

POSTGRADUÁLNÍ NEFROLOGIE

VÝBĚR ZE SVĚTOVÉ LITERATURY S KLINICKÝMI KOMENTÁŘI

Ročník VI Číslo 1

Únor 2008

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 Teplán, DrSc.
Klinika nefrologie TC IKEM, Praha

Doc. MUDr. Ondřej Víklík, 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. Helena Pikartová

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

Copyright © 2008

MEDICAL TRIBUNE CZ, s. r. o.

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

- *Perspektivy: Akutní selhání ledvin na jednotce intenzivní péče – co přináší kritéria RIFLE*..... 2
- *Chronická renální insuficience zvyšuje riziko tromboembolických příhod* 3
- *Léčba mikroalbuminurie u nemocných s hypertenzí a kardiovaskulárním rizikem: výsledky studie IMPROVE* 5
- *Snižují statiny u dialyzovaných pacientů riziko sepse?* 6
- *Homozygotní mutace CD2AP je další prokázanou hereditární příčinou fokálně segmentální glomerulosklerózy* 7
- *Zvýšené riziko fraktury krčku femuru u nemocných s chronickým selháním ledvin*..... 8
- *Biokompatibilní roztoky pro peritoneální dialýzu a reziduální funkce ledvin* 9
- *Tacrolimus s prodlouženým uvolňováním u nemocných po transplantaci ledviny*..... 11
- *Bezpečná a účinná imunosuprese po transplantaci ledviny (studie ELITE-Symphony)*..... 12
- *Vztah mezi markery malnutrice a mortalitou u nemocných na peritoneální dialýze* 13
- *Obezita a choroby ledvin* 14
- *Testové otázky* 16



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

Perspektivy: Akutní selhání ledvin na jednotce intenzivní péče – co přináší kritéria RIFLE

MUDr. Jakub Závada

Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN, Praha

Akutní selhání ledvin (ASL) je častou komplikací u nemocných v intenzivní péči a je spojeno s vysokým rizikem úmrtí, nezávislým na jiných prognostických a klinických ukazatelích. Je známo, že nekomplikované ASL může být často léčeno na běžném lůžkovém oddělení a má dobrou prognózu, s mortalitou okolo 5–10 %. Naopak akutní selhání ledvin vzniklé u kriticky nemocných v terénu sepse a syndromu multiorgánové dysfunkce s sebou nese enormní nárůst mortality (50–70 %). Akutní selhání ledvin bývá obecně definováno jako náhlé selhání funkce ledvin (v průběhu hodin a dnů), charakterizované poklesem glomerulární filtrace, spojené s retencí dusíkatých katabolitů a uremických toxinů, s rozvratem minerálové a elektrolytové rovnováhy a zpravidla též se sníženou tvorbou moči. Nicméně až donedávna neexistovala shoda na přesném klinickém nebo biochemickém vymezení ASL a v relevantní literatuře bylo použito více než 40 různých definic, jež se často významně lišily v měřítku na požadovaný pokles funkce ledvin, od malého vzestupu sérové koncentrace kreatininu až po závažné selhání ledvin s nutností zahájit očišťovací metodu. Neexistence jednotné definice byla zásadní překážkou ve výzkumu tohoto častého a závažného syndromu v intenzivní péči, a komplikovala tak epidemiologické studie, srovnání mezi jednotlivými centry i smysluplné hodnocení možných preventivních a terapeutických intervencí. Proto se v květnu 2002 na mezinárodní konferenci v italské Vicenze zformovala expertní skupina nefrologů a intenzivistů ADQI (Acute Dialysis Quality Initiative) s úmyslem vytvořit základy konsensuální definice akutního selhání ledvin u kriticky nemocných (Bellomo et al., 2004). Cílem ADQI bylo navrhnout klasifikační systém obdobný těm, které se používají pro jiné srovnatelné významné syndromy v intenzivní péči, jako je sepsa nebo akutní syndrom dechové tísně dospělých (ARDS), a který by byl snadno aplikovatelný a zahrnoval několik stupňů závažnosti. V souladu s většinou předchozích definic akutního selhání ledvin se stala základem nově navržené klasifikace RIFLE dvě kritéria – vzestup sérové koncentrace kreatininu oproti pacientově normě a pokles hodinové diurézy za 6, 12 a 24 hodin. Klasifikační schéma, založené na těchto předpokladech, je uvedeno v tabulce 1. Akronym RIFLE zahrnuje tři úrovně nedostatečnosti ledvin: **R**isk neboli riziko renální dysfunkce, **I**njury neboli poškození funkce ledvin, **F**ailure neboli selhání ledvin, a dva klinické

výstupy, definované dobou závislosti na očišťovací metodě (RRT) – **L**oss a **E**nd-stage renal disease neboli přetrvávající ztráta funkce a konečné selhání ledvin. Kritéria RIFLE nepoužívají ani neposkytují žádnou informaci o příčině a okolnostech renálního poškození.

Od svého zveřejnění v květnu 2004 byla kritéria RIFLE použita a testována ve více než dvou desítkách publikovaných prací. V rámci těchto studií bylo za pomoci kritérií RIFLE klasifikováno skoro 200 000 pacientů z různých profilovaných kohort (pacienti na jednotkách intenzivní péče, po výkonech v kardiokirurgických centrech, na běžném lůžkovém oddělení, s jaterním selháním, popáleninami atd.). Tyto práce přinesly především cenné údaje o epidemiologii akutního selhání ledvin u různých skupin pacientů. Velmi konzistentní jsou především data o prognostickém významu klasifikace RIFLE pro mortalitu, kdy jednotlivé stupně závažnosti ASL (Risk, Injury, Failure) vykazují takřka lineární nárůst rizika smrti. Prediktivní hodnota RIFLE pro mortalitu byla srovnatelná a zároveň komplementární při srovnání s dalšími komplexními klasifikačními schémata užívanými v intenzivní péči (APACHE II, SOFA, SAPS II), podtrhující dramatický a nezávislý vliv akutního selhání ledvin na prognózu kriticky nemocných pacientů. Na základě informací získaných pomocí kritérií RIFLE z databází zahrnujících více než 160 000 pacientů na jednotkách intenzivní péče (Bagshaw et al., 2007; Ostermann et al., 2007) lze odhadnout, že zhruba třetina pacientů na JIP vyvine určitý stupeň akutního poškození ledvin a z nich každý třetí zemře. Naopak, poměrně málo jsme se zatím dozvěděli o následcích ASL pro dlouhodobou funkci ledvin u přeživších, protože většina výzkumníků vzhledem k obtížnějšímu získávání dat z dispenzarizace neuplatnila kritéria pro výsledek (Loss, End-stage renal failure). Není zatím také dostatek informací o tom, zda kritéria pro vzestup kreatininu a kritéria pro pokles diurézy reflektují podobnou úroveň renální dysfunkce a s ní spojeného rizika. Společným problémem většiny definičních systémů pro akutní selhání ledvin včetně klasifikace RIFLE je fakt, že často neznáme pacientovu předchozí úroveň renální funkce. ADQI doporučila, aby v případě, kdy pacientova původní sérová koncentrace kreatininu (baseline creatinine) není známa, byla tato hodnota odhadnuta zpětným výpočtem pomocí rovnice MDRD z univerzálně předpokládané glomerulární filtrace 75 ml/min/1,73 m². Tento postup je samozřejmě nepřesný a snižuje senzitivitu a specifitu kritérií RIFLE. Proto je velmi důležité pokusit se údaje o pacientově normě získat jiným způsobem – především z dostupné zdravotnické dokumentace.

Expertní skupina ADQI prostřednictvím kritérií RIFLE nepochybně vnesla novou dynamiku pro výzkum v mezioborové problematice, která se etabluje jako svébytná jednotka nefrologie v intenzivní péči (Intensive Care Nephrology). Ukázalo se, že kritéria RIFLE jsou široce přijímána v intenzivistické i nefrologické komunitě. Svědčí o tom i fakt, že je jako základ stagingového systému pro akutní selhání ledvin přijali zástupci všech významných mezinárodních společností pro nefrologii i intenzivní péči, kteří založili v září 2004 společnou expertní skupinu pro akutní selhání ledvin s názvem *Acute Kidney Injury Network* (AKIN). Již v názvu expertní skupiny se odráží navržená změna v terminologii,

Tab. 1 Diagnostická kritéria RIFLE pro akutní selhání ledvin

	Akutní vzestup s-kreatininu	Pokles diurézy
Risk	s-kreatinin 1,5× zvýšen	<0,5 ml/kg/h × 6 h
Injury	s-kreatinin 2× zvýšen	<0,5 ml/kg/h × 12 h
Failure	s-kreatinin 3× zvýšen nebo s-kreatinin > 4 mg/dl (354 μmol/l) s akutním vzestupem o více než 0,5 mg/dl (44 μmol/l)	<0,3 ml/kg/h × 24 h nebo anurie × 12 h
Loss	závažné ASL s nutností RRT > 4 týdny a < 3 měsíce	
End-stage kidney disease	závažné ASL trvající > 3 měsíce	

Tab. 2 Navrhovaný klasifikační/stagingový systém pro akutní poškození ledvin dle AKIN

Stadium	Akutní vzestup s-kreatininu	Pokles diurézy
1	vzestup s-kreatininu $\geq 0,3$ mg/dl (26,4 μ mol/l), nebo 1,5–2 \times	$<0,5$ ml/kg/h $\times 6$ h
2	vzestup s-kreatininu 2–3 \times	$<0,5$ ml/kg/h $\times 12$ h
3	s-kreatinin 3 \times zvýšen nebo s-kreatinin > 4 mg/dl (354 μ mol/l) s akutním vzestupem $> 0,5$ mg/dl (44 μ mol/l)	$<0,3$ ml/kg/h $\times 24$ h nebo anurie $\times 12$ h

kteřá zatím nemá v českém názvosloví zavedený úzus. V současné době se totiž doporučuje termín *Acute Kidney Injury (AKI)* neboli *akutní poškození ledvin* či *akutní renální léze*, spíše než *Acute Renal Failure (ARF)* neboli *akutní selhání ledvin*. Termín akutní poškození ledvin (AKI) lépe vystihuje sekundární povahu renální dysfunkce např. u pacientů s těžkou sepsí a zahrnuje celé spektrum funkčních a strukturálních změn v ledvinách s klinickými projevy od malého zvýšení sérové koncentrace kreatininu až po oligoanurické selhání ledvin. Termín akutní selhání ledvin by měl být postupně vyhrazen pro pacienty se závažným poklesem glomerulární filtrace a nutností zahájit léčbu náhradou funkce ledvin (RRT). Skupina AKIN nicméně navrhla určité úpravy klasifikace RIFLE (Mehta et al., 2007). S určitou úlevou (vzhledem k česko-latinско-řecké terminologii u nás zavedené) můžeme konstatovat, že na Amsterdamské konferenci AKIN v září 2005 bylo doporučeno upravit klasifikaci RIFLE v souladu s klasifikačním schématem pro stadia chronického onemocnění ledvin (CKD) a použít číselný stagingový systém se třemi stadii závažnosti (AKI stupně 1 = Risk, AKI st. 2 = Injury, AKI st. 3 = Failure). RIFLE kritéria Loss a End-stage renal disease nejsou součástí stagingového systému a zůstávají „outcomes“, následky. Protože především ve studii Chertowa (2005) bylo prokázáno, že i velmi malý nárůst s-kreatininu o 0,3 mg/dl (26 μ mol/l) nepříznivě a na jiných parametrech nezávisle zvyšuje riziko smrti, bylo doporučeno tento nárůst zapracovat do stupně 1 (jinak identického s kategorií Risk). Vzhledem k variabilitě přístupů k zahájení očišťovacích metod jsou pacienti léčení náhradou funkce ledvin automaticky zařazováni do stupně 3, podobně jako v 5. stadiu chronického onemocnění ledvin. Kritéria se doporučuje aplikovat s časovým odstupem 48 hodin a po dosažení optimální hydratace. Přestože výdej moči může být ovlivněn použitím diuretik a na běžném oddělení nemusí být

reálně sledovat jeho změny po hodinách, zůstává pokles diurézy diagnostickým kritériem, neboť je časnějším ukazatelem renální dysfunkce než vzestup sérové koncentrace kreatininu.

Akutní selhání ledvin/akutní poškození ledvin je komplexní syndrom bez jednoznačné definice, s vysokou incidencí a mortalitou u pacientů na jednotkách intenzivní péče. Jde o problém globální, s různými příčinami a projevy, ale s podobně závažnými následky. Kritéria RIFLE (případně jejich modifikovaná forma dle AKIN) jsou přes své slabiny jednoznačným přínosem především pro výzkumné účely, protože umožňují standardizovanou klasifikaci a diagnózu tohoto syndromu, a tím i další pokrok pro výzkum možné prevence a léčby. Je ovšem možné, že klasifikační systém pro akutní selhání ledvin dozná ještě další změny. Někteří autoři (Mehta a Chertow, 2003; Van Biesen et al., 2006) navrhuji rozšířit stagingový systém o další parametry, které by zpřesnily okolnosti, za nichž k selhání ledvin došlo. Vznikl by tak multidimenzionální systém obdobný TNM systému v onkologii, který by reflektoval místo vzniku ASL (komunitně získané ASL, ASL vzniklé v nemocnici, na jednotce intenzivní péče, při kardiokirurgickém výkonu), předchozí onemocnění ledvin či souběžné postižení dalších orgánů.

Kritéria RIFLE za čtyři roky své existence podnítila značný zájem o problematiku akutního selhání ledvin a byla testována především v epidemiologických studiích u většího množství pacientů než řada podobných skórovacích systémů (např. pro ARDS). Hlavní zátěžová zkouška je ovšem ještě před nimi – jejich použití v rámci randomizovaných studií, testujících možnosti prevence a léčby akutního selhání ledvin u kriticky nemocných, včetně optimálního načasování a dávky očišťovací metody.

Literatura

- Bagshaw SM, George C, Dinu I, Bellomo R. A multi-centre evaluation of the RIFLE criteria for early acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007; October 2007.
- Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, et al. for Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004;8:R204–212.
- Chertow GM, Burdick E, Honour M, et al. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3365–3370.
- Mehta RL, Chertow GM. Acute renal failure definitions and classification: time for change? *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2178–2187.
- Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Critical Care* 2007;11:R31.
- Ostermann M, Chang RW. Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE. *Crit Care Med* 2007;35:1837–1843.
- Van Biesen W, Vanholder R, Lameire N. Defining acute renal failure: RIFLE and beyond. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:1314–1319.

Chronická renální insuficience zvyšuje riziko tromboembolických příhod

Wattanakit K, Cushman M, Stehman-Breen C, Heckbert SR, Folsom AR. Chronic kidney disease increases risk for venous thromboembolism. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:135–140.

Chronická renální insuficience (CKD) a její vliv na zvýšené riziko kardiovaskulární mortality je všeobecně známý. Méně se ale ví o její případné asociaci s tromboembolickou nemocí (TEN), ke které běžně řadíme hlubokou žilní trombózu a plicní embolii (PE). V obecné populaci se výskyt TEN pohybuje v rozmezí 0,7–1,9 příhod/1 000 patientských roků. Mezi rizikové fak-

tory pro rozvoj TEN se řadí větší chirurgické výkony s delší imobilitou, trauma, nádorová onemocnění, obezita, diabetes mellitus a geneticky podmíněné hyperkoagulační stavy. Jelikož nemocní s CKD jsou současně nositeli některých těchto rizikových faktorů, nepřekvapí, že určité autoptické studie referují o zvýšeném výskytu TEN u nemocných s terminálním renálním selháním, a to jak nemocných na dialýze, tak po transplantaci ledvin.

Autoři studie analyzovali data od pacientů ze studie LITE (Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology), která se zabývala výskytem TEN v obecné populaci, a prospektivně u nich sledovali riziko vývoje TEN v závislosti na stupni renální funkce. Studie zahrnovala celkem 19 071 nemocných, kteří se rekrutovali ze dvou epidemiologických studií primárně sledujících kardiovaskulární data (ARIC – Atherosclerosis Risk in Communities a CHS – Cardiovascular Health Study). Do studie ARIC byli zařazováni nemoc-

ní ve věku 45–64 let, zatímco ve studii CHS to byli pacienti starší než 65 let. Průměrná doba sledování byla 11,8 let. Vyšetřování a stanovování rizikových faktorů (koagulační testy, sérový kreatinin, BMI, diabetes mellitus, hypertenze atd.) se provádělo podle standardních pravidel a norem. Hodnoty kalkulované glomerulární filtrace (eGF) byly vypočítány podle zkráceného vzorce MDRD (kromě pohlaví zohledněn i černošský původ). Podle eGF byli nemocní rozděleni do skupin chronické renální insuficience dle klasifikace National Kidney Foundation. Ve studii CHS bylo k dispozici také stanovení cystatinu C. Výskyt hluboké žilní trombózy byl posuzován dvěma nezávislými lékaři pomocí duplexního ultrazvuku žilního systému či venografií, v ojedinělých případech pak pomocí pletysmografie, CT či z autopsie v případě úmrtí. Přítomnost plicní embolie byla diagnostikována z V/P scanu či angioCT plicních tepen, výjimečně pak pomocí plicní angiografie či opět autopsie. Diagnóza TEN byla klasifikována jako idiopatická či jako sekundární (v případě, že se vyskytla do 90 dní od operace či traumatu anebo byly přítomny jasné rizikové faktory jejího vzniku; viz výše).

Průměrný věk v celém souboru nemocných byl 59 let a průměrná eGF byla 90,4 ml/min (tedy těsně nad 1,5 ml/s). Zcela normální eGF (tedy CKD 1) mělo 43,6 % nemocných, 49,7 % mělo eGF v rozmezí 60–89 ml/min (CKD 2) a jen 6,8 % mělo eGF mezi 15–59 ml/min (tedy CKD 3/4). Ve skupinách CKD 2–4 bylo (ve srovnání se skupinou s normální eGF) více mužů, pacientů vyššího věku a bělochů. Současně měli také častěji diabetes, hypertenzi, vyšší BMI a hodnoty faktoru VIIIc.

Během sledovaného období bylo diagnostikováno celkem 413 tromboembolických příhod, přičemž jako idiopatická byla diagnostikována v 41 %. Relativní riziko vzniku TEN bylo u nemocných s CKD 2 (v porovnání s CKD 1) 1,28 (95% IS 1,02–1,59) a u skupiny s CKD 3/4 2,09 (95% IS 1,47–2,96) – při standardizaci k věku, pohlaví, původu a centru. Pokud se výskyt TEN standardizoval k výskytu rizikových kardiovaskulárních faktorů, zůstalo i nadále riziko vzniku TEN vyšší u skupiny CKD 3/4, a sice 1,71 (95% IS 1,18–2,49). Vztah mezi výskytem TEN a hodnotou cystatinu C nebyl prokázán. V žádné skupině nebyl zaznamenán rozdíl ve výskytu TEN v závislosti na tom, zda šlo o idiopatickou či sekundární příčinu vzniku. Riziko výskytu TEN se začalo zvyšovat od úrovně eGF < 75 ml/min a nejvyšší bylo podle očekávání u skupiny CKD 4 (RR 2,53). Nepřekvapuje, že stejná závislost byla prokázána při stoupající hodnotě sérového kreatininu. Z kohorty 413 nemocných s výskytem TEN došlo u 31 z nich (7,5 %) k selhání renální funkce s nutností dialýzy v průběhu 90 dní před rozvojem TEN, z toho 13 jich mělo vstupně úplně normální renální funkci.

Závěr studie tedy prokázal, že nemocní s chronickou renální insuficiencí stadia 3/4 jsou vystaveni vyššímu riziku TEN, a mělo by se u nich uvažovat o tom, zda by neprofitovali z preventivní léčby, obzvláště za situace, kdy mají ještě některé další rizikové faktory pro vznik TEN.

■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Při pozorném porovnání skupiny nemocných s chronickou renální insuficiencí 3. až 4. stupně v komentované práci (na rozdíl od těch s normální eGF) je patrné, že v této skupině se mnohem častěji vyskytovaly rizikové faktory pro rozvoj TEN, a tak je otázkou, zda příčinou zvýšeného výskytu TEN u nemocných s horší renální funkcí nemohl být prostý fakt jejich zatížení těmito riziky, a stupeň CKD zde nebrál tak dominantní roli. V této skupině se vyskytli starší nemocní (69 vs. 56 let) s více komorbiditami, a tak zde byla pravděpodobnost vzniku TEN větší (stejně jako byla vyšší pravděpodobnost rozvoje CKD). Nicméně i po „odfiltrování“

těchto rizikových faktorů zůstalo riziko výskytu TEN u nemocných s vyššími stupni CKD vyšší, a tudíž chronická renální insuficience zde zřejmě hraje samostatnou a nezávislou roli. Poněkud překvapivý byl fakt, že tak, jako byla nalezena závislost mezi eGF a rizikem výskytu TEN, nebyla stejná závislost prokázána mezi hodnotou cystatinu C a rizikem TEN. Jako nejpravděpodobnější příčina se jeví příliš velký rozptyl hodnot cystatinu C, což ovlivnilo statistickou významnost.

Jako poměrně zásadní nedostatek studie se může jevit skutečnost, že u nemocných nebyla vyšetřena proteinurie, a tudíž nevíme, kolik z nich mělo například nefrotický syndrom či větší proteinurii, tedy faktory ovlivňující riziko TEN (způsobeno tím, že šlo sice o prospektivní sledování, ale primární cíle byly jednoznačně zaměřeny na sledování kardiovaskulárních parametrů). Navíc hodnota kreatininu byla v celém sledovaném období mnoha let vyšetřena jen vstupně a již se dále nekontrolovala, což mohlo u řady nemocných zkreslit jejich zařazení do příslušné skupiny v době vzniku TEN.

Na druhou stranu má tato práce velký význam v tom, že jako jedna z prvních poukazuje na zvýšené riziko TEN u nemocných s vyššími stupni CKD. Dobře je známa skutečnost, že TEN je mnohem častěji zaznamenána u nemocných léčených chronickou dialýzou a u nemocných po transplantaci. Ve studii z roku 1996, zahrnující data o výskytu plicní embolie u dialyzovaných během prvního roku dialyzační léčby, byla frekvence výskytu plicní embolie v této kohortě nemocných dramaticky vyšší než ve zdravé populaci (149,9 vs. 24,6 případů/100 000) (Tveit et al., 2002). Podobně dvakrát vyšší incidence TEN byla prokázána u nemocných po transplantaci ledviny, kteří měli $GF < 0,5$ ml/s v porovnání se skupinou, u které byla $GF > 0,5$ ml/s (Abbot et al., 2004). Incidence výskytu TEN u skupiny transplantovaných byla 4,5 případů/1 000 paciento-roků, zatímco v komentované studii to bylo 1,9 případů/1 000 paciento-roků. Tato skutečnost je zřejmě dána podstatně větší komorbiditou nemocných po transplantaci ledviny, u nichž je navíc riziko vzniku TEN umocněno podáváním imunosupresivní léčby (zvyšuje riziko vzniku TEN, a to nejen kortikosteroidy, ale i kalcineurinové inhibitory).

Jaká je příčina zvýšené dispozice k TEN u nemocných s chronickou renální insuficiencí není zcela jasné a vysvětlení nepřináší ani komentovaná studie. V mnohorozměrové analýze se hledal vztah k řadě faktorů, ale žádný z nich neměl přesvědčivou signifikanci. U pacientů s CKD se předpokládá určitý stupeň endoteliální dysfunkce (která může vést ke zvýšení trombogenicity), a pokud je CKD spojena s výskytem nefrotického syndromu či větší proteinurií, hrají zde zřejmě ještě roli i další faktory, jako zvýšená syntéza fibrinogenu, zvýšené ztráty antitrombinu III do moči či zvýšená agregabilita trombocytů při nízkých hodnotách albuminu a IgG.

Výsledky této práce nás vedou k úvaze o případné antikoagulační profylaktické léčbě nemocných s CKD 3 a více za situace hospitalizace a předpokládané imobility. Proxylaxe se již doporučuje u nemocných s městnanou srdeční slabostí, těžkými plicními onemocněními, nádorovými onemocněními, u nemocných upoutaných na lůžko a u těch, kteří podstupují větší chirurgický výkon, zejména ortopedický či urogynekologický (Geerts et al., 2004; Clagett et al., 1995). Tyto úvahy by měly být podpořeny, či vyvráceny kontrolovanými studiemi.

Literatura

- Abbott KC, Cruess DF, Agodoa LY, et al. Early renal insufficiency and late venous thromboembolism after renal transplantation in the United States. *Am J Kidney Dis* 2004;43:120–130.
- Clagett GP, Anderson FA Jr, Heit MN, et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 1995;108:312S–334S.
- Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, et al. Prevention of venous thromboembolism: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126(Suppl):338S–400S.
- Tveit DP, Hypolite IO, Hsieh P, et al. Chronic dialysis patients have high risk for pulmonary embolism. *Am J Kidney Dis* 2002;39:1011–1017.

Léčba mikroalbuminurie u nemocných s hypertenzí a kardiovaskulárním rizikem: výsledky studie IMPROVE

Bakris GL, Ruilope L, Locatelli F, Ptaszynska A, Pieske B, deChamplain J, Weber MA, Raz I. Treatment of microalbuminuria in hypertensive subjects with elevated cardiovascular risk: results of the IMPROVE study. *Kidney Int* 2007;72: 879–885.

Albuminurie je běžným nálezem u nemocných s arteriální hypertenzí a s diabetes mellitus (DM) a sama o sobě je nezávislým rizikovým faktorem pro pokles renální funkce a zvýšení rizika kardiovaskulárních komplikací. V obou těchto situacích je prediktorem zvýšené morbidity i mortality. Podobnou rizikovost vykazují i mikroalbuminurie (MAU), zejména u nemocných s vysokým kardiovaskulárním (CV) rizikem. Celá řada studií ukázala, že snížení albuminurie u hypertenzních nemocných je doprovázeno také signifikantním poklesem rizika vzniku renálního selhání, CV příhod a smrti (HOPE, LIFE, RENAAL, IDNT, AASK). Vstupní proteinurie je nepochybně velmi důležitým indikátorem dlouhodobé prognózy.

Základním předpokladem pro snížení kardiovaskulárního rizika nadále zůstává striktní kontrola krevního tlaku (TK), i když ta sama o sobě často nevede ke kompletnímu vymizení mikroalbuminurie u hypertenzních pacientů. Zde se tedy nachází prostor pro další terapeutická opatření, která by vedla k vymizení či dramatickému snížení MAU. Léky, které se zdají být v těchto situacích účinné, působí především prostřednictvím přímé blokády renin-angiotensin-aldosteronového systému (RAAS). Patří sem jednak inhibitory ACE (ACEI), jednak blokátory receptorů AT_1 pro angiotensin II (ARB). Jejich renoprotektivní a kardioprotektivní účinek je pravděpodobně dán nejen uspokojivou kompenzací krevního tlaku, ale i mechanismy na TK nezávislými. Studie COOPERATE ukázala, že přidání ARB (losartan) k terapii inhibitory ACE (trandolapril) u nediabetických nemocných s renálním onemocněním a makroalbuminurií dále snížilo proteinurii a zpomalilo rychlost progresu renální insuficience (Nakao et al., 2003).

Komentovaná práce publikuje výsledky studie IMPROVE (Irbesartan in the Management of PROteinuric patients at high risk for Vascular Events). Jde o randomizovanou kontrolovanou studii, která si dala za cíl posoudit, zda kombinovaná terapie inhibitory ACE ramipilem a ARB irbesartanem je účinnější v redukci proteinurie u hypertenzních nemocných s vysokým CV rizikem v porovnání se samotnou léčbou inhibitory ACE.

Screening studie zahrnoval celkem 838 nemocných, z nichž 405 bylo randomizováno k zahájení studie. Do studie byli zařazeni nemocní ≥ 55 let, s arteriální hypertenzí ($\geq 140/90$ mm Hg), se zvýšeným CV rizikem a albuminurií. Kardiovaskulární riziko bylo definováno jako přítomnost diabetu, pokročilé ICHS (anamnéza AIM, NAP či stabilní AP), ischemické choroby dolních končetin či známek aterosklerózy mozkových cév. Albuminurie musela být potvrzena alespoň ve dvou vzorcích v hodnotách 20–700 $\mu\text{g}/\text{min}$ a systolický TK musel být ≥ 150 a/nebo diastolický TK ≥ 95 mm Hg. Před zařazením do studie museli nemocní užívat inhibitor ACE alespoň po dobu dvou měsíců, v ekvivalentní dávce ≥ 5 mg ramiprilu. Kombinací irbesartanu (150 mg první dva týdny, poté zvýšení dávky na 300 mg) a ramiprilu (10 mg) bylo léčeno 204 z nich, 201 pacientů dostávalo ramipril (10 mg) a placebo. Z celkového počtu 405 jich studii dokončilo 369 (91,1 %). Důvodem pro nedokončení studie byly nežádoucí účinky u 3,4 % nemocných ve vět-

vi ACEI + ARB a 5 % ve větvi ACEI + placebo. Primárním cílem studie bylo sledovat pokles AER (albumin excretion rate), sekundárním pak pokles hodnot krevního tlaku. Studie byla multicentrická, placebem kontrolovaná a trvala 20 týdnů. Průměrný věk ve studii byl 65,7 roku, převažovala bělošská populace (93,1 %), 62 % nemocných byli muži a 89,1 % pacientů mělo DM. Diabetická nefropatie také byla nejčastější příčinou mikroalbuminurie (71,1 %). Průměrné hodnoty TK byly 163/90 mm Hg ve skupině ramipril + irbesartan a 164/89 ve skupině ramipril + placebo.

Výsledky studie: v primárním sledovaném parametru došlo k poklesu AER u skupiny irbesartan + ramipril o 46 %, ve skupině ramipril + placebo o 42 % (ns, $p = 0,540$). Kombinovaná léčba u nemocných s MAU tedy nevedla k většímu poklesu albuminurie než samotná léčba inhibitory ACE. Na druhou stranu u podskupiny nemocných s významnou proteinurií (makroalbuminurií, $\geq 200 \mu\text{g}/\text{min}$) byla kombinovaná léčba spojena s větším poklesem AER než léčba samotným inhibitory ACE (58,1 vs. 43,4 %). V obou léčených skupinách došlo k poklesu krevního tlaku, který se jevil větší u nemocných léčených kombinací ACEI + ARB v porovnání se samotným ACEI (u diastolického TK $p = 0,019$ a u systolického TK $p = 0,047$). Stejně tak významnější procento nemocných na kombinaci léčby dosáhlo cílového krevního TK $< 130/90$ mm Hg (17,3 vs. 10,8 % ve skupině léčené jen ACEI) či TK $< 140/90$ mm Hg (51,9 vs. 35,5 %). V obou léčených skupinách byla medikace velmi dobře tolerována a jen u minima nemocných musela být ukončena (nejčastěji z důvodu hyperkalémie – celkem u 2,5 % nemocných).

Závěr studie tedy vyzněl v tom smyslu, že u pacientů s mikroalbuminurií a časným renálním postižením, kteří mají zvýšené kardiovaskulární riziko, stačí podávat monoterapii některého z léků přímo blokujících RAAS (především inhibitory ACE, případně ARB).

■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Komentovaná studie si dala za cíl prokázat superiority účinek kombinované léčby inhibitory ACE a blokátorem receptorů AT_1 pro angiotensin II v porovnání se samotným inhibitory ACE na pokles mikroalbuminurie u nemocných s vysokým kardiovaskulárním rizikem. Tento efekt se ale bohužel nepodařilo prokázat a pokles MAU byl v obou léčebných skupinách obdobný, a to i přesto, že do studie bylo zařazeno i určité procento nemocných s makroalbuminurií ($> 200 \mu\text{g}/\text{min}$). Těch bylo 59 ve skupině ACEI + ARB a 64 ve skupině ACEI + placebo, tedy kolem 30 % z celkového počtu. U této podskupiny byl pokles AER podstatně větší než u skupiny s MAU (o 58,1 vs. 43,4 %). Zde tedy výsledek potvrdil data ze studie COOPERATE, kde kombinovaná léčba ACEI + ARB vedla k signifikantnímu poklesu makroalbuminurie (zařazení nemocní s albuminurií $\geq 300 \text{ mg}/24 \text{ h}$). I podle dalších pozorování se zdá, že účinek kombinované léčby je tím větší, čím větší je vstupní albuminurie/proteinurie. Otázkou zůstává, zda by lepších výsledků nebylo dosaženo u nemocných v pokročilejším stadiu chronického onemocnění ledvin, jelikož zde si lze představit větší efekt kombinované léčby na redukci zvýšeného intraglomerulárního tlaku v rezi-duálních nefronech, stejně jako na zpomalení progresu chronického onemocnění ledvin.

Jedním z možných vysvětlení, proč studie nevyšla v primárním ukazateli příznivě, může být fakt, že AER byl ve skupině kombinované léčby jak vstupně, tak na konci studie zatížen velmi vysokým rozptylem hodnot (SD v této skupině byla téměř dvojnásobná, než se plánovalo dle statistické analýzy), čemuž odpovídá skutečnost, že albuminurie se pohybovala mezi 20–700 $\mu\text{g}/\text{min}$. Ve skupině ramipril

+ placebo nebyl rozptýl hodnot tak velký a je možné, že to vedlo k ovlivnění celkových výsledků. Studie navíc byla ukončena dříve, než byl dosažen potřebný počet nemocných v každé větvi podle statistického plánování, a to mohlo do značné míry výsledky také ovlivnit. Určitou nevýhodou studie může být také fakt, že větší část nemocných měla hodnotu MAU velmi nízkou a že účinek kombinace ACEI + ARB se za této situace nemohl během 20týdenního podávání plně uplatnit (ve studii AASK se účinek kombinované léčby na pokles MAU začal projevovat až po 6–12 měsících). Vymývací perioda před zahájením studie navíc byla jen 14 dní, což je doba poměrně krátká na to, aby se proteinurie po vysazení ostatní antihypertenzní léčby vrátila na původní hodnoty (ovlivněno obavou o možnost přílišného zvýšení TK).

Na druhou stranu kombinovaná léčba byla velmi dobře tolerována a výskyt obávaně hyperkalémie byl zaznamenán jen u tří ze 195 nemocných a významnější vzestup kreatininu u pěti ze 195, což bylo srovnatelné se skupinou ramipril + placebo. Vysvětlením může být fakt, že do studie byli zařazeni nemocní s mírnými stadii chronického onemocnění ledvin. Nedostatkem práce je nesporně skutečnost, že zde nejsou uvedena některá důležitá data, která se týkají hodnot glomerulární filtrace a sérového kreatininu, úroveň renální funkce je zde hodnocena jen jako „počáteční stadia renálního onemocnění“.

Studie IMPROVE byla zaměřena na posouzení snížení mikroalbuminurie u vysoce rizikových nemocných s kardiovaskulárním rizikem. Zajímavé by jistě bylo posoudit, jak se kombinovaná léčba ACEI + ARB projeví na výskytu právě těchto CV komplikací (sekundární analýza studie?). Lze předpokládat, že pozitivně, jelikož v této skupině došlo k významnějšímu poklesu TK celkově a více nemocných dosáhlo nižších cílových hodnot krevního tlaku.

Literatura

Anavekar NS, Gans DJ, Berl T, et al. Predictors of cardiovascular events in patients with type 2 diabetic nephropathy and hypertension: a case from albuminuria. *Kidney Int Suppl* 2004;92:S50–S55.

Eijkelkamp WB, Zhang Z, Remuzzi G, et al. Albuminuria is a target for renoprotective therapy independent from blood pressure in patients with type 2 diabetic nephropathy: post hoc analysis from the Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL) trial. *J Am Soc Nephrol* 2007; e-pub, ahead of print.

Ibsen H, Olsen HM, Wachtell K, et al. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: losartan intervention for endpoint reduction in hypertensive study. *Hypertension* 2005;45:198–202.

Mann JF, Gerstein HC, Pogue J, et al. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril. The HOPE randomized trial. *Ann Intern Med* 2001;134:629–636.

Nakao N, Yoshimura A, Morita H, et al. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomized controlled trial. *Lancet* 2003;361:117–124.

Norris KC, Greene T, Kopple J, et al. Baseline predictors of renal disease progression in the African American Study of Hypertension and Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2928–2936.

Snižují statiny u dialyzovaných pacientů riziko sepse?

Gupta R, Plantinga LC, Fink NE, et al. Statin use and hospitalization for sepsis in patients with chronic kidney disease. *J Am Med Assoc* 2007;297:1455–1464.

Sepse patří u dialyzovaných pacientů k důležitým příčinám zvýšené morbidita a mortality. Dialyzovaní pacienti mají ve srovnání s pacienty bez chronického onemocnění ledvin výrazně (100× až 300×) zvýšené riziko sepse a také vyšší mortalitu na sepsi (cca 50×) než septický pacient bez chronického onemocnění ledvin (Sarnak a Jaber, 2000). Riziko sepse navíc u dialyzovaných pacientů v posledních desetiletích stoupá. Přes snahu o identifikaci rizikových faktorů sepse jak v běžné populaci, tak u pacientů s chronickým onemocněním ledvin (Powe et al., 1999) nejsou zatím navržena žádná preventivní medikamentózní opatření.

Řada studií prokázala, že statiny snižují v primární i sekundární prevenci kardiovaskulární morbiditu i mortalitu bez ohledu na vstupní hodnotu LDL cholesterolu. Statiny také snižují koncentraci C-reaktivního proteinu, což může přispívat k jejich kardioprotektivnímu účinku (Ridker et al., 2005). V experimentu na zvířatech statiny také snižují riziko sepse a její závažnost. Nižší riziko incidence sepse u pacientů léčených statiny prokázalo u pacientů bez chronického onemocnění ledvin několik menších studií. Ve velké retrospektivní studii byla incidence sepse významně (téměř o 20 %) nižší u pacientů, kteří byli hospitalizováni pro kardiovaskulární příhodu a byli již před hospitalizací na léčbě statiny (Hackam et al., 2006).

V komentované studii byla hodnocena data 1 041 pacientů ze studie CHOICE (Choices for Healthy Outcomes in Caring for ESRD) (Plantinga et al., 2007). Sledovaná kohorta byla vytvořena v letech 1995–1998 z pacientů, u nichž byla během tří měsíců před zařazením do studie zahájena chronická dialyzační léčba. Pacienti byli sledováni do ledna 2005. Statiny bylo léčeno jen 143 pacientů (14 % kohorty). Průměrný věk pacientů v době vstupu do studie byl 57,9 let a zhruba dvě třetiny pacientů bylo bělošského původu, více než 90 % zbývajících bylo původu černošského. Zatímco mezi pacienty obou skupin nebyl rozdíl, pokud šlo o věk, léčba statiny byla významně častější u pacientů bílých, u diabetiků, u pacientů s vyšším celkovým a LDL cholesterolem, u pacientů s anamnézou cévní mozkové příhody a ischemické choroby srdeční i dolních končetin, u pacientů léčených hemodialýzou (ve srovnání s pacienty léčenými peritoneální dialýzou) a u pacientů předaných včas do péče nefrologa a také u nemocných s předchozí anamnézou sepse; významně méně častá byla u pacientů, kteří užívali drogy (a hraničně významně méně i u pacientů s těžkým abúzem alkoholu).

Během doby sledování bylo zaznamenáno (na základě analýzy dat US Renal Data System, hospitalizačních záznamů s využitím 9. verze Mezinárodní klasifikace nemocí (ICD-9) kódy pro septikémií 038.0 až 038.9 a bakteriémií 790.7) celkem 303 hospitalizací pro sepsi u 165 pacientů. U pacientů léčených statiny byly hospitalizace pro sepsi významně méně časté než u pacientů, kteří statiny neužívali (41 vs. 110 na 1 000 patientských let; $p < 0,001$). Léčba statiny byla spojena se snížením rizika hospitalizace pro sepsi o 63 %. Výrazně nižší riziko hospitalizace (RR 0,41; 95% interval spolehlivosti 0,21–0,67) přetrvávalo u pacientů léčených statiny i po standardizaci vzhledem k demografickým parametřům a typu dialyzační léčby. Vliv statinů přetrvával i po započtení komorbidit (RR 0,38) a po vyřazení pacientů s předchozí epizodou sepse a byl dokonce ještě výraznější poté, co byla k podskupině 107 pacientů užívajících statiny, u nichž byla k dispozici dostatečná data, vytvořena kontrolní skupina 107 pacientů, kteří statiny nedostávali, ale u nichž byly statiny indikovány podobně jako u pacientů léčených statiny („propensity-matched subcohort“ – relativní riziko 0,24). Jedné hospitalizaci pro sepsi by dle této studie šlo zabránit léčbou 14 pacientů statiny.

V této observační studii tedy léčba statiny výrazně a nezávisle snižovala riziko hospitalizace pro sepsi i u dialyzovaných pacientů. Jde o první rozsáhlou studii věnovanou vlivu medikace na incidenci sepse u pacientů s chronickým onemocněním ledvin.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Během sedmiletého sledování mělo alespoň jednu epizodu sepse 11,7 % pacientů s chronickým selháním ledvin léčených hemodialýzou a 9,4 % pacientů léčených peritoneální dialýzou. Vyšší riziko měli starší nemocní a diabetici, z hemodialyzovaných dále pacienti se známkami malnutrice (nižší sérovou koncentrací albuminu) a dočasným cévním

přístupem. Pacienti se sepsí měli dvakrát vyšší mortalitu ve srovnání s dialyzovanými pacienty, kteří neprodělali žádnou epizodu sepse (Powe et al., 2004). Riziko sepse by u pacientů s chronickým selháním ledvin tedy mělo snížit časné předání do péče nefrologa a včasné založení trvalého cévního přístupu a také zlepšení nutričního stavu dialyzovaných pacientů.

Příznivý vliv statinů na riziko sepse byl prokázán v několika studiích u pacientů bez chronického onemocnění ledvin (Hackam et al., 2006). Ve studii 4 D (Wanner et al., 2005) bylo u dialyzovaných diabetiků léčených atorvastatinem riziko úmrtí na infekci stejné jako u pacientů na placebo, vliv léčby atorvastatinem na nefatální infekce a hospitalizaci pro sepsi však v této studii nebyl sledován. Počet nežádoucích účinků vyžadujících hospitalizaci a počet dnů, po které byli pacienti hospitalizováni, byl ale u pacientů léčených atorvastatinem i placebem stejný, což příliš nesvědčí pro příznivý vliv léčby statiny na riziko sepse u dialyzovaných pacientů.

Mechanismus příznivého vlivu léčby statiny na riziko sepse, resp. hospitalizace pro sepsi zůstává nejasný. Mohou k němu přispívat imunomodulační účinky statinů, např. snížená produkce cytokinů a snížení vazodilatace vyvolané sepsí (snížení rizika septického šoku – Giusti-Paiva et al., 2004), event. přímé antimikrobiální účinky statinů (mikroorganismy mohou potřebovat cholesterol pro svůj růst).

Komentovaná studie má pochopitelně některé limity. Šlo o prospektivní observační studii, ve které nebyli pacienti k léčbě statiny randomizováni; je tedy obtížné prokázat kauzální vztah mezi léčbou statiny a redukcí incidence sepse a je také obtížné zcela vyloučit vliv dalších faktorů s léčbou statiny nesouvisících. Příznivý vliv statinů na riziko hospitalizace pro sepsi ale přetrvával i po korekci na řadu faktorů, včetně pravděpodobnosti preskripce statinů. Autoři také nemohli kontrolovat změnu řady parametrů (např. typu dialyzační léčby) v průběhu sledování a museli se spoléhat na data poskytovaná Medicare (hospitalizační záznamy) a USRDS, která ale byla již použita v řadě předchozích studií a prokázala uspokojivou spolehlivost. Senzitivita diagnózy sepse na základě nemocničních záznamů byla odhadnuta na 75–88 % (Ollensdorf et al., 2002). Přesto je nutno zdůraznit, že nejednoznačná definice pojmů „seps“ a „systémová zánětlivá odpověď“ může použití nemocničních záznamů značně znehodnotit.

Hlavní nevýhodou observačních studií je zejména skutečnost, že lze těžko vyloučit nestejně kvalitní péči ve skupině pacientů léčených statiny a statiny neléčených. Retrospektivní analýza dat z US Renal Data System ukázala u incidentních hemodialyzovaných pacientů, že léčba statiny (ale nikoli fibráty) vede k 32% redukci celkové a 36% redukci kardiovaskulární mortality (Seliger et al., 2002). Podobná retrospektivní analýza prokázala 26% redukci celkové a 33% redukci kardiovaskulární mortality u pacientů léčených peritoneální dialýzou (Goldfarb-Rumyantzev et al., 2007).

Ikdyž data prezentovaná v komentované studii vypadají impozantně, nejsou (i vzhledem k tomu, že nebyla dosud podpořena srovnatelnými daty z prospektivní randomizované kontrolované studie, jako byla studie 4D) ale dostatečná k tomu, aby mohla změnit naši současnou klinickou praxi. Je zřejmé, že konečnou odpověď mohou dát i v této oblasti jen prospektivní randomizované kontrolované studie.

Literatura

Giusti-Paiva A, Martinez MR, Felix JV, et al. Simvastatin decreases nitric oxide overproduction and reverts the impaired vascular responsiveness induced by endotoxic shock in rats. *Shock* 2004;21:271–275.

Goldfarb-Rumyantzev AS, Habiv AN, Baird BC, et al. The association of lipid-modifying medications with mortality in patients on long-term peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 2007;50:791–802.

Hackam DG, Mamdani M, Redelmeier DA. Statins and sepsis in patients with cardiovascular disease: a population-based cohort analysis. *Lancet* 2006;367:413–418.

Ollensdorf DA, Fendrick AM, Massey K, et al. Is sepsis accurately coded on hospital bills? *Value Health* 2002;5:79–81.

Plantinga LC, Fink NE, Levin NW, et al. Early, intermediate, and long-term risk factors form mortality in incident dialysis patients: the Choices of Healthy Outcomes in Caring for ESRD (CHOICE) Study. *Am J Kidney Dis* 2007;49:831–840.

Powe NR, Jaar B, Furth SL, et al. Septicemia in dialysis patients: incidence, risk factors, and prognosis. *Kidney Int* 1999;55:1081–1090.

Ridker PM, Canno CP, Morrow D, et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005;352:20–28.

Sarnak MJ, Jaber BL. Mortality caused by sepsis in patients with end-stage renal disease compared with the general population. *Kidney Int* 2000;58:1758–1764.

Seliger SL, Weiss NS, Gillen DL, et al. HMG-CoA reductase inhibitors are associated with reduced mortality in ESRD patients. *Kidney Int* 2002;61:297–304.

Wanner C. On statin treatment to prevent sepsis in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2007;5:700–702.

Wanner C, Krane V, Marz W, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005;353:238–248.

Homozygotní mutace CD2AP je další prokázanou hereditární příčinou fokálně segmentální glomerulosklerózy

Löwik MM, Groenen PJTA, Pronk I, et al. Focal segmental glomerulosclerosis in a patient homozygous for a CD2AP mutation. *Kidney Int* 2007;72:1198–1203.

V posledních letech byly postupně identifikovány mutace několika genů kódujících podocytní proteiny jako příčiny hereditární i sporadicky se vyskytující fokálně segmentální glomerulosklerózy (FSGS). Nejprve byl identifikován v T lymfocytech CD2AP (CD2-associated protein) jako protein vázaný v membránovém komplexu receptoru CD2. CD2AP se skládá z 639 aminokyselin a je kódován genem obsahujícím 18 exonů lokalizovaným na 6. chromosomu.

Poměrně překvapivě bylo zjištěno, že myši s vyřazeným genem pro CD2AP mají těžkou poruchu vývoje ledvin a myši heterozygotní pro delecii CD2AP vyvinou glomerulární léze podobné lidské FSGS (Shih et al., 1999). Byla prokázána interakce CD2AP s mnoha podocytními proteiny včetně nefrinu, podocinu a F-aktinu. Předpokládá se, že CD2AP hraje důležitou roli v převodu signálu z membrány mezi výběžky podocytů (slit diaphragm) na aktinový cytoskeleton a ovlivňuje zřejmě nejen motilitu podocytů (fúzi pedicel podocytů) a endocytózu proteinů podocytů, ale i přežití, resp. apoptózu podocytů (Schwarz et al., 2001).

U lidí byla dosud popsána pouze heterozygotní mutace CD2AP v 7. exonu (na hranici intronu) u dvou pacientů s FSGS a sníženou expresí CD2AP v lymfocytech (Kim et al., 2003).

Autoři komentované studie popsali poprvé homozygotní mutaci CD2AP a současně prokázali vliv této mutace na interakci CD2AP s F-aktinem a absenci exprese této mutace v lymfocytech.

Mutace byla nalezena u dítěte příbuzných rodičů, které bylo v 10 měsících vyšetřováno pro neprosplivání (váha pouze 6,1 kg). Kromě hypertenze, hepatomegalie a mikrocytární anémie byla zjištěna i mikroskopická glomerulární hematurie a (při absenci otoků i) nefrotická proteinurie (5 g/mmol kreatininu) s těžkou hypalbuminemií. Renální biopsie prokázala globální sklerózu čtyř z deseti glomerulů, v pěti glomerulech byla zachycena mesangiální proliferace a hypertrofie podocytů a místy i fúze pedicel podocytů. Dítě nebylo na základě nálezu v renální biopsii indikováno k imunosupresi a bylo léčeno jen enalapilem a diuretiky s poklesem vstupní proteinurie o více než 50 %. V průběhu následujících dvou let došlo k rychlé ztrátě renální funkce z normálních hodnot na úroveň terminálního selhání ledvin. Od tří let bylo dítě léčeno peritoneální dialýzou a v pěti letech podstoupilo transplantaci ledviny od kadaverózního dárce, aniž by došlo k rekurenci protein-

urie či anémie. Přes léčbu růstovým hormonem nebylo ani po transplantaci ledviny u dítěte dosaženo růstu odpovídajícího jeho věku. Ani u jednoho z rodičů nebyla zjištěna proteinurie.

V rámci analýzy mutací CD2AP u souboru 20 pacientů s histologicky prokázanou FSGS byla pouze u tohoto dítěte zjištěna homozygotní substituce C > T na pozici 1834 v 18. exonu vedoucí k záměně 622. aminokyseliny (argininu) za stop kodon se ztrátou cca 4 % (C-terminální části) proteinu. Při testování *in vitro* se na F-aktin vázalo asi 40 % normálního, ale jen 6 % mutovaného CD2AP. U dítěte s homozygotní mutací CD2AP nebylo možno prokázat expresi CD2AP v imortalizovaných B lymfocytech, u heterozygotních rodičů dítěte byla exprese CD2AP v B lymfocytech normální, ale šlo pouze o expresi normálního CD2AP. Mutovaná alela není tedy zřejmě v B lymfocytech exprimována.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

V komentované studii autoři poprvé prokázali, že homozygotní mutace CD2AP postihující jeho C-terminální část je sice slučitelná se životem, ale vede časně po narození k vývoji fokálně segmentální glomerulosklerózy s nefrotickým syndromem a rychlému vývoji do terminálního selhání ledvin.

Myši s vyřazenými oběma geny pro CD2AP umírají ve věku šesti až sedmi týdnů na rychle progredující sklerotizaci glomerulů. Podstatně vyjádřené změny podobné FSGS lze pozorovat cca v devíti měsících věku i u heterozygotních zvířat (Shih et al., 1999).

Dříve pozorovaná heterozygotní mutace CD2AP u dvou pacientů s FSGS (Kim et al., 2003) vedla k aberantnímu sestřihu mezi exonem 4 a 18 a výsledný protein obsahoval méně než 20 % normálního CD2AP.

Homozygotní mutace CD2AP popsaná v komentované studii vedla ke ztrátě jen malé části terminálního úseku CD2AP a byla v heterozygotní podobě bez pozorovatelných následků. Mutovaná alela zřejmě neovlivňuje expresi normální alely CD2AP. V homozygotním stavu ale měla mutace mnohem závažnější následky charakterizované chybějící expresí mutovaného CD2AP v lymfocytech a výrazně sníženou vazbou mutovaného CD2AP k aktinu. Je tedy zřejmé, že heterozygotní mutace CD2AP nemusí nutně vést k obrazu FSGS, pokud nevedou ke ztrátě velké části proteinu a neinterferují s expresí normálního CD2AP.

Mutace CD2AP se tak zařadily spolu s mutacemi nefrinu, podocinu, α -aktininu-4 a TRPC6 mezi příčiny hereditárního nefrotického syndromu. Zatímco např. vliv mutací nefrinu, podocinu, či α -aktininu-4, které byly popsány původně u lidí, mohl být druhotně testován v myším modelu, vliv vyřazení genu pro CD2AP na glomerulární morfologii a funkci byl původně popsán u myši, a teprve druhotně byly popsány mutace CD2AP i u lidí (Akilesh et al., 2007).

Do budoucna pravděpodobně přibudou jako příčiny hereditárního nefrotického syndromu mutace dalších podocytárních proteinů. Heterozygotní mutace podocytárních proteinů mohou být zřejmě v některých případech asymptomatické, mohou ale představovat riziko vývoje glomerulárního onemocnění, pokud jsou současně přítomny heterozygotní mutace více genů pro podocytární proteiny, nebo pokud jsou glomeruly vystaveny dalšímu nefrotoxickému podnětu.

Literatura

- Akilesh S, Koziell A, Shaw AS. Basic science meets clinical medicine: identification of a CD2AP-deficient patient. *Kidney Int* 2007;72:1181–1183.
- Kim JM, Wu H, Green G, et al. CD2-associated protein haploinsufficiency is linked to glomerular disease susceptibility. *Science* 2003;300:1298–1300.
- Shih NY, Li J, Karpitskii V, et al. Congenital nephrotic syndrome in mice lacking CD2-associated protein. *Science* 1999;286:312–315.
- Schwarz K, Simons M, Reiser J, et al. Podocin, a raft-associated component of the glomerular slit diaphragm, interacts with CD2AP and nephrin. *J Clin Invest* 2001;108:1621–1629.

Zvýšené riziko fraktury krčku femuru u nemocných s chronickým selháním ledvin

Dooley AC, Weiss NS, Kestenbaum B. Increased risk of hip fracture among men with CKD. *Am J Kidney Dis* 2008 Jan;51(1):38–44.

Komplikacím chronického selhání ledvin je věnována značná pozornost. Kromě kardiovaskulárních příhod jsou tito nemocní vystaveni zvýšenému riziku renální osteopatie a frakturám krčku stehenní kosti. Morbidita spojená s frakturou proximálního femuru je vysoká, neboť až 50 % pacientů umírá do jednoho roku od zlomeniny (Mittalhenkle, 2004). Ačkoli vazba mezi chronickým onemocněním ledvin stadia V (dle klasifikace NKF/DOQI) a frakturou krčku femuru je dobře známa, nebylo dosud uspokojivě stanoveno riziko fraktury u nemocných s CKD nevyžadujícím dialyzační léčbu (stadia II–IV CKD). Lze odhadnout, že nemocných s tímto mírným a středním stupněm CKD (<60 ml/min/1,73 m²) je v USA kolem 8 milionů (Coreish, 2003). V časných stádiích CKD dochází ke vzniku poruch metabolismu minerálů včetně snížené tvorby vitamínu D a vývoji sekundární hyperparatyreózy, tedy faktorů, které mohou zvýšit riziko fraktury prostřednictvím narušené struktury kosti.

Primárním cílem studie bylo zhodnotit spojitost mezi CKD stadia III–IV dle klasifikace NKF/DOQI a incidencí fraktury stehenní kosti v rozsáhlém souboru mužských pacientů. Soubor se skládal z mužských veteránů, kteří vyhledali lékařskou péči jednoho z osmi center Veterans Affairs Medical Center na severozápadě USA v období od července 1999 do března 2006 a jejichž glomerulární filtrace (GF) byla nižší než 60 ml/min/1,73 m². Ze souboru byli vyřazeni nemocní léčení pravidelnou dialyzační léčbou nebo ti, kteří prodělali orgánovou transplantaci, dále nemocní s anamnézou zhoubného nádoru či fraktury femuru. Glomerulární filtrace (eGF) byla vypočtena z opakovaného stanovení sérové hodnoty kreatininu dle vzorce MDRDS. Nemocní byli dále stratifikováni dle GF do dvou podskupin odpovídající stadiu III a IV CKD (tj. GF 30–59 ml/min/1,73 m², resp. 15–29 ml/min/1,73 m²). Ze stejného zdroje byl rovněž vytvořen kontrolní soubor nemocných s normální funkcí ledvin (tj. GF ≥ 60 ml/min/1,73 m²). Fraktura femuru byla identifikována na podkladě příslušných kódů ve zdravotnické dokumentaci. Byly zaznamenány vybrané charakteristiky, které by mohly mít potenciální vliv na hodnocení vazby mezi funkčním postižením ledvin a vznikem fraktury: věk, původ, BMI, kouření, diabetes mellitus, léčba perorálními kortikosteroidy, diuretika, vápníkem a vitamínem D.

Výsledky: Do studie bylo zahrnuto 13 632 veteránů s chronickým onemocněním ledvin a 19 459 veteránů bez onemocnění ledvin, kteří všichni splňovali vstupní kritéria. Během celkové doby sledování 88 011 pacientů-roků byla incidence fraktur zjištěna u 176 těchto nemocných. Průměrný věk v souboru byl 67,5 let a 94 % sledovaných bylo bělošského původu. Pacienti s CKD byli starší než osoby v kontrolním souboru a také byli častěji postiženi ischemickou chorobou srdeční a srdečním selháním. U nemocných s CKD stadia IV byl častější výskyt diabetu a také častější léčba s medikací vápníkem, vitamínem D a kličkovými diuretiky. U nemocných s CKD stadia III a IV a rovněž v kontrolním souboru stoupal incidentní výskyt fraktury krčku femuru s věkem. Po úpravě na věk, BMI a diabetes mellitus bylo možno prokázat, že u nemocných s CKD ve stadiu IV bylo riziko fraktury téměř čtyřnásobně vyšší než u zdravé populace (RR 3,98; 95% IS 2,05–7,74). U nemocných s CKD stadia III nebylo riziko fraktury významně zvýšeno (RR 1,28; 95% IS 0,88–1,86).

Diskuse: Výsledky studie dokumentují čtyřnásobné zvýšení rizika incidentní fraktury proximálního femuru u nemocných s CKD stadia IV. Ačkoli je tato studie ojedinělá ve svém zaměření na skupinovou analýzu mužů s CKD, jsou její výsledky v souladu s tematicky příbuznou studií publikovanou v roce 2006 (Nickolas, 2006), ve které bylo prokázáno dvojnásobné riziko fraktury u nemocných s $GF < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. V jiné studii z oblasti komunitní péče byl sice při poklesu GF pod $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ pozorován mírně zvýšený vzestup rizika fraktury u žen, nikoli však u mužů – fakt, který autoři přikládají nedostatečnému počtu mužů v souboru (Fried, 2007). Ačkoli studie jednoznačně podporuje představu výrazně zvýšeného rizika fraktury v případě závažného funkčního postižení ledvin, není mechanismus, jímž se renální insuficience na výskytu fraktur uplatňuje, zcela jasný. V rámci prevence této komplikace je u nemocných s CKD ve stadiu IV třeba zaujmout důrazný přístup k úpravě metabolických poruch (hyperparatyreóza, nedostatečná tvorba vitaminu D a hyperfosfatémie), které se na jejím vzniku podílejí.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Miroslav Merta, CSc.

Výsledky studie amerických autorů přesvědčivým způsobem dokumentují významnou spojitost mezi pokročilou renální insuficiencí a rizikem fraktury proximálního femuru u mužů. Zatímco problematice renální osteopatie u nemocných v pravidelném dialyzačním léčení a po transplantaci ledviny je dlouhodobě věnována značná pozornost, jsou poznatky o patogenetice a klinických projevech renální osteopatie v časnějších stadiích CKD jen částečné. Přínosem komentované studie je skutečnost, že přinesla poměrně jednoznačnou informaci, důležitou z hlediska klinického – již v „predialyzační“ fázi chronické renální insuficience je nutno (u mužů) počítat se zřetelně zvýšeným rizikem fraktur femuru. Vzhledem k tomu, že v rámci souboru bylo možno provést analýzy nemocných s ohledem na různý stupeň funkčního postižení ledvin, je zřejmé, že riziko fraktur je spojeno s výraznějším úbytkem reziduální funkce ledvin a týká se především nemocných s CKD stadia IV, zatímco pro nemocné ve fázi III CKD je riziko nevýrazné. Studie nedává – a z povahy svého uspořádání nemohla dát – odpověď na některé otázky, které se v této souvislosti nabízejí: Je toto riziko obdobné pro ženy? Týká se riziko fraktur pouze femuru, či je spojeno s postižením jiných částí skeletu? Jaká je převažující příčina fraktur femuru? apod. Výsledky studie napovídají, že kromě stupně funkčního postižení ledvin se na incidentním výskytu fraktur ve stadiu IV CKD projevuje i vyšší věk, který se jako významný faktor podílí na vývoji osteoporózy u pacientů s normální glomerulární filtrací. Naopak, na podkladě retrospektivní analýzy nebyl identifikován vedoucí mechanismus vzniku fraktur. Lze pouze předpokládat, že u pacientů s CKD vyšších stadií se v důsledku hyperparatyreózy častěji vyskytovala snížená denzita minerálů a zvýšený kostní obrát. Kromě věku se na zvýšeném riziku fraktur podílely další faktory (BMI, diabetes mellitus a různé typy léků včetně kortikosteroidů) jen v omezené míře. Na druhou stranu nelze a priori vyloučit ani odlišné mechanismy vedoucí ke zvýšené incidenci fraktury krčku femuru. Jadoul se ve svém recentním přehledovém článku věnovaném problematice fraktur skeletu u dialyzovaných nemocných zamýšlel nad důvodem fraktur, a rozdělil je na dvě vedoucí skupiny: 1) snížená rezistence kosti vůči menším traumatům a 2) zvýšená tendence k pádům (Jadoul, 2007). Některá pozorování naznačují, že v obecné populaci je riziko fraktury femuru v užší vazbě na pády než na faktory osteoporózy či faktory kostní denzity (Cummings, 1995). K tomu přistupuje skutečnost, že u hemodialyzovaných nemocných se výskyt pádů zvyšuje (patrně zhruba dvojnásobně) proti ostatní populaci. U nemocných léčených

hemodialýzou stoupá tendence k pádům s vyšším věkem. Uplatňují se patrně i další faktory, jako je např. přítomnost diabetu či léčba antidepresiv. Vzhledem k tomu, že v rizikové skupině nemocných s CKD stadia IV rovněž stoupalo riziko s věkem, lze spekulovat, že jednou z možných příčin fraktur mohla být zvýšená tendence k pádům. Tento možný patogenetický faktor nebyl do retrospektivní analýzy zahrnut. Ať již jsou však skutečné důvody zvýšené incidence fraktur femuru jakékoli, zůstává významným výsledkem komentované studie apel na snahu o řešení a prevenci této závažné klinické komplikace.

Literatura

- Fried LF, Biggs ML, Shlipak MG, et al. Association of kidney function with incident hip fracture in older adults. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:282–286.
- Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* 1995; 332:767–773.
- 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.
- Jadoul M. Towards the prevention of bone fractures in dialysed patients? *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:3377–3380.
- Mittalhenkle A, Gillen DL, Stehman-Breen CO. Increased risk of mortality associated with hip fracture in the dialysis population. *Am J Kidney Dis* 2004;44: 672–679.
- Nickolas TL, McMahon DJ, Shane E. Relationship between moderate to severe kidney disease and hip fracture in the United States. *J Am Soc Nephrol* 2006;17: 3223–3232.

Biokompatibilní roztoky pro peritoneální dialýzu a reziduální funkce ledvin

Fan SL, Pile T, Punzalan S, Raftery MJ, Yaqoob MM. Randomized controlled study of biocompatible peritoneal dialysis solutions: effect on residual renal function. *Kidney Int* 2008;73:200–206.

Úvod: Užití relativně bioinkompatibilních roztoků v rámci konvenční peritoneální dialýzy (PD) bylo považováno za jednu z příčin postupného zhoršování transportních vlastností peritonea a ztráty ultrafiltrační schopnosti (Devuyst, 2007). Při použití dialyzačních roztoků s neutrálním pH, vedoucích ke snížené akumulaci glukózových degradačních produktů (GDP) – jako např. Phosphate (fa Baxter) – bylo *in vitro* prokázáno zlepšení viability a funkčních charakteristik peritoneální membrány (Ha, 2000). Údaje z jihokorejského registru PD svědčily ve prospěch zvýšeného přežívání pacientů při použití jiného „biokompatibilního“ roztoku (roztok Balance, fa Fresenius), a to při obdobném přežívání PD techniky a výskytu peritonitid (ve srovnání se standardními roztoky) (Lee, 2005). Ve snaze objasnit nesoulad mezi těmito pozorováními byl vznesen předpoklad, že zvýšené přežívání u pacientů užívajících roztok Balance mohl souviset s příznivějším dopadem tohoto roztoku na uchování reziduální funkce ledvin (RRF). Zpětná analýza některých klinických studií (CANUSA, EuroBalance) neposkytla jednoznačnou podporu této hypotéze. Např. při retrospektivním vyhodnocení studie EuroBalance nebylo možno odlišit, zda pozorovaný pokles diurézy při záměně biokompatibilních roztoků za standardní souvisel se zvýšeným zachováním RRF či s krátkodobými změnami v bilanci tekutin (zvýšená diuréza v důsledku hyperhydratace) (Bargman, 2006).

Charakteristika studie: Byla provedena prospektivní randomizovaná kontrolovaná nezaslepená studie s cílem vyšetřit změny v RRF (hodnocené na podkladě 24hodinového sběru moči) v souboru incidentních pacientů zahajujících PD po dobu jednoho ročního období. Sekundární sledované ukazatele byly následující: výskyt peritonitid, přežití PD techniky, změny ve funkci peritoneální membrány hodnocené peritoneálním ekvilibračním testem (PET) a biomarkery zánětu, C-reaktivní protein (CRP).

Metody: Pacienti z dialyzačního střediska v Royal London and St. Bartholomew's Hospital v Londýně, u nichž byla zahájována peritoneální dialýza, byli zařazeni do studie od ledna 2004 do prosince 2005. Pacienti randomizováni k užití buď standardních roztoků (Dianeal, fa Baxter; StaySafe, fa Fresenius) (skupina S), nebo odpovídajících biokompatibilních roztoků (Physioneal, resp. Balance) (skupina B), byli edukováni ohledně léčby kontinuální ambulantní PD (CAPD) či přístrojovou PD (APD). Použití Icodextrinu a Nutrinealu (fa Baxter) nebylo omezeno. U pacientů byly zaznamenány demografické a klinické údaje; RRT byla stanovena v měsíci 3 a 12 na podkladě zbytkové diurézy a průměrných hodnot clearance urey a kreatininu normalizovaných na povrch těla (nCrCl). Hodnoty CRP byly vyšetřovány čtvrtletně, PET test byl hodnocen v měsíci 3 a 12 od zahájení PD. Byla testována hypotéza, že oba typy roztoků lze považovat za srovnatelně kvalitní (z hlediska prezervace RRF a diurézy) v případě, že ve skupině S nedojde k vyšší redukci RRF než 10 l/týden a diurézy více než o 0,3 l/den ve srovnání s roztoky B.

Výsledky: Ze 153 pacientů, u nichž byla zahájena PD, bylo randomizováno 118 pacientů: z toho 57 na biokompatibilní roztoky (CAPD: 23, APD: 34) a 61 na standardní roztoky (CAPD: 24, APD: 37). Demografické ukazatele i vstupní hodnoty koncentrací hemoglobinu a sérového kreatininu (resp. vypočtené glomerulární filtrace) byly v obou větvích studie srovnatelné. Celkově 44 pacientů z větve biokompatibilních roztoků a 49 z větve standardních roztoků absolvovalo opakovanou vyšetření z 24hodinového sběru moči tak, aby mohl být vyhodnocen pokles RRF. Od 3. do 12. měsíce došlo ve skupině S i ve skupině B jak k významnému poklesu RRF, tak i reziduální diurézy. Konkrétně ve skupině S došlo k průměrné redukci nCrCl (z hodnoty 54,2 l/týden) o 15,9 l/týdena diurézy (z hodnoty 1 l/24 h) o 0,37 l/24 h, zatímco ve skupině B došlo k průměrné redukci nCrCl (z hodnoty 51,4 l/týden) o 22,4 l/týden a diurézy (z hodnoty 0,8 l/24 h) o 0,3 l/24 h. Rozdíly v redukci RRF a reziduální diurézy mezi oběma skupinami v období 3. až 12. měsíce od zahájení PD tedy dosáhly 6,5 l/týden, resp. 0,07 l/den. Při užití biokompatibilních roztoků nebylo dosaženo zřetelného zpomalení redukce RRF a reziduální diurézy ve srovnání se skupinou S. U pacientů skupin S a B nebyly rozdíly ani z hlediska průměrné hmotnosti, průměrných hodnot středního arteriálního krevního tlaku, z hlediska dávek užitých kličkových diuretik či léčebných taktik užitých při peritonitidě. Pokud jde o selhání PD (úmrtí či transfer na hemodialýzu), výsledky mezi oběma skupinami (B,S) se nelišily. Výskyt peritonitid byl nižší ve skupině S proti skupině B, bez statistické významnosti. Rozdíly v hodnotách CRP mezi skupinami se významně nelišily. Nelišily se ani charakteristiky membránových funkcí mezi oběma skupinami vzájemně, ani nedošlo k jejich změnám uvnitř skupin v průběhu sledování.

Diskuse: Tato studie nepodporuje představu, že biokompatibilní roztoky ochraňují reziduální funkce ledvin, snižují výskyt peritonitid či zlepšují přežívání techniky v devítiměsíční periodě. K podobnému neuspokojivému výsledku dospěla i jiná menší recentně publikovaná studie (Szeto, 2007). Vysvětlit fakt, že studie EuroBalance (Williams JD, 2004) dospěla k odlišným výsledkům (příznivým ve prospěch B roztoků), lze na podkladě odlišného uspořádání i použité metodiky. Autoři studie dále rozebírali možné slabiny studie a upozorňovali na potřebu dalšího studia této problematiky, zvláště s ohledem na diskrepanci mezi nadějnými výsledky studií *in vitro* a neprůkaznými výsledky studií klinických.

■ KOMENTÁŘ Prof. MUDr. Miroslav Merta, CSc.

Reziduální funkce ledvin představuje významný faktor pro přežívání pacientů i techniky při léčbě peritoneální dialýzou. Výše RRF a reziduální diurézy u nemocných ve stadiu V chronického onemocnění ledvin (dle klasifikace NKF/DOQI) má významnou váhu při rozhodování o typu dialyzační metody. Předpokládá se, že ke ztrátě RRF a reziduální diurézy dochází v důsledku odlišného charakteru dialyzační metody dříve u hemodialyzační léčby (HD) ve srovnání s PD, přičemž u PD je tato ztráta obvykle vnímána s vyšší klinickou závažností. Z tohoto důvodu nepřekvapuje, že je věnována mimořádná pozornost těm faktorům, jejichž ovlivněním lze zpomalit postupný úbytek funkce ledvin v této pokročilé fázi ledvinového onemocnění. Komentovaná studie si vytkla za cíl prokázat, zda se při použití tzv. biokompatibilních dialyzačních roztoků podaří oddálit pokles RRF ve srovnání s tzv. standardními dialyzačními roztoky. Výsledky dosud realizovaných klinických studií nepodaly v tomto ohledu jednoznačnou odpověď, kromě jiného i z toho důvodu, že primárně byly v proběhlých studiích obvykle sledovány odlišné parametry – např. přežívání pacientů či techniky. Přitom informace o tom, jak se příznivější složení novějších dialyzačních roztoků mohou uplatnit v běžné klinické praxi, jsou klíčové pro jejich rozšíření.

Vývoj peritoneálních dialyzačních roztoků – od konvenčních k novějším, více biokompatibilním – si zaslouží určité vysvětlení. Konvenční peritoneální roztoky byly vytvořeny tak, aby se svým složením blížily normální plazmě, avšak za cenu větších či menších kompromisů, vyžádaných nároky na výrobu a skladování. Jako výsledek vznikly roztoky s glukózou jako hlavní osmotickou látkou a laktátem jako pušrovací látkou. Užití glukózy v peritoneálním roztoku má za následek řadu přímých nežádoucích účinků na strukturu a funkci peritonea. Nízké pH může vyvolat bolest při napouštění a přímo působí na neoangiogenezi a poškození mezoteliálních buněk. Výše uvedené faktory v kombinaci se současnou podobou komerčního výrobního procesu vedou k tvorbě glukozových degradačních produktů (GDP) (McIntyre, 2007). Novější generace PD roztoků byly vytvořeny s cílem dosáhnout fyziologického intraperitoneálního pH, snížit tvorbu GDP a nabídnout alternativní osmotickou látku vůči glukóze. V závislosti na použitých přístupech bylo dosaženo zvýšené biokompatibility roztoků různého stupně. V současné době lze tyto roztoky o zvýšené biokompatibilitě rozdělit do dvou skupin: 1) systémy s oddělenými vakovými komorami, které oddělují pufr od roztoku (Physioneal, fa Baxter; Stay Safe Balance a bica Vera, fa Fresenius; Gambrosol Trio, fa Gambro); 2) systémy s osmotickými látkami jinými než glukóza (Extraneal a Nutrineal, fa Baxter) (McIntyre, 2007).

Samotnou studii, resp. její výsledky lze hodnotit z různých pohledů. Co je nepochybným přínosem, je skutečnost, že byla realizována jedna z nemnoha klinických studií, která je věnována testování nových a perspektivních roztoků, které by mohly potenciálně významně ovlivnit úspěšnost PD (Locatelli, 2008). Koncipovat a realizovat podobnou studii vyžaduje nejen odbornou zdatnost a odvahu, ale také nezanedbatelné finanční prostředky. Co lze jistě kriticky hodnotit, je velikost souboru, dále fakt, že RRF u souboru pacientů byla velmi různého stupně (hodnoceni byli i pacienti, u nichž se postupně vyvinula anurie), i skutečnost, že hodnocení RRF (a diurézy) se opíralo pouze o dvě měření (v měsíci 3 a 12). Jelikož pokles RRF je záležitostí multifaktoriální, lze také vznést výhrady vůči volbě klinických a laboratorních parametrů, určených k zachycení těch faktorů, které mohou významně ovlivnit pokles RRF (Locatelli, 2008). Z výše uvedených důvodů by bylo při interpretaci výsledků patrně vhodné zachovat určitou opatrnost a ověřit je v rámci širší a patrně i metodologicky lépe koncipované studie.

Literatura

- Bargman JM. Peritoneal dialysis solutions and patient survival: does wishing make it so? *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:2684–2686.
- Devuyst O, Topley N, Williams JD. Morphological and functional changes in the dialysed peritoneal cavity: impact of more biocompatible solutions. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(Suppl 3):12–15.
- Ha H, Yu MR, Choi HN, et al. Effects of conventional and new peritoneal dialysis solutions on human peritoneal mesothelial cell viability and proliferation. *Perit Dial Int* 2000;20(Suppl 5):S10–18.
- Lee HY, Park HC, Seo BJ, et al. Superior patient survival for continuous ambulatory peritoneal dialysis patients treated with a peritoneal dialysis fluid with neutral pH and low glucose degradation product concentration (Balance). *Perit Dial Int* 2005;25:248–255.
- Locatelli F, La Milia V. Preservation of residual renal function in peritoneal dialysis patients: still a dream? *Kidney Int* 2008;73:143–145.
- McIntyre CW. Update on peritoneal dialysis solutions. *Kidney Int* 2007;71:486–490.
- Szeto CC, Chow KM, Lam CW, et al. Clinical biocompatibility of a neutral peritoneal dialysis solution with minimal glucose-degradation products—a 1-year randomized control trial. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:552–559.
- Williams JD, Topley N, Craig KJ, et al.; Euro Balance Trial Group. The Euro-Balance Trial: the effect of a new biocompatible peritoneal dialysis fluid (balance) on the peritoneal membrane. *Kidney Int* 2004;66:408–418.

Tacrolimus s prodlouženým uvolňováním u nemocných po transplantaci ledviny

Silva Jr HT, Yang HC, Abouljound M, et al. One-year results with extended-release tacrolimus/MMF, tacrolimus/MMF and cyclosporine/MMF in de novo kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2007;7:595–608.

Tato studie III. fáze klinického zkoušení byla otevřená, prospektivní a randomizovaná a měla za cíl ověřit bezpečnost a účinnost tacrolimu s prodlouženým uvolňováním, tacrolimu anebo cyklosporinu A, které byly podávány spolu s MMF a kortikoidy po indukci s monoklonální protilátkou basiliximabem.

Studie se účastnilo celkem 638 nemocných z 60 transplantáčnických center v USA, Kanadě a v Brazílii. Studie začala v roce 2003 a byla ukončena v dubnu 2005, nemocní byli ve studii sledováni jeden rok. Mezi vstupní kritéria patřily jak transplantace od zemřelých, tak od žijících dárců, primární transplantace i retransplantace a podání studijní medikace během 48 hodin od transplantace. Mezi vylučovacími kritérii byli předchozí transplantace jiného orgánu než ledviny, dárce s nebijícím srdcem, ABO inkompatibilní transplantace, dárce starší 60 let a studená ischemie delší než 36 hodin. Úvodní dávky tacrolimu byly 0,15–0,20 mg/kg/den v jedné dávce (tacrolimus s prodlouženým uvolňováním – tacrolimus XL) nebo ve dvou (tacrolimus) dávkách. Cílové hodnoty tacrolimu byly 7–16 ng/ml po dobu prvních 90 dní a pak 5–15 ng/ml. Dávky cyklosporinu (Neoral) byly 4–5 mg/kg 2x denně a během prvních tří měsíců byly cílové hodnoty 125–400 ng/ml a následně 100–300 ng/ml. Basiliximab byl podán v dávce 20 mg intravenózně nultý a 3.–5. den. Kortikosteroidy byly podány nultý den v bolusové dávce (methylprednisolon 500–1 000 mg) a od prvního dne v perorální dávce s tím, že ve třetím měsíci byla dávka prednisonu 5–10 mg/den. MMF (Cellcept) byl podáván v běžném dávkování 2 × 1 g, u černochů byly dávky MMF 2 × 1,5 g. Hodnoty MMF nebyly ve studii měřeny. Všechny akutní rejekce byly ověřeny biopsií a byly léčeny methylprednisolonom po dobu tří až pěti dní. Antilymfocytární globuliny byly podávány v případě kortikorezistence nebo pro rejekce stupně II nebo III dle místní praxe. Primární cíl studie byl kompozitní a sestával z úmrtí nemocných, selhání štěpu, biopticky ověřené akutní rejekce nebo ztráty ze sledování. Sekundárními cíli byly přežití štěpu, přežití nemocných, výskyt akutních rejekcí a renální funkce.

Průměrné denní dávky tacrolimu byly podobné v obou skupinách (1. týden TAC 0,12 mg/kg, TAC-XL 0,14 mg/kg; 6. měsíc: TAC:

0,10 mg/kg, TAC-XL 0,11 mg/kg). Nevýznamně více nemocných léčených tacrolimem s prodlouženým uvolňováním mělo úložní koncentrace pod terapeutickým rozmezím v časném období po transplantaci ledviny. Odhad přežití pacientů a štěpů v prvním roce podle Kaplana a Meiera byl podobný ve všech třech skupinách (TAC-XL 98,6 %/96,7 %, TAC 95,7 %/92,9 % a CsA 97,6 %/95,7 %). Výskyt biopticky ověřené akutní rejekce byl v 6. měsíci a v prvním roce významně nižší u TAC v porovnání se skupinou léčenou CsA, rozdíly mezi skupinami léčenými TAC-XL a CsA nedosáhly statistické významnosti. Procentuálně mělo akutní rejekci do 12 měsíců 13,7 % nemocných léčených CsA, 10,3 % nemocných léčených TAC-XL a 7,5 % nemocných léčených TAC. Rozdíly mezi skupinami léčenými TAC a TAC-XL nebyly významné. Nebyly ani zjištěny žádné rozdíly v úložních koncentracích tacrolimu nebo tacrolimu-XL u nemocných, kteří měli nebo neměli akutní rejekci během prvních 30 dní. Renální funkce odhadnutá pomocí sérové koncentrace kreatininu a nebo GFR odhadnutá pomocí vzorců (Cockcroft-Gault, MDRD) byla významně lepší ve 12. měsíci u nemocných léčených TAC-XL než těch léčených CsA. Nově vzniklý diabetes mellitus se častěji vyskytl u nemocných léčených TAC než CsA. Je zajímavé, že rozdíly mezi TAC a TAC-XL ve výskytu potransplantačního diabetu nedosáhly statistické významnosti. Není překvapivé, že nemocní léčení CsA měli vyšší výskyt hyperlipidémie (cholesterolu a triglyceridů). Podobně významně více nemocných léčených TAC a TAC-XL mělo projevy neurotoxicity a gastrointestinálních komplikací než těch léčených CsA. Výskyt infekcí byl ve všech třech skupinách podobný.

Autoři této rozsáhlé studie tak uzavírají, že tacrolimus s prodlouženým uvolňováním není horším preparátem než cyklosporin, pokud je podáván s MMF a kortikoidy a je-li podána indukce basiliximabem. V porovnání s původní formou tacrolimu má při uvedeném léčebném režimu podobnou bezpečnost a účinnost. Vzhledem ke známým problémům spojených s nedostatečnou compliance pacientů užívající medikaci vícekrát denně je možno usuzovat, že nemocní užívající tacrolimus s prodlouženým uvolňováním budou více adherovat k léčebnému režimu, což se může projevit v dlouhodobých výsledcích.

■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Tacrolimus je považován za základní stavební kámen imunosuprese po orgánových transplantacích a je v klinické praxi dostupný déle než 10 let. Od konce minulého roku mají také transplantologové v České republice k dispozici preparát Advagraf – tacrolimus s prodlouženým uvolňováním. Jeho hlavní výhoda je jednodenní podávání, což – jak ukazují provedené studie zabývající se compliance – vede k lepší adherenci nemocných s léčebným režimem. Naše zkušenosti s původní formou tacrolimu jsou více než desetileté. Jenom někteří z nás ale měli možnost se v rámci klinického zkoušení seznámit s jeho modifikovanou formou s prodlouženým uvolňováním známou jako MR4. Dosud publikované studie řešily dvě možné klinické situace – použití Advagrafu de novo po transplantaci, anebo převody nemocných z původní formy tacrolimu na jeho formu modifikovanou.

První studie, která řešila převod nemocných léčených tacrolimem na léčbu tacrolimem s prodlouženým uvolňováním, byla provedena již v roce 2002 a v současnosti jsou k dispozici výsledky z dvouletého sledování. Nemocní byli léčeni první týden tacrolimem ve dvou denních dávkách a po sedmi dnech byli převedeni na léčbu tacrolimem s prodlouženým uvolňováním, který užívali nemocní jednou denně. Verze byla provedena 1 : 1 v celkové denní dávce (mg/mg). Farmakokinetické sledování ukázalo, že existuje silná korelace mezi úložními concen-

tracemi C_{min} a mezi expozicí tacrolimu (plocha pod křivkou AUC). Dva roky po konverzi bylo přežití nemocných 100 % a přežití transplantovaných ledvin 98,5 % a výskyt biopsicky ověřené akutní rejekce byl 6%. Rejekce se u nemocných vyskytly při doporučených údobních koncentracích tacrolimu (5–12 ng/ml), jen jeden nemocný měl hodnotu tacrolimu 3 ng/ml dva dny před rejekcí. Bezpečnostní profil tacrolimu XL byl stejný jako dříve pozorovaný u tacrolimu užívaného dvakrát denně. Tato studie ukázala, že nemocní po transplantaci ledviny převedení z léčby tacrolimem dvakrát denně na tacrolimus s prodlouženým uvolňováním jedenkrát denně mohou být bezpečně sledováni podle stejných pravidel jako nemocní užívající původní formulaci léku (Alloway et al., 2007). Podobné studie byly provedeny i u nemocných po transplantaci jater.

Na základě výsledků těchto studií lze uzavřít, že léčba tacrolimem s prodlouženým uvolňováním (Advagraf) je bezpečnou alternativou k léčbě původní formou tacrolimu. Léčba tacrolimem s prodlouženým uvolňováním může být spojena se zvýšením adherence s léčebným režimem, což by se mohlo projevit v dlouhodobých výsledcích transplantací ledvin a jater. Jak při léčbě nemocných po transplantaci de-novo nebo u stabilních nemocných později po transplantaci je možno využít běžné denní dávkování a monitoraci léčby dle údobních koncentrací tacrolimu. Jak pro úvodní dávkování, tak v případě konverze je dávka Advagrafu v mg/den stejná jako Prografu v mg/den, který se podává rozděleně ve dvou dávkách. Je možno doporučit pečlivou monitoraci údobních koncentrací Advagrafu v průběhu prvního týdne po transplantaci de-novo vzhledem k pozorovaným nevýznamně nižším údobním koncentracím.

Je možno usuzovat, že Advagraf pravděpodobně v blízké budoucnosti nahradí původní formu tacrolimu.

Literatura

Alloway R, Steinberg S, Khalil K, et al. Two years postconversion from a Prograf-based regimen to a once-daily tacrolimus extended-release formulation in stable kidney transplant recipients. *Transplantation* 2007;83:1648–1651.

Bezpečná a účinná imunosuprese po transplantaci ledviny (studie ELITE-Symphony)

Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko S, Nashan B, Gürkan A, Margreiter R, Hugo C, Grinyó JM, Frei U, Vanrenterghem Y, Daloze P, Halloran PF, for the ELITE-Symphony Study. Reduced Exposure to Calcineurin Inhibitors in Renal Transplantation. *N Eng J Med* 2007;357:2562–2575.

I když se krátkodobé výsledky transplantací ledvin zlepšily, v dlouhodobém sledování se ročně ztratí 3–5 % štěpů. S tím, jak se podařilo snížit výskyt akutních rejekcí, se do popředí zájmu dostaly nežádoucí účinky imunosupresivní medikace. Dlouhodobá léčba cyklosporinem A je spojena s rizikem nefrotoxicity, hypertenze a hyperlipidémie. I když je léčba tacrolimem oproti cyklosporinu spojena se snížením výskytu akutních rejekcí, vede rovněž k řadě nežádoucích účinků, např. nefrotoxicitě, neurotoxicitě a metabolickým poruchám. Sirolimus, pokud je podán bezprostředně po transplantaci, vede na rozdíl od cyklosporinu A a tacrolimu k prodlouženému hojení operačních ran, ale také ke zvýšenému výskytu lymfokél, k hyperlipidémii a trombocytopenii.

Cílem studie „The Efficacy Limiting Toxicity Elimination (ELITE)-Symphony“ bylo dosáhnout pomocí režimu založeného na mykofenolát mofetilu v kombinaci s výše uvedenými imunosupresivy adekvátní imunosuprese při dobré toleranci nemocnými. Studie byla multicentrická, randomizovaná, prospektivní a otevřená a byla připravena Ekbergem a Halloranem, kteří také zajistili její financování.

Do studie byli zařazeni nemocní ve věku mezi 18–75 lety, příjemci štěpů od žijících i zemřelých dárců. Hlavním vylučovacím kritériem byla potřeba indukce monoklonální nebo polyklonální protilátkou, titer PRA > 20 %, pozitivní cross-match a studená ischémie > 30 hodin. Nemocní byli náhodně rozděleni do čtyř skupin. První skupina byla léčena standardními dávkami cyklosporinu A (CsA), mykofenolát mofetilu (MMF) a kortikoidy. Druhá skupina s nízkými dávkami cyklosporinu A, MMF a steroidy měla navíc indukci s daclizumabem během prvních dvou měsíců po transplantaci. Další skupina byla léčena nízkými dávkami tacrolimu, MMF, kortikoidy a indukci daclizumabem, poslední skupina byla léčena nízkými dávkami sirolimu, MMF, steroidy a indukci daclizumabem. Všechny skupiny byly léčeny MMF v dávce 2 g/den. U skupiny s plnou dávkou CsA byly udržovány mezi 150–300 ng/ml během prvních třech měsíců a následně 100–200 ng/ml. Cílové hodnoty ve skupině s nízkodávkovaným CsA byly v rozmezí 50–100 ng/ml v průběhu celé studie. Koncentrace tacrolimu byla udržována v rozmezí 3–7 ng/ml, sirolimu 4–8 ng/ml.

Primárním sledovaným cílem studie byla funkce štěpu odhadnutá pomocí glomerulární filtrace dle Cockcroftovy a Gaultovy formule. Sekundárními parametry byly měřeny GF ve 12. měsíci, akutní rejekce, přežití štěpů a opožděný rozvoj funkce štěpu. Celkem bylo do studie zařazeno 1 645 nemocných z 83 center z 15 zemí, jimž byla transplantována ledvina v letech 2002–2004.

U 20 % nemocných ve skupině s nízkým dávkováním tacrolimu byla změněna medikace, při léčbě sirolimem to bylo u 48,9 %. Nejvyšší GF bylo po 12 měsících dosaženo ve skupině s tacrolimem v porovnání s ostatními skupinami. Výskyt akutních rejekcí ve skupině s tacrolimem byl poloviční než ve skupině se standardním i nízkým dávkováním cyklosporinu a třetinový než ve skupině se sirolimem. Výskyt akutních rejekcí během prvního roku byl 17 % u nemocných s tacrolimem, 29,5 % u nemocných s nízkodávkovaným CsA, 32,8 % ve skupině se standardním dávkováním CsA (tito nemocní nedostali indukci) a 43,5 % u nemocných léčených sirolimem. Přežití štěpů ve skupině s nízkými dávkami tacrolimu bylo významně vyšší než ve skupinách se standardní dávkou CsA a se sirolimem. Selhání léčby bylo hlášeno nejméně ve skupině s tacrolimem (12 %) a nejvíce u nemocných léčených sirolimem (35 %). Nejčastějším důvodem pro selhání léčby byla nutnost přerušení medikace na více než 14 dní nebo použití dalších imunosupresiv, nejčastěji při akutní rejekci. Opožděný rozvoj funkce štěpu byl zaznamenán nejčastěji ve skupině s nízkým dávkováním tacrolimu, nejméně ve skupině se sirolimem. Závažné nežádoucí účinky byly hlášeny u 53,2 % nemocných léčených sirolimem, ve srovnání s ostatními skupinami (43–44,3 %). Diabetes mellitus po transplantaci nejčastěji vznikl u nemocných léčených tacrolimem. Nejvíce oportunních infekcí bylo zaznamenáno ve skupině léčené standardní dávkou cyklosporinu. Nejvíce úmrtí (13) bylo ve skupině léčených standardní dávkou cyklosporinu, dále zemřelo sedm nemocných léčených nízkodávkovaným cyklosporinem, 11 ve skupině s tacrolimem a 12 ve skupině se sirolimem.

Tato studie prokázala, že k nejlepšímu přežívání transplantovaných ledvin spojeného s nízkým výskytem akutních rejekcí a dobrou tolerancí vede imunosupresivní režim s indukci daclizumabem, mykofenolát mofetilem, steroidy a nízkým dávkováním tacrolimem.

■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Studie Ekberga a spol. představuje po dlouhé době studii iniciovanou investigátory a nikoli farmaceutickým průmyslem. Její výsledky jsou

v posledních dvou letech široce diskutovány na mezinárodních kongresech, ale byla publikována teprve nyní, v předposledním loňském čísle *New England Journal of Medicine*. Studie ELITE-Symphony je velkou prospektivní, multicentrickou a randomizovanou studií, která měla za cíl ověřit na velkém souboru nemocných zkušenosti z menších studií a z klinické praxe o výhodnosti použití nízkých dávek inhibitorů kalcineurinu a plyných dávek mykofenolát mofetilu. V případě použití indukční imunosuprese bylo dosaženo akceptovatelného výskytu akutních rejekcí při minimu nežádoucích účinků. Přitom tacrolimus byl účinnější než cyklosporin A; to je ale pozorováno i v běžné klinické praxi při normálním dávkování obou preparátů. Jedním z hlavních poselství této studie je také potvrzení nevýhodnosti kombinace mykofenolát mofetilu a sirolimu bezprostředně po transplantaci. I když byla použita indukce monoklonální protilátkou proti receptoru pro interleukin-2, měli nemocní léčení touto kombinací vyšší výskyt akutních rejekcí, stejně jako nežádoucích účinků, které vedly ke změně léčebného režimu, a tak vlastně k selhání terapie. Toto pozorování není náhodné, je často potvrzeno i v klinické praxi a definitivně vyvrací názory Flechnera a spol. (2007). Ukazuje se tak, že kombinace MMF a sirolimu by v současné době neměla být po transplantaci ledviny používána minimálně po dobu tří měsíců (v tzv. akomodačním období). Role sirolimu spočívá spíše v pozdějších verzích u nemocných s prokazatelnou nefrotoxicitou inhibitorů kalcineurinu, nebo v případě výskytu tumorů. Na druhé straně MMF je možno považovat za univerzální preparát, který lze kombinovat jak s cyklosporinem, tak s tacrolimem. Výhody indukce monoklonálními protilátkami proti receptoru pro interleukin-2 spočívají ve sníženém výskytu a oddálení rejekcí. Jejich nežádoucí účinky jsou minimální a nemocní je dobře tolerují (Wiseman, 1999). Na druhou stranu nejsou vzhledem k ceně ve většině center paušálně používány jako další aditivní imunosupresivum.

Nížší dávkování tacrolimu při dávkách MMF 2 g/den se již používá u řady nemocných s projevy funkční nefrotoxicity po transplantaci ledviny. Otázku bezpečnosti a adekvátnosti vyšších dávek MMF může při pochybnostech zodpovědět změření expozice MMF pomocí zkrácené plochy pod křivkou, tak jako bylo komentováno v předchozích číslech *Postgraduální nefrologie*. Studie ELITE-Symphony se nepochybně dočká stovek citací v odborné literatuře. Již v době publikování abstrakt a jejich předběžných výsledků ovlivnila rozhodování mnoha transplantatních profesionálů.

Literatura

Flechner SM, Goldfarb D, Solez K, et al. Kidney transplantation with sirolimus and mycophenolate mofetil-based immunosuppression: 5-year results of a randomized prospective trial compared to calcineurin inhibitor drugs. *Transplantation* 2007;83: 883–892.

Wiseman LR, Faulds D. Daclizumab: a review of its use in the prevention of acute rejection in renal transplant recipients. *Drugs* 1999;58:1029–1042.

Vztah mezi markery malnutrice a mortalitou u nemocných na peritoneální dialýze

Dong J, Li Y-J, Lu X-h, Gan H-p, Zuo L, Wang H-y. Correlations of lean body mass with nutritional indicators and mortality in patients on peritoneal dialysis. *Kidney Int* 2008;73:334–340.

Časná detekce malnutrice představuje jeden z rozhodujících činitelů pro dlouhodobou prognózu nemocných v CAPD. Lean body mass (LBM [překládána většinou jako tukuprostá svalová tkáň]) představuje svalové depo organismu, které bývá vztahováno k nutričnímu indexu dialyzovaných nemocných. Hodnotu LBM lze zjistit více postupy, ale vždy hraje významnou roli objem celkové tělesné vody v organismu (CTV). Při tzv. zlatém standardu

vyšetření pomocí antipyrinového distribučního objemu je k výpočtu LBM hodnota CTV násobena koeficientem 0,73. Jak už to bývá se zlatými metodami, jsou sice přesné, ale náročné na laboratorní zpracování, a proto určené pro speciální, hlavně výzkumné účely. Proto se v klinické praxi užívají metody nepřímé.

Cílem této studie bylo srovnat hodnoty LBM zjištěné pomocí kinetiky kreatininu (LBM-CK), bioelektrické impedance (LBM-BEI) a antropometricky (LBM-A) a dále zjistit, zda tyto veličiny korelují s nutričním stavem, tj. rozvojem malnutrice a také s dlouhodobou prognózou nemocných. (Pro stanovení LBM se v klinické praxi užívají i metody DEXA či MRI, což je ovšem finančně náročnější.)

Nečetné předchozí studie měly rozporné výsledky. Zatímco Keshaviah a spol. (1994) prokazovali dobrou korelaci mezi LBM-CK a sérovou koncentrací albuminu, kreatininu a nPCR (katabolický protein standardizovaný k celkové tělesné vodě) a zařadili parametr LBM mezi nutriční parametry první volby, další autoři (Szeto, 2000 či Heimbürger, 2000) tento náleznepotvrdili. Naopak, prokazovali špatnou korelaci mezi LBM-A i LBM-CK s hodnotou albuminu, především ve skupině pacientů léčených peritoneální dialýzou.

Zatímco vztah mezi nutričními parametry a přežíváním nemocných na CAPD je považován za prokázaný, při stanovení LBM tomu tak dosud není a chybějí studie korelující tento vztah při stanovení LBM-BEI či dokonce LBM-A. Jedním z hlavních problémů je standardizace výsledků měření k objemu tělesných tekutin, pohlaví (ženy mají fyziologicky méně svalové hmoty) a markerům probíhajícího zánětu.

Studie byla uskutečněna u 210 nemocných na chronické CAPD (86 mužů a 124 žen), průměrného věku 60,3 roku a BMI 23,5 kg/m². Sledování bylo zahájeno třetí měsíc po zahájení léčby a trvalo 29 ± 12 měsíců. Z celkového počtu bylo vyřazeno celkem 45 nemocných, z nichž 30 zemřelo, 11 bylo transplantováno a čtyři přešli na hemodialyzační léčeni.

Při hodnocení dotazníků SGA (Subjective Global Assessment) při vstupu do studie bylo 36 nemocných (17,4 %) se známkami malnutrice. Na základě tohoto vyšetření byli nemocní rozděleni do dvou skupin dle hodnoty vysoce senzitivního CRP: první skupina zahrnuje 74 nemocných s hodnotou CRP ≥ 3 mg/l, zatímco ve druhé skupině bylo 136 nemocných s hodnotou CRP < 3 mg/l. V první skupině autoři zjistili signifikantně nižší hodnoty denního příjmu energie a proteinů (obě hodnoty standardizované na kg tělesné hmotnosti). Rozdíly v koncentraci albuminu, prealbuminu, transferinu, ale ani v dynamometricky měřené síle stisku pravé a levé ruky, nebyly signifikantní (HGS-R a L).

Při hodnocení výsledků měření LBM-CK, LBM-BEI a LBM-A byla prokázána signifikantní korelace pouze k HGS, překvapivě větší u levé, většinou nedominantní ruky. Při krokové analýze byly prokázány korelace LBM-CK, středního arteriálního tlaku a korigovaného Ca-P produktu k riziku úmrtí. Korelace byla méně významná při stanovení LBM bioimpedancí či antropometrií. Jedno z možných vysvětlení je, že vzhledem k metodice stanovení kinetiky kreatininu a výpočtu LBM-CK dle Blakeovy rovnice s ohledem na stupeň hydratace je hodnota svalové hmoty nižší, než odpovídá ostatním stanovením (rozdíl může přesahovat až 10 %), proto „podhodnocená LBM“ představuje vyšší rizikový faktor než hodnoty nadhodnocené především bioimpedancí.

Z výsledků studie autoři dovozují, že hodnotu LBM nelze u nemocných na CAPD jednoznačně akceptovat jako nutriční marker. Dále, že neexistuje přímá korelace mezi velikostí LBM a stanovovanými nutričními parametry. S výjimkou metodiky

LBM-CK nelze ani přímo predikovat prognózu nemocných z hlediska přežívání. Všechny vypočtené hodnoty LBM je třeba standardizovat k objemu tělesných tekutin, pohlaví a probíhajícímu zánětu.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Problematice tělesné hmotnosti u nemocných v dialyzačním léčení se věnuje již dlouhodobě velká pozornost. V posledních letech byl znovu potvrzen klinicky známý paradox, že nemocní s vyšší hodnotou body mass indexu (BMI) mají lepší výsledky přežívání při dlouhodobé léčbě, a to i přes vyšší obsah tukové tkáně v těle. Není pochyb o tom, že především viscerální tuk je zdrojem řady proinflamačních faktorů a že adipocytokiny přispívají k progresi endoteliální dysfunkce u nemocných s chronickým onemocněním ledvin. Viscerální tuk také velmi významně přispívá k rozvoji inzulinové rezistence, která zhoršuje využitelnost glukózy na buněčné úrovni.

Na druhé straně, tuková tkáň představuje energetické depo, z něhož se v zátěžových situacích uvolňují mastné kyseliny používané jako vydatný zdroj energie. Jak ukázaly některé studie u starších nemocných, zřejmě hlavní významný přínos vyššího BMI je větší objem svalové tkáně, tedy větší aerobní a metabolická kapacita reagovat na katabolismus a stresové situace. Tloušťka se svaly je na tom z tohoto hlediska lépe než štíhlý jedinec s menší svalovou hmotou.

I když se ve studii jednalo o asijskou populaci s obecně nižšími hodnotami BMI (průměrná hodnota ve studii kolem 23 kg/m²), byl potvrzen pohlavní dimorfismus při hodnocení. Zatímco u mužů byl pokles LBM spojen s poklesem svalové síly a zhoršenou prognózou, u žen takovýto nález prokázán nebyl. Proto musejí být hodnoty LBM zkorigovány vzhledem k pohlaví. Dosud nezodpovězenou otázkou zůstává, zda pohlavní rozdíly přetrvávají i ve vyšších věkových kategoriích, kdy je patrný pokles svalové hmoty u obou pohlaví. Stenvinkel a spol. (2002) potvrdili, že vztah mezi svalovou silou měřenou stiskem ruky přímo koreloval při výpočtu LMB-CK u mužů i s vybranými metabolickými parametry (albumin), zatímco u žen s menší svalovou hmotou prokázán nebyl.

Dalším velmi důležitým ukazatelem je přítomnost chronického zánětu. Z předchozích klinických studií je známo, že nemocní při peritoneální dialýze ztrácejí denně 5–8 g viscerálních proteinů a při peritonitidě mohou ztráty dosáhnout i 20 g. Ztracené, převážně transportní proteiny jsou doplňovány vystupňovanou proteosyntézou v játrech. Pokud však chybí substrát, tj. především rozvětvené aminokyseliny leucin, isoleucin a valin a také energetické krytí, nastupuje proces proteolýzy s odbouráváním vlastních svalů. Zde hraje významnou roli metabolická acidóza, neboť při vyrovnaném pH vnitřního prostředí stačí i skutečně využitelný příjem proteinů (tj. rozdíl mezi příjmem skutečným a všemi ztrátami) kolem 0,75 g/kg tělesné hmotnosti za den. Za tohoto předpokladu klesá též tzv. metabolicko-dynamický účinek přijatých proteinů pod 10 % (tj. metabolické využití je spojeno s minimální ztrátou tvorbu tepelné energie).

Pokud je přítomen chronický zánětlivý proces, prokazatelný většinou vyššími hodnotami hsCRP, rozvíjí se též metabolická acidóza a pH optimum se posouvá od proteosyntézy k proteinové degradaci. Proto musejí být nejprve sníženy hodnoty proinflamačních markerů, abychom mohli použít hodnotu LBM jako prediktivního faktoru.

Jiným, velmi závažným činitelem, a to i z hlediska přímého stanovení LBM, je stav hydratace a rozložení tělesných tekutin. Za standardních podmínek je u zdravého člověka obsah vody ve svalu kolem 70 %, zatímco v tukové tkáni pouze kolem 20 %. Stav se může významně měnit u nemocných s renálním selháním: od značné hyperhydratace až k latentní dehydrataci při nesprávně určené suché hmotnosti. Jak auto-

ři uvedli, stav hydratace přímo ovlivňuje výpočet LBM-CK, které bylo zmíněno jako možný prediktor přežívání u mužů. Tento nález byl nověji zpochybněn faktem, že při srovnání s výpočtem užívajícím anti-pyrinový distribuční prostor jako standardní hodnotu LBM, byly vypočtené hodnoty LBM-CK v průměru o 6,9 kg nižší. Lze tedy uvést, že hodnota LBM-CK významně podhodnocuje skutečné množství svalů, a tedy že tento rozdíl mohl být u mužů i větší.

Na druhé straně, použití bioimpedančních metod je také velmi významně ovlivněno rozložením tělesných tekutin. (Elektrická vodivost tkáně je přímo úměrná její hydrataci.) A protože výpočet u CAPD pacientů se provádí z celkové tělesné vody, většinou je hodnota LBM-BEI nadhodnocena, a proto nemusí přesně korelovat ani se sledovanými nutričními parametry. Překvapením bylo zjištění, že přesné antropometrické vyšetření užité k výpočtu LBM také neposkytlo dostatečně prediktivní výsledek pro prognózu nemocných. Tato zjištění u nemocných s chronickým onemocněním ledvin ve studii je v protikladu s obecně přijatými závěry z intenzivní medicíny považující měření kožní řasy a výpočet objemu bicepsu za základní prediktivní znamení. Je také známo, že ve zdravé populaci přesně provedené antropometrické vyšetření má velmi těsnou korelaci k vyšetřením MR.

Studie měla své limity dané délkou sledování, tím že nebyla přesně intraindividuálně definována hydratace a že šlo o populaci s již nižší vstupní hodnotou BMI. Nepochybně však přispěla k objasnění prediktivního významu lean body mass stanovené pomocí kinetiky kreatininu, bioimpedancí a antropometrií.

Literatura

- Heimbürger O, Quereshi AR, Blazer WS, et al. Hand-grip muscle strength, lean body mass, and plasma proteins as markers of nutritional status in patients with chronic renal failure close to start dialysis therapy. *Am J Kidney Dis* 2000;36:1213–1225.
- Keshaviah PR, Nolph KD, Moore HL, et al. Lean body mass estimated by creatinine kinetics. *J Am Soc Nephrol* 1994;4:1475–1485.
- Stenvinkel P, Barany P, Chung SH, et al. A comparative analysis of nutritional parameters as predictors of outcome in male and female ESRD patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1266–1274.
- Szeto CC, Kong J, Alan KL, et al. The role of lean body mass as a nutritional index in Chinese peritoneal dialysis patients – comparison of creatinine. *Perit Dial Int* 2000; 20:708–714.

Obezita a choroby ledvin

Wang Y, Chen X, Song Y, Caballero B, Cheskin LJ. Association between obesity and kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int* 2008;73: 19–33.

Cílem studie bylo analyzovat výsledky 247 článků uvedených v databázi PubMed v letech 1980–2006 a dalších studií a ka-suistik a definovat riziko spojené s obezitou ve vztahu k onemocněním ledvin. Při hodnocení byly soubory nemocných rozděleny dle BMI indexu do tří základních kategorií: 1) BMI 18,5–25 normální tělesná hmotnost, 2) BMI 25–30 nadváha, 3) BMI > 30 závažná obezita. Pro každou skupinu byly vypočítány parametry relativního rizika (RR) a intervalu spolehlivosti (IS). U jedinců skupiny II ve srovnání se skupinou I bylo RR 1,4 (IS 1,3–1,4). Ve skupině III však již byly tyto parametry rizika významně vyšší: RR 1,83 u mužů a 1,92 u žen (p < 0,001). Ve 25 zkoumaných kohortních studiích bylo riziko zjištěno u 24,2 % mužů a 33 % žen při hodnocení americké populace a u 13,8 % mužů a 24,9 % žen v jiných industrializovaných zemích světa.

Obezita představuje v současné době jedno z hlavních epidemiologických rizik pro stárnoucí populaci nefrologických nemocných. Prevalence ESRD v USA se v posledním desetiletí zdvojnásobila a v roce 2010 se předpokládá 650 000 nemocných nároku-jících 28 miliard dolarů na lékařskou péči.

Ve velkých kohortních studiích byl jednoznačně prokázán vliv obezity na vznik ledvinových konkrementů. Byla sledována také pohlavní diferenciace s ohledem na vyšší stupeň obezity ($\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$). S výjimkou japonských kohortních studií bylo větší riziko urolitiázy prokázáno u žen. Překvapivě se ukázalo, že rozhoduje celkový stupeň obezity, nikoli její typ, neboť u žen často převažuje obezita s převahou podkožního tuku. Částečně je tato forma obezity přítomna i u starších asijských mužů. Této otázce byla ve studii věnována velká pozornost, neboť je známo, že vysoce rizikový metabolický syndrom je charakterizován převažující obezitou viscerální. Zde se však jedná o riziko spojené s rozvojem sekundárního diabetu 2. typu, inzulinorezistencí a hypertenzí. Proto je obvod pasu a poměr pas-boky brán za velmi důležitý. Při podrobných dlouhodobých studiích často přesahujících délkou sledování 20 let byl tento parametr průkazný pouze u mužů, zatímco u žen rozhodoval stupeň celkové obezity (hlavně s hodnotou BMI přesahující 35 kg/m^2). Riziko bylo průkazné pro kardiovaskulární onemocnění, ale ne přímo pro renální patologii.

Další část analýzy byla soustředěna na obezitu a výskyt renálního karcinomu. Karcinom z buněk renálního parenchymu byl významně častější u obézních mužů i žen, ovšem u žen bylo relativní riziko vyšší než u mužů (1,83 vs. 1,53).

Velmi závažné bylo zjištění, že negativní vliv obezity je často statisticky prokazatelný až po dlouhé době sledování, která např. v kohortní studii více než 320 000 dospělých obyvatel Kalifornie činila 21 let. Ve Framingham Offspring Study byl vztah mezi hodnotou BMI a postižením ledvin prokazován až po 18,5 letech (koeficient rizikovosti 1,23 ve srovnání s populací bez obezity).

Známy je i nepříznivý důsledek obezity u nemocných po transplantaci ledviny. Jsou horší nejen časné výsledky v důsledku per- a postoperačních komplikací, ale byly prokázány i horší výsledky přežívání funkčních štěpů v dlouhodobém časovém horizontu (při sledování delším než sedm let).

Vztah obezity a vzniku glomerulopatií, nejčastěji fokální segmentální glomerulosklerózy či IgA nefropatie, byl popsán v několika menších studiích. I když byly receptory pro LDL prokázány v glomerulu a potvrzena významná endoteliální dysfunkce, přesný mechanismus vzniku nebyl objasněn. Je známo, že obezita může časně vyvolat v glomerulech podobné změny, jaké jsou při iniciačním stadiu diabetické nefropatie. Bývá diagnostikována mikroalbuminurie, někdy i hyperfiltrace při měření clearance kreatininu či inulinu. Je zvýšen i obsah sodíku v důsledku zvýšené zpětné resorpce v proximálním tubulu. Bývá sympatikotonie. Zatím není zodpovězena otázka, zda významná obezita zhorší již probíhající renální onemocnění. Je-li spojena s dalšími poruchami v rámci metabolického syndromu (s hypertenzí, inzulinorezistencí a diabetem), může být progresse urychlena. Naproti tomu u habituálních obezit i většího stupně bez průvodných metabolických poruch a hypertenze nepříznivý vliv (při sledování 3–5 let) prokázán nebyl. Je třeba říci, že se vždy jednalo o malé soubory nemocných mladších věkových kategorií, navíc sledované v krátkém časovém horizontu. Obézní však obecně přijímají větší množství proteinů v dietě, takže průvodní hyperfiltrace může být i hemodynamickou odezvou na jejich příjem (jde o živočišné proteiny s vyšším obsahem aminokyselin alaninu a fenylalaninu).

Studie závěrem definuje svá omezení daná sběrem dat a složením souborů sledovaných nemocných. Především, ne všechny studie byly prospektivní a randomizované. Velikost sledovaných souborů i jejich složení věkové, rasové a z hlediska pohlaví byly značně nesořodné. I korelované parametry se lišily podle toho, zda šlo

o studii čistě nefrologickou či nefrologicko-urologickou. Nebyly hodnoceny kardiovaskulární komplikace jako nejčastější příčina úmrtí těchto nemocných. Nebyly hodnoceny přidružené komplikace a mortalitní ukazatele.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Studii zabývajících se problematikou obezity u nefrologických nemocných v poslední době rychle přibývá. S tzv. westernizací životních a stravovacích zvyklostí roste příjem energie, proteinů a kuchyňské soli, a současně klesá energetický výdej a svalová aktivita umožňující metabolické využití energetického depa organismu. Mění se věkové složení pacientů, kteří stárnou a častěji trpí diabetem a metabolickým syndromem. Hyperinzulinémie stimuluje systém renin-angiotensin-aldosteron, aktivuje prorůstové faktory IGF-1 a IGF-2. Uplatňují se adipocytokiny, především leptin. Hyperleptinémie vede k up-regulaci cytokinů TGF β , což se jednak může podílet na akcentaci proteinurie, jednak to může dále vést k fibrotizaci intersticia ledviny. Často přítomná hyperlipidémie ovlivňuje kaskádu profibrogenních cytokinů především prostřednictvím LDL receptorů. K prohloubení inzulinorezistence též přispívají zvýšená koncentrace resistinu a snížená koncentrace adiponectinu. Může být zvýšena i hladina asymetrického dimethylargininu, která prostřednictvím NO řídí míru vazodilatace a propustnosti kapilár. V tukové tkáni se množí a zvětšují adipocyty, ale i stromální vymezená tkáň. Tuková tkáň produkuje mnoho aktivních cytokinů (leptin, adiponectin, resistin, TNF α , IL-6), PAI-1, volné mastné kyseliny, angiotensinogen a lipoproteinovou lipázu. Často bývá zvýšena i hodnota proinflačního markeru vysoce senzitivního C-reaktivního proteinu (hsCRP).

Tradičně sledovanou otázkou je, jak u obézních s renálním onemocněním či po transplantaci ledviny postupovat z hlediska léčebného. Jak definovat příjem energie a proteinů, aby nepříznivý hyperfiltračně-hemodynamický efekt byl minimalizován. U nemocných s různým stupněm snížení renální funkce by neměl být překročen skutečný (nikoli kalkuloovaný) příjem energie 125 kJ na kg ideální tělesné hmotnosti za den. Před tím by všichni nemocní měli být vyšetřeni tak, aby mohla být stanovena lean body mass (tukuprostá svalová tkáň). Při tomto vyšetření by též měl být stanoven obsah vody v organismu, který je v tukové tkáni třikrát nižší než ve svalovině. Současně je při vyšetření spočítáno i množství tukové tkáně a její rozložení. Z řady studií včetně našich je zřejmé, že se významně liší svým účinkem tuk viscerální a subkutánní a že se také liší exprese jednotlivých adipokinů. Vyšetření lean body mass se provádí nejčastěji pomocí antropometrie, DEXA, bioimpedančně či MR.

Další otázkou je příjem proteinů. Určitě by neměl být volný, neboť obézní nemocní – dle výpočtů odpadu močovinou močí/24 h – konzumují často kolem 500 g proteinů/den. V naprosté většině jde o živočišné proteiny spojené se značným příjmem tuku (a tedy energie) a hlavně kuchyňské soli ($10\text{--}15 \text{ g/den}$). Vzhledem k nepříznivým dlouhodobým hemodynamickým účinkům, ale též při přítomné sympatikotonii s retencí sodíku a rozvíjející se mikroalbuminurií či proteinurií, by příjem proteinů měl činit $0,8\text{--}1,0 \text{ g/kg}$ ideální tělesné hmotnosti/den, přičemž minimálně polovinu by měly tvořit proteiny rostlinného původu. Při poklesu glomerulární filtrace ve stadiích CKD 3–4 by příjem proteinů měl být v rozmezí $0,6\text{--}0,8 \text{ g/kg}$ ideální tělesné hmotnosti/den. Dle našich zkušeností lze s výhodou užít ketoanalog esenciálních aminokyselin, které umožňují dlouhodobě udržet vyrovnanou dusíkovou bilanci a zachovat svalovou tkáň i při podávání nízkoenenergetické nízkoproteinové diety. Většinou se upravuje i metabolická acidóza a byl prokázán i efekt na endotelinové receptory.

S úpravou chuti k jídlu může pomoci i podávání sibutraminu, event. orlistatu. Nemocným vždy doporučujeme pohybovou aktivitu, většinou vytrvalostního charakteru, s fyzickou zátěží úměrnou stupni snížení renálních funkcí. Nemocní jsou pravidelně sledováni dietní sestrou, která kontroluje spolu s lékařem jejich připravený dietní režim.

Literatura

Bergstrom A, Hsieh CC, Lindblad P, et al. Obesity and cell cancer-a quantitative review. Br J Cancer 2001;85:984-990.
Ducloux D, Kazory A, Simula-Faivre D, Chalopin JM. One-year post-transplant weight gain is a risk factor for graft loss. Am J Transplant 2005;5:2922-2928.
Kambham N, Markowitz GS, Valeri MM, et al. Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. Kidney Int 2001;59:1498-1509.
Taylor EN, Stampfer MU, Curham GC. Obesity, weight gain, and the risk of kidney stones. JAMA 2005;293:455-462.

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

Chronická renální insuficience zvyšuje riziko tromboembolických příhod

1. Závislost mezi vznikem TEN a úrovní renální funkce byla:

- a) stejná u všech stupňů CKD
- b) ovlivněna vyšší přítomností rizikových faktorů pro vznik TEN
- c) objevovala se již od hodnot eGF 75 ml/min a menších

2. Riziko vzniku TEN je u dialyzovaných a transplantovaných nemocných:

- a) stejné jako v běžné populaci
- b) stejné zvýšené u obou skupin
- c) zvýšené, u transplantovaných je pak riziko přímo úměrné hodnotě GF

Snižují statiny u dialyzovaných pacientů riziko sepse?

3. Vliv statinů na riziko sepse:

- a) byl u dialyzovaných pacientů prokázán již ve studii 4D
- b) je nutno prokázat v probíhajících randomizovaných kontrolovaných studiích (AURORA, SHARP)
- c) je tak výrazný, že by všichni dialyzovaní pacienti s proběhlou kanylovou sepsí měli užívat některý ze statinů doživotně
- d) je nejvýraznější u dialyzovaných pacientů s autosomálně dominantními polycystickými ledvinami

Homozygotní mutace CD2AP je další prokázanou hereditární příčinou fokálně segmentální glomerulosklerózy

4. Mutace genu pro CD2AP:

- a) je častou příčinou hereditárního nefrotického syndromu
- b) vede ke glomerulárnímu onemocnění pouze v homozygotním stavu
- c) může způsobit onemocnění glomerulů dle závažnosti mutace jak v heterozygotním, tak homozygotním stavu
- d) vyvolává nefrotický syndrom, jen je-li přítomna současně i mutace genu pro nefrin

Zvýšené riziko fraktury krčku femuru u nemocných s chronickým selháním ledvin

5. Zvýšenou incidenci fraktur krčku femuru u mužů s chronickým onemocněním ledvin lze prokázat:

- a) ve všech stádiích chronického onemocnění ledvin (CKD dle NKF/DOQI)
- b) pouze u nemocných léčených hemodialýzou
- c) především v pokročilejších stádiích CKD (IV a V)

6. Příčinou zvýšeného výskytu fraktur krčku femuru u nemocných s chronickým onemocněním ledvin pokročilejšího stadia je:

- a) jednoznačně sekundární hyperparatyreóza
- b) jednoznačně zvýšená tendence k pádům

- c) pravděpodobně především snížená rezistence kosti vůči menším traumátům, nelze však vyloučit ani zvýšenou tendenci k pádům

Biokompatibilní roztoky pro peritoneální dialýzu a reziduální funkce ledvin

7. V peritoneální dialýze se pod pojmem biokompatibilnější roztoky označují roztoky vyznačující se proti konvenčním roztokům:

- a) nízkým pH
- b) schopností snížit výskyt alergických reakcí
- c) některými příživými vlastnostmi, jako jsou dosažení fyziologičtějšího pH, sníženou tvorbou glukózových degradačních produktů či náhradou glukózy jinými alternativními osmotickými látkami

8. V případě, že u peritoneální dialýzy hovoříme o selhání techniky, jde o:

- a) poškození spotřebního materiálu vinou výrobní vady
- b) nezvládnutí průběhu léčby v důsledku nedostatečné edukace pacienta
- c) úmrtí pacienta či transfer na hemodialýzu

Tacrolimus s prodlouženým uvolňováním u nemocných po transplantaci ledviny

9. Doporučené úvodní dávkování tacrolimu s prodlouženým uvolňováním je:

- a) 0,2 mg/kg v jedné dávce
- b) 0,1 mg/kg ve dvou dávkách
- c) 0,2 mg/kg ve dvou dávkách
- d) 0,1 mg/kg v jedné dávce

Bezpečná a účinná imunosuprese po transplantaci ledviny (studie ELITE-Symphony)

10. Studie Symphony-ELITE po transplantaci ledviny prokázala:

- a) výhodnost dlouhodobé léčby 2 g MMF a nízkých dávek tacrolimu
- b) výhodnost dlouhodobé léčby 2 g MMF a nízkých dávek sirolimu
- c) menší výskyt diabetu ve skupině léčené tacrolimem a MMF
- d) menší výskyt rejekcí ve skupině léčené MMF + sirolimem

Obezita a choroby ledvin

11. Vliv obezity na vznik urolitiázy:

- a) může být rozdílný u mužů a žen
- b) je stejný pro obě pohlaví
- c) vyskytuje se pouze u diabetiků
- d) souvisí s rozvojem hypertenze

Správné řešení z minulého čísla:

1 c, 2 b, 3 b, 4 c