. Should the K/DOQI definition of chronic kidney disease be changed? *Am J Kidney Dis* 2003;42:623–625.

Levey AS, Coresh J. Controversies in Nephrology. Should the K/DOQI definition of chronic kidney disease be changed? *Am J Kidney Dis* 2003;42:626–630.

V uplynulých letech věnovali nefrologové intenzivní pozornost zlepšení kvality léčby nemocných s chronickým selháním ledvin. Morbidita a (zejména kardiovaskulární) mortalita dialyzovaných nemocných zůstává ale velmi vysoká, mj. zřejmě i proto, že se řada komplikací (např. anémie, hypertrofie levé komory srdeční, poruchy kalciumfosfátového metabolismu) rozvíjí již v časnějších fázích chronické renální insuficience. Je pravděpodobné, že časná diagnóza a léčba některých z těchto komplikací by mohla nejen zpomalit progresi chronické renální insuficience, ale i zlepšit prognózu dialyzovaných nemocných. Jedním z důvodů pozdní diagnózy a léčby chronických nemocí ledvin je zřejmě i chybění obecně akceptovaných definic a klasifikace stadií chronické renální insuficience.

Americká National Kidney Foundation proto publikovala v únoru 2002 v rámci programu K/DOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) doporučení pro hodnocení, klasifikaci a stratifikaci chronických nemocí ledvin (K/DOQI Guidelines, 2002, Levey et al., 2003).

Cílem těchto doporučení je definovat chronické onemocnění ledvin a klasifikovat jeho stadia bez ohledu na vyvolávající příčinu, zhodnotit význam laboratorních vyšetření pro hodnocení chronického onemocnění ledvin, posoudit vztah mezi úrovní renální funkce (glomerulární filtrace) a výskytem komplikací chronického onemocnění ledvin a stratifikovat riziko ztráty funkce ledvin a vývoje kardiovaskulárních komplikací.

Chronické onemocnění ledvin je definováno jako poškození ledvin nebo snížení funkce ledvin (pokles glomerulární filtrace pod 1,0 ml/s) trvající alespoň tři měsíce. Perzistující proteinurie (albuminurie) se pokládá za hlavní ukazatel poškození ledvin, dalšími ukazateli jsou abnormality močového sedimentu, abnormální biochemické vyšetření krve a moči a abnormální nálezy při použití zobrazovacích metod. Glomerulární filtrace je nejlepším parametrem funkce ledvin. V praxi lze k jejímu odhadu použít výpočty dle rovnice Cockcrofta a Gaulta a dle studie MDRD (Levey et al., 1999). Vzorec dle Leveyho koreluje u pacientů se sníženou renální funkcí s glomerulární filtrací lépe než vzorec dle Cockcrofta a Gaulta a na rozdíl od něj nevyžaduje znalost váhy. Měření clearance kreatininu není přesnější než výpočet glomerulární filtrace dle uvedených vzorců. Pro stanovení proteinurie autoři doporučují používat poměr albumin/kreatinin nebo poměr proteinurie/kreatinin.

Chronické onemocnění ledvin je dle glomerulární filtrace rozděleno (klasifikováno) do pěti stadií: 1) poškození ledvin s normální nebo zvýšenou glomerulární filtrací (glomerulární filtrace $> 1,5 \text{ ml/s/1,73 m}^2$); 2) poškození ledvin s mírným snížením glomerulární filtrace (glomerulární filtrace $1,0\text{--}1,49 \text{ ml/s/1,73 m}^2$); 3) snížení glomerulární filtrace středního stupně (glomerulární filtrace $0,5\text{--}0,99 \text{ ml/s/1,73 m}^2$); 4) snížení glomerulární filtrace těžkého stupně (glomerulární filtrace $0,25\text{--}0,49 \text{ ml/s/1,73 m}^2$); 5) selhání ledvin (glomerulární filtrace $< 0,25 \text{ ml/s/1,73 m}^2$ nebo nutnost dialýzy). Dle americké studie NHANES III se odhaduje, že v populaci je 3,3 % pacientů ve stadiu 1; 3,0 % pacientů ve stadiu 2; 4,3 % pacientů ve stadiu 3, ale jen 0,2 % pacientů ve stadiu 4 a 0,1 % pacientů ve stadiu 5 (Jones et al., 1998). Pacientů se sníženou funkcí ledvin výrazně přibývá s věkem, např. ve věkové skupině nad 60 let je 17 % pacientů s glomerulární filtrací $< 1,0 \text{ ml/s/1,73 m}^2$ (Coresh et al., 2003).

U všech pacientů s chronickým onemocněním ledvin by měla být určena diagnóza (typ onemocnění ledvin), zhodnocena komorbidita, posouzena závažnost poškození ledvin (dle glomerulární filtrace), popsány komplikace, které souvisejí se stupněm snížení funkce ledvin, posouzeno riziko progresu renální insuficience a kardiovaskulární riziko. Léčba by měla být zaměřena na specifické onemocnění ledvin, komorbiditu, zpomalení progresu chronické renální insuficience, prevenci a léčbu kardiovaskulárních komplikací a prevenci a léčbu komplikací chronické renální insuficience, přípravu na náhradu funkce ledvin a její realizaci.

Z komplikací chronické renální insuficience a chronického selhání ledvin je speciální pozornost věnována hypertenzi, anémii, nutričnímu stavu, kostní chorobě a poruchám kalcium-fosfátového metabolismu, neuropatii a kvalitě života.

Doporučení také popisují, jak má být rychlost progresu odhadnuta z kalkulovaného poklesu glomerulární filtrace mezi dvěma měřeními, a uvádí, jakými opatřeními může být rychlost progresu chronické renální insuficience zpomalena: dobrou metabolickou kontrolou u diabetu, velmi dobrou kontrolou krevního tlaku a podáváním inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu či blokátorů receptorů pro angiotenzin II. Pro příznivý efekt omezení bílkovin v dietě, hypolipidemické léčby a částečné korekce anémie neexistují dostatečné doklady.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

V rámci cyklu Controversies in nephrology byla v American Journal of Kidney Diseases uveřejněna stanoviska k definicím a klasifikací chronického onemocnění ledvin.

Chen a Hsu v úvodu oceňují doporučení K/DOQI jako první pokus o jednotné názvosloví chronického onemocnění ledvin a připouštějí význam klasifikace pro stratifikaci kardiovaskulárního rizika, rizika progresu chronické renální insuficience a rizika vývoje komplikací snížené funkce ledvin. Kritizují ale termín chronické onemocnění ledvin, který byl vybrán proto, aby byl srozumitelný laické veřejnosti, ale nemusí být optimální pro komunikaci mezi lékaři a výzkumníky. Domnívají se, že se tento termín nakonec nemusí ujmout ani u laické veřejnosti. Termín chronické onemocnění ledvin jim připadá příliš široký, zahrnující velmi různá onemocnění od hypertenzní nefrosklerózy, přes podkovovitou ledvinu, až např. po Liddleův syndrom. Per analogiam se snaží dovozovat nevhodnost podobně definovaného pojmu chronické srdeční onemocnění. Stadium 5 nerozlišuje, zda je pacient léčen konzervativně, dialyzován či transplantován. Pojem stadium dle autorů nesprávně implikuje, že každé onemocnění ledvin musí nutně progredovat do vyšších stadií, tedy až do selhání ledvin, což jistě obecně neplatí. Navíc je dle autorů starší nemocný se sníženou funkcí ledvin (stadium 2–3) méně nemocen než např. mladý pacient s často relabujícími nefrotickým syndromem s normální renální funkcí (stadium 1). Závěrem autoři doporučují najít pro odborníky vhodnější a přesnější termíny než chronické onemocnění ledvin a navrhuje dále klasifikovat stadium 5 dle typu léčby (hemodialýza, peritoneální dialýza, transplantace). Stav pacientů ve stadiu 3–4 a nedialyzovaní pacienti ve stadiu 5 by měl být dle autorů označen chronická renální insuficience. Pojem stadium 1 a 2 by se ve vědecké literatuře vůbec neměl používat a stav pacientů by měl být charakterizován pouze jejich základním onemocněním. Pojem chronické onemocnění ledvin by tak měl být vyhrazen pouze stavům spojeným s významně sníženou renální funkcí.

Klasifikaci doporučení K/DOQI naproti tomu (celkem pochopitelně) obhajuje předseda pracovní skupiny, která doporučení připravila, Andrew Levey (a Josef Coresh). Dle jejich názoru nemůže být jako chronické onemocnění ledvin označován teprve stav, kdy došlo již k 50% ztrátě glomerulární filtrace. Pojem terminální selhání ledvin (end-

stage renal failure) také nemůže nabrát pojem selhání ledvin (stadium 5), protože terminální selhání ledvin je pojem vytvořený původně pro potřeby úbrady péče a zahrnuje pouze pacienty léčené dialýzou či transplantací. Je zřejmé, že v různých zemích se dostupnost dialýzy a transplantace ledvin velmi významně liší. Klasifikaci chronického onemocnění ledvin do stadií pokládají autoři za velmi užitečnou pro studium prevalence nemocí ledvin a pro širší diskusi nefrologů s veřejností i pacienty. Stupeň poklesu glomerulární filtrace (závažnost poruchy renální funkce) jistě není jediným faktorem určujícím prognózu nemocných, dalšími důležitými faktory jsou základní onemocnění a proteinurie (ale např. také krevní tlak). Pojem chronické srdeční onemocnění se sice opravdu nepoužívá, ale i pojmy srdeční selhání a ischemická choroba srdeční (coronary heart disease) jsou velmi široké a nezahrnují etiologii onemocnění. Termín chronické onemocnění ledvin je velmi výhodný, protože umožňuje v epidemiologických studiích zahrnout jak pacienty se sníženou funkcí ledvin, tak pacienty s proteinurií. Autoři se domnívají, že navrhovaný termín chronická renální insuficience nemá žádnou terminologickou výhodu proti termínu snížená renální funkce. Pokud by měl být zachován, měl by se používat pouze pro stadium 3–4 současné klasifikace (glomerulární filtrace 0,25–0,99 ml/s/1,73 m²), a nikoli pro stadium 5. Pacienti ve stadiu 5, kteří nejsou léčeni náhradou funkce ledvin buď na základě svého rozhodnutí, nebo nedostupnosti léčby, by měli být pokládáni za pacienty ve stadiu 5. Rozlišení stadií 3 a 4 je výhodné pro odlišení různého výskytu a závažnosti komplikací snížené funkce ledvin. Nefrolog by měl začít sledovat pacienty s chronickým onemocněním ledvin nejpozději ve stadiu 4 (glomerulární filtrace 0,25–0,50 ml/s/1,73 m²). Naproti tomu část pacientů ve stadiu 3 nedospěje do selhání ledvin. Zahrnout do klasifikace pacienty s chronickým onemocněním ledvin ve stadiu 1–2 nijak nevylučuje jejich další rozlišení dle diagnózy. Pro epidemiologické studie je ale důležité, aby byla známa i prevalence chronických onemocnění ledvin s normální nebo jen mírně sníženou funkcí ledvin. Autoři tedy doporučují současnou jednoduchou a snadno použitelnou klasifikaci zachovat, i když se nebrání další diskusi.

Otázkou jistě je, jak se máme ke klasifikaci National Kidney Foundation postavit u nás v České republice. Osobně si myslím, že navržená klasifikace by mohla významně pomoci ve standardizaci používané terminologie a v komunikaci jak mezi lékaři navzájem, tak mezi lékaři a laickou veřejností včetně pacientů. Klasifikace stupně poškození renální funkce jistě nevylučuje, aby byl pacient současně klasifikován ještě podle dalších parametrů (základní diagnózy, proteinurie, přítomnosti komplikací aj.). Pokud probíhající i budoucí studie ukáží, že by bylo vhodné klasifikaci modifikovat (např. změnit hranice mezi jednotlivými stadii), je to jistě možné, ale změna by opět měla být iniciována např. NKF, ASN, ISN, nebo ERA-EDTA. Není vyloučeno, že klasifikace NKF tyto organizace inspiroje k vlastní klasifikaci, i když by mi to v této chvíli nepřipadalo příliš přínosné. Z praktických důvodů se mi zdá

vhodnější používat u jednotlivých stadií slovní popis raději než stadium. Je tedy lepší hovořit o chronickém onemocnění ledvin s těžkým poklesem glomerulární filtrace než o chronické onemocnění ledvin 4. stadia. Myslím, že by bylo velmi užitečné, aby se i v překladu anglických termínů do češtiny terminologie ustálila (překlad by mohl být např. po event. připomínkách širší veřejnosti doporučen výborem České nefrologické společnosti).

Literatura

Coresh J, Astor BC, Greene T, et al. Prevalence of chronic kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2003;41:1–12.

Jones CA, McQuillan GM, Kusek JW, et al. Serum creatinine levels in the US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 1998;32:992–999.

K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39(Suppl 1):S1–S266.

Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999;130:461–470.

Levey AS, Coresh J, Balk E, et al. National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. *Ann Intern Med* 2003;139:137–147.

Rizikové faktory chronického onemocnění ledvin v běžné populaci

Haroun MK, Jaar BG, Hoffman SC, et al. Risk factors for chronic kidney disease: a prospective study of 23,354 men and women in Washington County, Maryland. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2934–2941.

V popsané práci prezentují autoři prospektivní observační studii sledující vliv hypertenze a kouření na riziko vývoje chronického onemocnění ledvin během 20 let sledování u rozsáhlého populačního vzorku z Washington County v Marylandu v USA. Celková populace této oblasti v roce 1980 byla 113 000 osob. Pro zhodnocení rizika vývoje chronického onemocnění ledvin bylo využito onkologické preventivní studie CLUE, která probíhala ve Washington County od roku 1974. Hodnoceno bylo sledování osob do roku 1994.

Podezření na chronické onemocnění ledvin bylo zachyceno na základě přítomnosti terminálního selhání ledvin v databázi HCFA (Health Care Financing Administration) nebo na základě zápisu onemocnění ledvin na úmrtním listu. Ve druhém případě byla přítomnost chronického onemocnění ledvin potvrzena analýzou zdravotní dokumentace (s diagnózou chronického onemocnění ledvin v propouštěcí zprávě nebo v konziliárním vyšetření nefrologem, nebo alespoň dvakrát dokumentovaná sérová koncentrace kreatininu vyšší než 176 μmol/l). Pacienti s akutním selháním ledvin byli z analýzy vyřazeni. Z celkového počtu 23 534 účastníků studie (99 % bělochů) bylo během 20 let sledování zachyceno celkem 143 pacientů s chro-

nickým onemocněním ledvin (51 osob s chronickým selháním ledvin vyžadujícím dialýzu dle HCFA, dalších 92 osob dle úmrtních listů a zdravotnické dokumentace). Pacienti s chronickým onemocněním ledvin byli ve srovnání s ostatními účastníky studie starší, častěji měli hypertenzi, častěji kouřili a měli nižší vzdělání. Pacienti s nutností dialyzační léčby byli mladší než pacienti s chronickým onemocněním ledvin identifikovaní na základě úmrtních listů.

Pomocí Coxovy metody proporciálního rizika bylo kalkulováno relativní riziko chronického onemocnění ledvin (korigované na věk) v závislosti na výši krevního tlaku, kouření, pohlaví a přítomnosti diabetu. Krevní tlak byl hodnocen dle klasifikace amerického JNC-VI z roku 1997 (The sixth report, 1997). Dle této klasifikace je optimální krevní tlak nižší než 120/80 mm Hg, normální krevní tlak 120–129/80–84 mm Hg, vysoký normální tlak 130–139/85–89 mm Hg, 1. stadium hypertenze 140–159/90–99 mm Hg, 2. stadium hypertenze 160–179/100–109 mm Hg a 3. a 4. stadium hypertenze krevní tlak vyšší než 180/110. Kouření bylo hodnoceno na základě dvou kritérií: kouření v době vyplňování dotazníků, kouření v minulosti. Jako diabetik byla hodnocena osoba dostávající antidiabetickou léčbu.

Dvacetiletá kumulativní incidence vývoje chronického onemocnění ledvin byla u osob s optimálním krevním tlakem 0,08 %, zatímco u pacientů s hypertenzí byla 0,61 %. Relativní riziko vývoje chronického onemocnění ledvin bylo u žen (resp. u mužů) ve srovnání s optimálním krevním tlakem u normálního krevního tlaku 2,5 (resp. 1,4), u vysokého normálního tlaku 3,0 (resp. 3,3), u hypertenze 1. stadia 3,8 (resp. 3,0), u hypertenze 2. stadia 6,3 (resp. 5,7) a u hypertenze 3. a 4. stadia 8,8 (resp. 9,7).

Osoby trvale kouřící měly také relativní riziko chronického onemocnění ledvin významně zvýšeny (u žen 2,9, u mužů 2,4). Léčený diabetes zvyšoval riziko chronického onemocnění ledvin u žen 10,7krát a u mužů 5,0krát.

Hypertenze 1. stupně (23 %) a kouření (31 %) představovaly významnou část celkového rizika vývoje chronického onemocnění ledvin.

Dle této práce tedy riziko chronického onemocnění ledvin těsně koreluje se závažností hypertenze dle klasifikace JNC-VI, kouřením a přítomností diabetu. U žen je tento vztah minimálně stejně těsný jako u mužů.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Prevalence chronického selhání ledvin vyžadujícího léčbu některou z náhrad funkce ledvin nejen v USA, ale celosvětově roste. Přestože ženy představují 45 % dialyzovaných pacientů, nejsou pro ženy k dispozici žádná prospektivní data o rizikových faktorech vývoje chronického selhání ledvin. Ačkoli dle amerických dat (USRDS, 1999) jen asi 5 % dialyzovaných pacientů kouří, řada z nich ukončila kouření teprve v souvislosti se zabájením nebo krátce před zabájením chronického dialyzačního programu.

Bylo prokázáno, že hypertenze je u mužů v závislosti na tíži významným rizikovým faktorem vývoje chronického selhání ledvin (Perry et al., 1995; Klag et al., 1996), informace o renálním riziku hypertenze u žen ale chybí. Těsný vztah mezi hypertenzí a chronickým onemocněním ledvin byl prokázán pro muže ve studii MRFIT (Klag et al., 1997). Data pro ženy zatím v prospektivních studiích chyběla. Vzhledem k četnosti výskytu 1. stadia hypertenze dle JNC-VI (krevní tlak 140–159/90–99) je 1. stadium hypertenze spojeno s nejvíce případy vývoje chronického onemocnění ledvin (23 % a v kombinaci s vysokým normálním krevním tlakem dokonce více než 50 %). Pacienti s vyššími stadii hypertenze mají sice vyšší relativní riziko chronického onemocnění ledvin, ale vzhledem k jejich nižšímu výskytu se vyšší stadia hypertenze dle JNC-VI podílejí na menším počtu případů chronického onemocnění ledvin. Tato epidemiologická data tedy mohou dále podpořit doporučení dosáhnout u pacientů s chronickým onemocněním ledvin nízkých cílových hodnot krevního tlaku (např. 125/75 mm Hg u nediabetiků s proteinurií vyšší než 1 g/24 hodin dle studie MDRD [The sixth report, 1997]).

Řada studií ukázala, že kouření hraje důležitou roli při vzniku i progresi diabetického i nediabetického onemocnění ledvin (Gambaro et al., 1998; Pinto-Sietsma et al., 2000; Orth, 2000). Mechanismus není zcela jasný, ale pravděpodobně jde primárně o progresivní poškození renálních arteriol v souvislosti se zvýšenou sympatickou nervovou aktivitou, hypertenzí a chybějícím poklesem krevního tlaku v nočních hodinách. Ve studii MRFIT byl prokázán u mužů vztah mezi rizikem terminálního selhání ledvin a počtem vykouřených cigaret (Whelton et al., 1995).

Komentovaná studie má pochopitelně řadu problémů. Autoři mohli zřejmě dle databáze HCFA poměrně spolehlivě identifikovat pacienty s chronickým selháním ledvin vyžadujícím dialýzu. Detekce nemocných s chronickým onemocněním ledvin nevyžadujícím dialyzační léčbu je však bohužel velmi nespolehlivá a velmi pravděpodobně zásadně podhodnocená. Lze předpokládat, že většina pacientů identifikovaných dle úmrtních listů měla různý stupeň chronické renální insuficience, absence biochemických vyšetření v rámci studie však znemožňuje jakékoli přesnější hodnocení. Údaje získané v této studii tedy jistě nelze použít k odhadům prevalence chronického onemocnění ledvin (dle klasifikace K/DOQI), nejlepší data v tomto směru poskytuje pro americkou populaci studie NHANES (Jones et al., 1998).

Hlavní předností studie je naopak prospektivní sledování velkého počtu osob z jedné oblasti po dobu 20 let. Jak již bylo výše uvedeno, zatímco pro muže máme určitá data o významu rizikových faktorů pro vývoj chronického selhání ledvin ze studie MRFIT (Whelton et al., 1995; Klag et al., 1997), tato prospektivní studie sledovala jako první význam rizikových faktorů pro vývoj chronického renálního selhání (a chronické renální insuficience) u žen. Problémem komentované studie pochopitelně je, že během dlouhé doby sledování se nepochybně měnil význam

jednotlivých rizikových faktorů a také léčebné možnosti. Hlavním přínosem je průkaz renálního rizika hypertenze i pro ženy a demonstrace renálního rizika kouření pro obě pohlaví. Z hlediska použitelnosti uvedených dat pro odhad renálního rizika hypertenze či kouření v evropské či české populaci je důležité, že z hlediska etnicity šlo převážně o bílou populaci.

Literatura

- Gambaro G, Verlato F, Budakovic A, et al. Renal impairment in chronic cigarette smokers. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:562–567.
- Jones CA, McQuillan GM, Kusek JW, et al. Serum creatinine levels in the US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 1998;32:992–999.
- Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, et al. Blood pressure and end-stage renal diseases in men. *N Engl J Med* 1996;334:13–18.
- Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, et al. End-stage renal disease in African-American and white men. 16-year MRFIT findings. *JAMA* 1997;277:1293–1298.
- Orth SROV. Smoking – a renal risk factor. *Nephron* 2000;86:12–26.
- Perry HM, Jr., Miller JP, Fornoff JR, et al. Early predictors of 15-year end-stage renal disease in hypertensive patients. *Hypertension* 1995;25:587–594.
- Pinto-Sietsma SJ, Mulder J, Janssen WMT, et al. Smoking is related to albuminuria and abnormal renal function in a non-diabetic population. *Ann Intern Med* 2000;133:585–591.
- The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 1997;157:2413–2446.
- USRDS: Incidence and prevalence of ESRD. *Am J Kidney Dis* 1999;34(Suppl 1):S40–S50.
- Verhave JC, Hillege HL, Burgerhof JGM, et al. Cardiovascular risk factors are differently associated with urinary albumin excretion in men and women. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1330–1335.
- Whelton PK, Randall B, Neaton J, et al. Cigarette smoking and ESRD incidence in men screened for MRFIT. *J Am Soc Nephrol* 1995;6:408A.

Je pro pacienty s městnavou srdeční slabostí vhodnější metodou náhrady funkce ledvin peritoneální dialýza nebo hemodialýza?

*Stack AG, Molony DA, Rahman NS, Dosekun A, Murthy B. Impact of dialysis modality on survival of new ESRD patients with congestive heart failure in the United States. *Kidney Int* 2003;64:1071–1079.*

Autoři sledovali, zda pro pacienty s městnavou srdeční slabostí je vhodnější dialyzační metodou léčby chronického selhání ledvin hemodialýza či peritoneální dialýza. Zcela nedávno totiž ukázali, že dvouleté přežívání pacientů s terminálním selháním ledvin s prokázanou ischemickou chorobou srdeční je významně horší při peritoneální dialýze než při hemodialýze (Ganesh 2003). Nyní se zaměřili na jinou skupinu pacientů, ovšem opět se srdečním poškozením. Hodnotili opět celkově dvouleté období, důležitý vyhodnocení však bylo prováděno každého půl roku. Jedná se o vůbec první práci, která se uvedenou proble-

matikou zabývá. Obecně se usuzuje, že pro pacienty s městnavou srdeční slabostí by peritoneální dialýza měla být výhodnější. Autoři však ukázali, že tomu tak není.

Do studie byli zařazeni pacienti se záznamem o přítomnosti městnavé srdeční slabosti v dokumentaci při zahájení chronického hemodialyzačního léčení (z vládního rozhodnutí je v USA pro každého pacienta vstupujícího do dialyzačního léčení vyplňován tzv. Medical Evidence Form, obsahující demografické údaje, přidružené nemoci, laboratorní parametry včetně koncentrace močovin, kreatininu a reziduální funkce ledvin, datum zahájení a způsob dialyzační léčby; data jsou pak mimo jiné zpracovávána spolu s mnoha dalšími ve statistikách USRDS, United States Renal Data Systems).

Za rozhodující pro způsob léčby bylo, kterou metodou (hemodialýzou či peritoneální dialýzou) byl pacient léčen v 90. den po zahájení dialyzačního programu. Důvod pro tento metodický prvek byl dvojitý: jednak k tomuto dni jsou již známy potřebné údaje pro vyplnění formuláře a dále u mnoha pacientů je až po určité době určeno, jakým způsobem budou léčeni (dialyzováni).

Ve sledovaném období (1. 5. 1995 až 31. 7. 1997) bylo podle statistiky USRDS do dialyzačního programu zařazeno více než 158 000 osob. Z nich byli vyřazeni ti, kteří byli transplantováni během prvních tří měsíců, a také ti, u nichž nebyly potřebné údaje v dokumentaci kompletní. Pro analýzu (Coxovou metodou) byli pacienti rozděleni do podskupin podle přítomnosti či nepřítomnosti městnavé srdeční slabosti, diabetu apod.

Celkem byly zpracovány záznamy o necelých 108 000 osob. Jejich průměrný věk byl 61,5 let. Z nich bylo 94 000 léčených hemodialýzou a 14 000 peritoneální dialýzou, tj. rozložení HD vs. PD bylo 87 % vs. 13 %. Prevalence městnavé srdeční slabosti byla 33 %, výskyt byl u hemodialyzovaných vyšší než u peritoneálně dialyzovaných. Celkem 44 % pacientů mělo diabetes mellitus. Medián doby sledování byl 12 měsíců (celková délka pozorování byla dva roky, resp. bylo vyhodnocováno dvouleté přežívání). Mortalita byla výrazně vyšší u pacientů s městnavou srdeční slabostí než u ostatních, včetně diabetiků i nediabetiků, a to při vyhodnocení bez uzpůsobení na možné ovlivňující faktory (přidružené nemoci, demografické faktory aj.) i po korekci možného vlivu těchto faktorů („non-adjusted“ i „adjusted“ mortality).

Relativní riziko (RR) mortality pro peritoneálně dialyzované pacienty ve srovnání s mortalitou hemodialyzovaných pacientů se výrazně lišilo v čase. Pokud se vyhodnocovala „non-adjusted“ mortalita, bylo RR v prvním roce pro peritoneální dialýzu nižší, po jednom a půl roce nebyl mezi HD a PD rozdíl, po 24 měsících sledování již bylo relativní riziko pro peritoneální dialýzu vyšší (RR 1,11 pro PD ve srovnání s HD). Po uzpůsobení na přidružené nemoci a další možné ovlivňující faktory však bylo relativní riziko peritoneální dialýzy nižší jen v prvním půl roce, v dalších sledovaných obdobích byla mortalita peritoneální dialýzy ve srovnání s hemodialýzou vyšší (RR 1,15 po 12 měsících, RR 1,25 po 18 měsících a RR 1,37 po 24 měsících). To mimo jiné ukazuje, že dvouletá prognóza peritoneálně

dialyzovaných pacientů je ve srovnání s hemodialýzou horší, avšak že míra tohoto rizika silně závisí na metodice vyhodnocování (RR 1,11 bez korekce na další faktory, 1,37 po zahrnutí řady potenciálně ovlivňujících faktorů, ovšem jejich výběr byl záležitostí volby autorů práce).

Horší prognóza pacientů s městnavou slabostí na peritoneální dialýze byla zjištěna při metodice „as treated“ (tj. vyhodnocování podle skutečně prováděného způsobu dialýzy) i při metodice „intent to treat“ (vyhodnocování dle původní dialyzační metody u pacientů, kteří byli později převedeni na hemodialýzu či peritoneální dialýzu). Mimochodem, studie ukázala, že ti pacienti, kteří byli převedeni z jednoho typu dialyzační léčby na jiný, měli obzvláště špatnou prognózu.

Autoři uzavírají svá zjištění následujícím způsobem: na rozdíl od mínění, že peritoneální dialýza je vzhledem k vyšší hemodynamické stabilitě pro pacienty s přítomnou městnavou srdeční slabostí vhodnější než hemodialýza, tato studie zjistila opak, a to u diabetiků i u nediabetiků. Výsledky peritoneální dialýzy byly pro pacienty s městnavou srdeční slabostí příznivější jen v prvních šesti měsících, poté se peritoneální dialýza jevila jako metoda s horším přežíváním, a to stále výrazněji v každém dalším šestiměsíčním intervalu sledování. Pro pacienty bez městnavé srdeční slabosti byly obě dialyzační metody srovnatelné.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Sulková, DrSc.

Po celou dobu své souběžné existence jsou hemodialýza a peritoneální dialýza srovnávány. Je sledováno, v čem a jak se liší a zda je či není jedna z nich pro pacienta (či pro určitou podskupinu pacientů) natolik vhodnější, že by se měla doporučit jako „metoda volby“.

V posledních několika letech se peritoneální dialýza výrazně zdokonalila. Byly vyvinuty nové typy dialyzačních roztoků, které přispívají k lepšímu stavu nutriční a jsou méně nekompatibilní, resp. jsou znatelně méně toxické pro peritoneum. Tím zůstává peritoneální membrána funkční delší dobu.

Na samém konci 90. let publikoval Gokal (ale i jiní), že přežívání pacientů na peritoneální dialýze v současné době je přinejmenším srovnatelné, ne-li lepší než na hemodialýze (lepší výsledky při peritoneální dialýze v prvních dvou letech byly zjištěny bez ohledu na stáří pacientů, s výjimkou žen vysokého věku).

Současné se ví o tom, že kardiovaskulární mortalita dialyzovaných pacientů je neúměrně vysoká a bledají se cesty, jak ji snížit, resp. jak alespoň omezit rizikové faktory. Ty jsou při selhání ledvin velmi komplikované. Ke „klasickým“ se řadí další četné metabolické a hemodynamické faktory, spojené se selháním ledvin a se způsobem jeho léčby. Proto se zvažuje, zda a jak způsob dialyzační léčby ovlivňuje kardiovaskulární riziko.

Řada dřívějších studií ukázala, že peritoneální dialýza je výhodnější pro kardiovaskulární systém, a to proto, že umožňuje kontinuální stav hydratace. Jednalo se však o malé a nekontrolované soubory. Přesto byl tento názor

obecně přijímán. Práce Stacka a spol. ukazuje však opak. Je provedena na dostatečně velkém souboru a v tomto smyslu má velkou metodologickou přednost. Nepřináší však žádné přímé vysvětlení svých nálezů. Naopak, autoři sami vyjmenovávají faktory, které v jejich studii nebyly zohledněny: korekce anémie (hodnota hemoglobinu, léčba erythropoetinem), dialyzační dávka, resp. adekvátnost dialyzační terapie, stav nutriční, reziduální funkce ledvin a hemodynamické či metabolické kardiovaskulární rizikové faktory. Proto na samotném podkladě této studie nelze peritoneální dialýzu jako metodu volby pro pacienty se selháním ledvin a současně s městnavou srdeční slabostí odvrhnout, spíše je třeba se opět zamyslet nad tím, jak postupovat u jednotlivých nemocných a jak ovlivnit další faktory, které s kardiovaskulárním rizikem souvisejí.

Peritoneální dialýza je spojena s nižším kolísáním stavu hydratace. Ukazuje se však, že v dlouhodobém průběhu mohou být pacienti převodněni (Enia 2001), a to v důsledku ztráty reziduální funkce a v důsledku poruchy ultrafiltrační schopnosti peritoneální membrány, a vede mimo jiné k vyššímu kardiovaskulárnímu poškození (výraznější hypertrofie levé komory). Protože ve studii Stacka nebyl stav hydratace nijak sledován, nelze vyloučit, že právě tento faktor se spolupodílel na horším osudu pacientů na peritoneální dialýze. Tomu by nepřímě odpovídal i časový vývoj (zhoršování prognózy v čase je paralelní s předpokládaným poklesem diurézy a s poklesem ultrafiltrační schopnosti peritonea).

Jinou možností, jak vysvětlit, proč je přežívání pacientů s kardiovaskulárními komplikacemi při peritoneální dialýze horší, je vyšší aterogenní potenciál peritoneální glukózy (zhoršení metabolismu lipidů vlivem nálože glukózy, vyšší koncentrace produktů pokročilé glykace aj.). V práci však není žádný z těchto faktorů sledován, a proto nelze přímo odhadnout, zda se tento faktor mohl uplatnit. Stejně jako stav hydratace i tento aspekt by se mohl zlepšit při rutinním používání nových dialyzačních roztoků.

Konečně je však třeba i připustit faktor zcela prozaický. Rozdíl v přežívání pacientů s kardiovaskulárními komplikacemi nemusí záviset na dialyzační metodě jako takové, ale na celkové klinické péči, která je pacientovi poskytnuta (nižší frekvence kontrol peritoneálně dialyzovaných pacientů, způsob a intenzita těchto kontrol).

Literatura

Ganesh SK, Hulbert-Shearon T, Eagle K, et al. Mortality differences by treatment modality among incident ESRD patients with and without coronary artery disease. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:415-424.

Gokal R, Figueras F, Olle A, et al. Outcomes in peritoneal dialysis and haemodialysis - a comparative assessment of survival and quality of life. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14(Suppl 6):24-30.

Gokal R. Peritoneal dialysis in the 21st century: An analysis of current problems and future developments. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:S104-S118

Enia G, Mallamaci F, Benedetto FA, et al. Long-term CAPD patients are volume expanded and display more severe left ventricular hypertrophy than haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:1459-1464.

Alportův syndrom i benigní familiární hematurie jsou způsobeny mutacemi genů pro kolagen IV

Tazón Vega B, Badenas C, Ars E, et al. Autosomal recessive Alport's syndrome and benign familial hematuria are collagen type IV diseases. *Am J Kidney Dis* 2003;42:952–959.

Alportův syndrom je geneticky heterogenní onemocnění ledvin. Mutace genů pro kolagen typu IV jsou jednak vázané na chromosom X (COL4A5), jednak na další chromosomy s autosomálně recesivní nebo i autosomálně dominantní dědičností (COL4A3, COL4A4). Asi u 40 % pacientů s autosomálně dominantní benigní familiární hematurií byly rovněž prokázány mutace genů COL4A3 nebo COL4A4. Benigní familiární hematurie by tak mohla představovat heterozygotní stav (nosičství) genu pro autosomálně recesivní Alportův syndrom.

Autoři provedli mutační analýzu genů COL4A3 a COL4A4 u 14 rodin s Alportovým syndromem a dvou rodin s benigní familiární hematurií. Současně byla provedena, pokud to bylo možné, vazebná analýza k potvrzení typu dědičnosti. Podrobná analýza typu mutace byla provedena vždy u jednoho postiženého člena z každé rodiny. Bylo identifikováno 13 mutací v genu COL4A3 a dvě mutace v genu COL4A4; devět z těchto mutací bylo autory popsáno poprvé. Současně bylo popsáno 14 polymorfismů v genu COL4A3 a 15 polymorfismů v genu pro COL4A4; sedm z nich bylo opět popsáno poprvé. Ve dvou rodinách s Alportovým syndromem byly prokázány mutace, které byly dříve popsány u pacientů s benigní familiární hematurií a dále byla popsána nová mutace sdílená rodinami s Alportovým syndromem a benigní familiární hematurií. Tyto mutace (G897E v genu COL4A4 a G464V, G1015E, F1475S v genu COL4A3) tedy v heterozygotním stavu vyvolávají klinickopatologický obraz benigní familiární hematurie (syndrom tenkých membrán), zatímco v homozygotním stavu (G464V, G897V) nebo v heterozygotní kombinaci (G1015E s F1475S) jsou provázeny histologickým nálezem a v případě homozygotů i klinickým obrazem (percepční nedoslýchavost a terminální selhání ledvin v 37 letech nebo přední lenticonus) Alportova syndromu.

Autoři uzavírají, že nefropatie vyvolaná mutacemi genů pro kolagen IV (genů COL4A3 a COL4A4) se fenotypově projevuje spektrem od monosymptomatické hematurie (benigní familiární hematurie) až po selhání ledvin (Alportův syndrom) v závislosti na tom, zda je postižen jen jeden nebo oba geny a na typu mutací. U tří z vyšetřovaných rodin bylo geneticky potvrzeno, že benigní familiární hematurie představuje nosičství genu pro autosomálně recesivní Alportův syndrom.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Základní strukturu bazálních membrán představuje síť molekul kolagenu IV, která je prostřednictvím nidogenu

propojena se sítí molekul lamininu. Rodina molekul kolagenu IV je tvořena šesti vysoce homologními řetězci $\alpha 1$ - $\alpha 6(IV)$, které všechny obsahují kolagenní doménu tvořenou asi 1 400 aminokyselinovými zbytky tvořenými opakovanými triplety Gly-X-Y a C-terminální nekolagenní (NC1) doménu tvořenou zhruba 230 aminokyselinovými zbytky a N-terminální nekolagenní doménu zhruba o 15–20 zbytcích. Každá molekula kolagenu IV je heterotrimer složený ze tří alfa řetězců. Existují minimálně tři typy těchto heterotrimerů: $\alpha 1(IV)_2$ - $\alpha 2(IV)$, $\alpha 3(IV)$ - $\alpha 4(IV)$ - $\alpha 5(IV)$ a $\alpha 5(IV)_2$ - $\alpha 6(IV)$. Šest genů pro jednotlivé typy řetězců kolagenu IV je uloženo ve dvojicích na chromosomu 13 (COL4A1, COL4A2), chromosomu 2 (COL4A3, COL4A4) a chromosomu X (COL4A5, COL4A6). Glomerulární bazální membrána obsahuje dvě oddělené sítě kolagenu IV, síť tvořenou řetězci $\alpha 1/\alpha 2(IV)$, která je přítomna ve všech bazálních membránách a pro glomerulární bazální membránu relativně specifickou síť tvořenou řetězci $\alpha 3/\alpha 4/\alpha 5(IV)$. Tyto dvě sítě mají zřejmě odlišné funkční charakteristiky a reagují rozdílně se sousedními buňkami i extracelulární matrix.

Alportův syndrom charakterizovaný hematurií, později proteinurií a progredující chronickou renální insuficiencí, percepční nedoslýchavostí a očními abnormalitami. Glomerulární bazální membrána má obvykle variabilní tloušťku, místy je ztenčená, místy ztlustělá, často vytváří lamely. Alportův syndrom je geneticky heterogenní onemocnění ledvin. Mutace genů pro kolagen typu IV jsou jednak vázané na chromosom X (COL4A5, 85 % nemocných – Hostikka et al., 1990), jednak autosomálně recesivní (14 %) nebo i autosomálně dominantní (1 %) s mutacemi genů COL4A3 nebo COL4A4 (Boye et al., 1998; Heidet et al., 2001). V glomerulárních bazálních membránách pacientů s Alportovým syndromem chybí řetězc $\alpha 5(IV)$, resp. $\alpha 3(IV)$, což je pro Alportův syndrom diagnostické.

Benigní familiární hematurie (syndrom tenkých membrán) je klinicky charakterizována perzistentní (nebo intermitentní) mikroskopickou hematurií zachycenou někdy v dětství, jindy až v dospělosti, a histologickým nálezem tenkých glomerulárních membrán. Syndrom tenkých membrán je pravděpodobně velmi časté onemocnění, jeho prevalence se odhaduje podle typu studované populace na 1–14 % (Savige et al., 2001). Onemocnění se obvykle přenáší autosomálně dominantně (asi dvě třetiny nemocných), u části nemocných může být rodinná anamnéza vzhledem k malým klinickým projevům negativní. Nejméně 40 % pacientů s autosomálně dominantní benigní familiární hematurií má pravděpodobně mutace jednoho z genů COL4A3 nebo COL4A4 (heterozygotní stav).

Geny COL4A3 a COL4A4 jsou velmi rozsáhlé, mají 52, resp. 48 exonů bez predilekčních míst pro vznik mutací. Mutační analýza těchto genů proto není jednoduchá a použitá metoda (SSCP/HA) má cca 65 % záchytnost přítomných mutací. Autoři komentované práce našli jednu mutaci v genu COL4A3 (G464V) a jednu mutaci v genu COL4A4 (G897E), které se v heterozygotním stavu projevovaly jako benigní familiární hematurie a v homozygotním stavu jako Alportův syndrom. Podobně se jako benigní

ní familiární hematurie (syndrom tenkých membrán) projevovaly mutace G1015E a F1475S v genu COL4A3, zatímco jejich kombinace byla spojena s typickým patologickým obrazem Alportova syndromu.

Komentovaná práce tedy potvrdila nedávno prezentované názory několika dalších autorů, že benigní familiární hematurie by mohla představovat heterozygotní stav (nosičství) genu pro autosomálně recesivní Alportův syndrom (Longo et al., 2002). Syndrom tenkých membrán a Alportův syndrom tak mohou představovat určité kontinuum poruch různé závažnosti vyvolaných poruchou struktury a funkce kolagenu IV (řetězců $\alpha 3$ a $\alpha 4$) v glomerulární bazální membráně. Z praktického hlediska tak lze očekávat, že rodiče a někteří sourozenci nemocných s autosomálně recesivním Alportovým syndromem mají benigní familiární hematurii (syndrom tenkých membrán) a jsou nosiči genu pro Alportův syndrom. Tato informace

může být pochopitelně velmi důležitá např. pro genetické poradenství.

Literatura

Boye E, Mollet G, Forestier L, et al. Determination of the genomic structure of the COL4A4 gene and of novel mutations causing autosomal recessive Alport syndrome. *Am J Hum Genet* 1998;63:1329–1340.

Heidet L, Arrondel C, Forestier L, et al. Structure of the human type IV collagen gene COL4A3 and mutations in autosomal Alport syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:97–106.

Hostikka SL, Eddy RL, Byers MG, et al. Identification of a distinct type IV collagen α chain with restricted kidney distribution and assignment of its gene to the locus of X chromosome-linked Alport syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:1607–1610.

Longo I, Porcedda P, Mari F, et al. COL4A3/COL4A4 mutations: from familial hematuria to autosomal dominant or recessive Alport syndrome. *Kidney Int* 2002;61:1947–1956.

Savigne J, Buzza M, Dagher H. Haematuria in asymptomatic individuals. *BMJ* 2001;322:942–943.

Vážené čtenářky, vážení čtenáři,

končíme první ročník časopisu Postgraduální nefrologie.

Z věcného a jmenného rejstříku na následujících stranách vidíte, co vše jsme pro vás připravili v roce 2003.

Ještě mnohem více vás čeká v roce následujícím.

*Redakční rada
Postgraduální nefrologie*

PF 2004

Alportův syndrom

Alportův syndrom i benigní familiární hematurie jsou způsobeny mutacemi genů pro kolagen IV – Tazón . 4/11

Anémie

Jaká jsou rizika parenterální aplikace železa a jak je minimalizovat? – Fishbane S. 4/3

Atriální natriuretický peptid

Rozpory v posuzování koncentrace plazmatických natriuretických peptidů pro hodnocení stavu hydratace hemodialyzovaných pacientů – Lee 4/2

Čekací listina

Čas strávený, nebo čas ztracený v čekací listině?
Jak definovat dobu čekání na transplantaci ledviny?
– Danovitch 1/12

Demografická data

Aktuální demografická situace v oblasti dialyzačního léčení v Evropě – Stengel 3/7

Diabetes mellitus 2. typu

Různé typy poškození ledvin u pacientů s diabetem 2. typu – Mazzucco 1/4

Dialyzační léčba

Aktuální demografická situace v oblasti dialyzačního léčení v Evropě – Stengel 3/7

Analýza preskripce léků u dialyzovaných pacientů – Tozawa 1/9

Chraňme reziduální diurézu dialyzovaných pacientů! – Konings 2/10

Je pro pacienty s městnavou srdeční slabostí vhodnější metodou náhrady funkce ledvin peritoneální dialýza nebo hemodialýza? – Stack AG 4/5

Kolik stojí dialýza? Jak spočítat náklady? – Ploth 3/8

Nízkobílkovinná dieta v predialyzačním období nevede k malnutrici při dialyzačním léčení – Venderely 2/13

Přidružená nemocnost dialyzovaných pacientů: co to je a jak ji určit – Van Manen 3/10

Rozpory v posuzování koncentrace plazmatických natriuretických peptidů pro hodnocení stavu hydratace hemodialyzovaných pacientů – Lee 4/2

Sevelamer zmírňuje u hemodialyzovaných pacientů progresi kalcifikace v aortě a koronárních tepnách – Chertow 1/10

V přístupu k hormonální substituční terapii dialyzovaných žen je mnoho nejasností – Kramer 2/11

Familiární hematurie

Alportův syndrom i benigní familiární hematurie jsou způsobeny mutacemi genů pro kolagen IV – Tazón 4/11

Hormonální substituční terapie

V přístupu k hormonální substituční terapii dialyzovaných žen je mnoho nejasností – Kramer 2/11

Hydratace

Rozpory v posuzování koncentrace plazmatických natriuretických peptidů pro hodnocení stavu hydratace hemodialyzovaných pacientů – Lee 4/2

Hypertenze

Nová americká a evropská doporučení pro léčbu hypertenze – Chobanian 3/2

Vliv výše krevního tlaku na renální prognózu a kardiovaskulární prognózu u pacientů s diabetickou nefropatií na podkladě diabetu 2. typu – Bakris a Berl 3/4

Hypolipidemická léčba

Vliv pravastatinu na progresi renální insuficience u pacientů s chronickou renální insuficiencí středního stupně a kardiovaskulárním onemocněním – Tonelli 2/8

Chřipka

Profylaxe a léčba chřipkového onemocnění po transplantaci orgánů – Vilchez 3/14

Imunosupresivní léčba

Je tříměsíční léčba cyklofosfamidem dostatečná z hlediska snížení rizika relapsů ANCVA-pozitivní renální vaskulitidy? – Jayne 3/5

Prospektivní kontrolovaná studie léčby progresivní IgA nefropatie prednisonem a cytostatiky – Ballardie 1/5

Vysazení cyklosporinu u stabilizovaných nemocných po transplantaci ledviny léčených imunosupresivní trojkombinací s mykofenolát mofetilem – Abramowicz 1/14

Infekce BKV

Infekce polyomavirem BK po transplantaci ledviny – Hirsch 1/15

Inhibitory ACE

Léčba kombinací inhibitoru ACE a antagonisty angiotenzinu u pacientů s nediabetickými nefropatiemi – Nakao 2/6

Kalcifikace koronárních tepen

Sevelamer zmírňuje u hemodialyzovaných pacientů progresi kalcifikace v aortě a koronárních tepnách – Chertow 1/10

Kardiovaskulární riziko

Mírná chronická renální insuficience je spojena se zvýšenou kardiovaskulární mortalitou – Henry 2/3

Nová americká a evropská doporučení pro léčbu hypertenze – Chobanian 3/2

Vliv pravastatinu na progresi renální insuficience u pacientů s chronickou renální insuficiencí středního stupně a kardiovaskulárním onemocněním – Tonelli	2/8
Vliv výše krevního tlaku na renální prognózu a kardiovaskulární prognózu u pacientů s diabetickou nefropatií na podkladě diabetu 2. typu – Bakris a Berl	3/4
Mikroalbuminurie	
Screening mikroalbuminurie v obecné populaci: nástroj k časnému zachytu osob v riziku vývoje progresivního selhání ledvin? – De Jong	2/5
Morbidita a mortalita dialyzovaných pacientů	
Mírná chronická renální insuficience je spojena se zvýšenou kardiovaskulární mortalitou – Henry	2/3
Přidružená nemocnost dialyzovaných pacientů: co to je a jak ji určit – Van Manen	3/10
Včasně zahájení dialyzačního programu neprodlužuje život pacientů se selháním ledvin – Traynor	1/7
Náklady na léčbu	
Kolik stojí dialýza? Jak spočítat náklady? – Ploth	3/8
Zpomalení progresu chronické renální insuficience: přínos z hlediska pacienta i ekonomiky – Trivedi	1/3
Nefropatie IgA	
Prospektivní kontrolovaná studie léčby progresivní IgA nefropatie prednisonem a cytostatiky – Ballardie	1/5
Nefropatie nediabetická	
Léčba kombinací inhibitoru ACE a antagonisty angiotenzinu u pacientů s nediabetickými nefropatiemi – Nakao	2/6
Různé typy poškození ledvin u pacientů s diabetem 2. typu – Mazzucco	1/4
Nízkobílkovinná dieta	
Nízkobílkovinná dieta v predialyzačním období nevede k malnutrici při dialyzačním léčení – Venderely	2/13
Obezita	
Obezita u nemocných s chronickým selháním ledvin v době transplantace ledviny – Friedman	3/12
Peritoneální dialýza	
Chraňme reziduální diurézu dialyzovaných pacientů! – Konings	2/10
Preskripce léků	
Analýza preskripce léků u dialyzovaných pacientů – Tozawa	1/9
Rejekce štěpu	
Vysazení cyklosporinu u stabilizovaných nemocných po transplantaci ledviny léčených imunosupresivní trojkombinací s mykofenolát mofetilem – Abramowicz	1/14

Renální insuficience

Léčba kombinací inhibitoru ACE a antagonisty angiotenzinu u pacientů s nediabetickými nefropatiemi – Nakao	2/6
Měla by se K/DOQI definice chronického onemocnění ledvin změnit? – Chen	4/7
Mírná chronická renální insuficience je spojena se zvýšenou kardiovaskulární mortalitou – Henry	2/3
Obezita u nemocných s chronickým selháním ledvin v době transplantace ledviny – Friedman	3/12
Rizikové faktory chronického onemocnění ledvin v běžné populaci – Haroun	4/9
Screening mikroalbuminurie v obecné populaci: nástroj k časnému zachytu osob v riziku vývoje progresivního selhání ledvin? – De Jong	2/5
Vliv pravastatinu na progresi renální insuficience u pacientů s chronickou renální insuficiencí středního stupně a kardiovaskulárním onemocněním – Tonelli	2/8
Zpomalení progresu chronické renální insuficience: přínos z hlediska pacienta i ekonomiky – Trivedi	1/3

Renální vaskulitida

Je tříměsíční léčba cyklofosfamidem dostatečná z hlediska snížení rizika relapsů ANCA-pozitivní renální vaskulitidy? – Jayne	3/5
--	-----

Reziduální diuréza

Chraňme reziduální diurézu dialyzovaných pacientů! – Konings	2/10
--	------

Srdeční selhání

Je pro pacienty s městnavou srdeční slabostí vhodnější metodou náhrady funkce ledvin peritoneální dialýza nebo hemodialýza? – Stack AG	4/5
--	-----

Transplantace ledviny

Čas strávený, nebo čas ztracený v čekací listině? Jak definovat dobu čekání na transplantaci ledviny? – Danovitch	1/12
Infekce polyomavirem BK po transplantaci ledviny – Hirsch	1/15
Obezita u nemocných s chronickým selháním ledvin v době transplantace ledviny – Friedman	3/12
Profylaxe a léčba chřipkového onemocnění po transplantacích orgánů – Vilchez	3/14
Vysazení cyklosporinu u stabilizovaných nemocných po transplantaci ledviny léčených imunosupresivní trojkombinací s mykofenolát mofetilem – Abramowicz	1/14

Uremická myopatie

Uremická myopatie – známá i neznámá komplikace selhání ledvin – Campistol	2/15
---	------

Rejstřík jmenný

(abecedně dle jména autora, číslo/strana)

- Abramowicz D, Manas D, Lao M, et al.
Cyclosporine withdrawal from a mycophenolate mofetil-containing immunosuppressive regimen in stable kidney transplant recipients: a randomised, controlled study.
Transplantation 2002;74:1725-1734. (1/14)
- Bakris GL, et al.
Effects of blood pressure level on progression of diabetic nephropathy.
Arch Intern Med 2003;163:1555-1565. (3/4)
- Ballardie FW, Roberts IS.
Controlled prospective trial of prednisolone and cytotoxics in progressive IgA nephropathy.
J Am Soc Nephrol 2002;13:142-148. (1/5)
- Berl T, et al.
Cardiovascular outcomes in the irbesartan diabetic nephropathy trial of patients with type 2 diabetes and overt nephropathy.
Ann Intern Med 2003;138:542-549. (3/4)
- Campistol JM.
Uremic myopathy.
Kidney Int 2002;62:1901-1913. (2/15)
- Danovitch GM, Cohen B, Smits JMS.
Waiting time or wasted time? The case for using time on dialysis to determine waiting in the allocation of cadaveric organs.
Am J Transpl 2002;2:891-893. (1/12)
- De Jong PE, Hillege HL, Pinto-Sietsma SJ, et al.
Screening for microalbuminuria in the general population: a tool to detect subjects at risk for progressive renal failure in an early phase?
Nephrol Dial Transplant 2003;18:10-13. (2/5)
- Fishbane S.
Safety in iron management.
Am J Kidney Dis 2003;41(Suppl 6):18-26. (4/3)
- Friedman AN, Maskulin DC, Rosenberg IH, Levey AS.
Demographics and trends in overweight and obesity in patients at time of kidney transplantation.
Am J Kidney Dis 2003; 41: 480-487. (3/12)
- Guidelines Committee
2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension.
J Hypertens 2003;21:1011-1053. (3/2)
- Haroun MK, Jaar BG, Hoffman SC, et al.
Risk factors for chronic kidney disease: a prospective study of 23,354 men and women in Washington County, Maryland.
J Am Soc Nephrol 2003;14:2934-2941. (4/9)
- Henry RMA, Kostense PJ, Bos G, et al.
Mild renal insufficiency is associated with increased cardiovascular mortality.
Kidney Int 2002;62:1402-1407. (2/3)
- Hirsch HH, Mohaupt M, Klimkait T.
Prospective study of polyomavirus type BK replication and nephropathy in renal-transplant recipients.
N Engl J Med 2002;347:1494-1495. (1/15)
- Chen, ML, Hsu C.
Controversies in Nephrology. Should the K/DOQI definition of chronic kidney disease be changed?
Am J Kidney Dis 2003;42:623-625. (4/7)
- Chertow GM, Burke SK, Raggi P for the Treat to Goal Working Group.
Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002;62:245-252. (1/10)
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al.
The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure.
JAMA 2003;289:2560-2572. (3/2)
- Jayne D, et al.
A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies.
N Engl J Med 2003;349:36-44. (3/5)
- Konings CJAM, Kooman JP, Schonck M, et al.
Fluid status in CAPD patients is related to peritoneal transport and residual renal function: evidence from a longitudinal study.
Nephrol Dial Transplant 2003;18:797-803. (2/10)
- Kramer HM, Curhan CC, Singh A.
Permanent cessation of menses and postmenopausal hormone use in dialysis-dependent women: the HELP study.
Am J Kidney Dis 2003;41:643-650. (2/11)
- Lee SW, Song JH, Kim GA, Lim HJ, Kim MJ.
Plasma brain natriuretic peptide concentration on assessment of hydration status in hemodialysis patient.
Am J Kidney Dis 2003;41:1257-1266. (4/2)
- Levey AS, Coresh J.
Controversies in Nephrology. Should the K/DOQI definition of chronic kidney disease be changed?
Am J Kidney Dis 2003;42:626-630. (4/8)
- Mazzucco G, Bertani T, Fortunato M, et al.
Different patterns of renal damage in type 2 diabetes mellitus: a multicentric study on 393 biopsies.
Am J Kidney Dis 2002;39:713-720. (1/4)

- Nakao N, Yoshimura A, Morit H, et al.
Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial.
Lancet 2003;361:117–124. (2/7)
- Plath DW, Shepp PH, Counts C, Hutchison F.
Prospective analysis of global costs for maintenance of patients with ESRD.
Am J Kidney Dis 2003;42:12–21. (3/8)
- Stack AG, Molony DA, Rahman NS, Dosekun A, Murthy B.
Impact of dialysis modality on survival of new ESRD patients with congestive heart failure in the United States.
Kidney Int 2003;64:1071–1079. (4/5)
- Stengel B, Billon S, van Dijk PCW, et al. on behalf of the ERA-EDTA Registry Committee.
Trends in the incidence of renal replacement therapy for end-stage renal disease in Europe, 1990–1999.
Nephrol Dial Transplant 2003;18:1824–1833. (3/7)
- Tazón Vega B, Badenas C, Ars E, et al.
Autosomal recessive Alport's syndrome and benign familial hematuria are collagen type IV diseases.
Am J Kidney Dis 2003;42:952–959. (4/11)
- Tonelli M, Moyé L, Sacks FM, et al.
Effect of pravastatin on loss of renal function in people with moderate chronic renal insufficiency and cardiovascular disease.
J Am Soc Nephrol 2003;14:1605–1613. (2/8)
- Tozawa M, Iseki K, Iseki Ch, et al.
Analysis of drug prescription in chronic haemodialysis patients.
Nephrol Dial Transplant 2002;17:1819–1824. (1/9)
- Traynor JP, Simpson K, Ceddes CG, et al.
Early initiation of dialysis fails to prolong survival in patients with end-stage renal failure.
J Am Soc Nephrol 2002;13:2125–2132. (1/7)
- Trivedi H, Pang MMH, Campbell A, et al.
Slowing the progression of chronic renal failure: economic benefits and patient's perspectives.
Am J Kidney Dis 2002;39:721–729. (1/3)
- Van Manen JG, Korevaar JC, Dekker FW, et al.
Adjustment for comorbidity in studies on health status in ESRD patients: which comorbidity index to use?
J Am Soc Nephrol 2003;14:478–485. (3/10)
- Venderely B, Chauveau P, Barthe N, et al.
Nutrition in hemodialysis patients previously on a supplemented very low protein diet.
Kidney Int 2003;63:1491–1498. (2/13)
- Vilchez RA, Fung J, Kusne S.
The pathogenesis and management of influenza virus infection in organ transplant recipients.
Transplant Infectious Disease 2002;4:177–182. (3/14)