

POSTGRADUÁLNÍ NEFROLOGIE

VÝBĚR ZE SVĚTOVÉ LITERATURY S KLINICKÝMI KOMENTÁŘI

Ročník VIII Číslo 6

Prosinec 2010

Řídí redakční rada:

Předseda:

Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.
Klinika nefrologie TC IKEM, Praha

Členové:

Prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.
I. interní klinika FN, Plzeň

Prof. MUDr. Sylvie Dušilová Sulková, DrSc.
Klinika nefrologie TC IKEM, Praha

Prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN
II. interní klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

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

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

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

MUDr. Štefan Vítko, CSc.
Transplantcentrum IKEM, Praha

Informační bulletin

Postgraduální nefrologie

Vydává 6x ročně

 **MEDICAL TRIBUNE CZ**

GLN SKUPINY  Süddeutscher Verlag

Redakce:

Mgr. D. Lipovská, Bc. Jitka 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 sponsora.

Copyright © 2010

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

NOVINKY V NEFROLOGII

- *KDIGO – cíle, současný stav a výhledy do nejbližší budoucnosti* 86

KOMENTOVANÉ ČLÁNKY

- *Je variabilita v hodnotách hemoglobinu opravdu rizikovým faktorem mortality?* 87

- *Lze u pacientů s pokročilou renální insuficiencí předpovědět
riziko vývoje terminálního selhání ledvin a smrti?* 89

- *Vliv erythropoetinu na metabolismus železa* 90

- *Paricalcitol snižuje proteinurii přímým působením na podocyty* 91

- *Náhlá srdeční zástava – lze úpravou hemodialyzační preskripce
snížit její riziko?* 93

- *Který pacient by měl být odeslán k založení fistule? Průzkum názorů nefrologů* 94

- *Tělesné cvičení účastníků studie DOPPS: interpretace výsledků* 96

- *Je peritoneální dialýza účinnou dialyzační metodou z hlediska eliminace fosfátů* ... 97

- *Transplantace u HIV pozitivních pacientů* 98

KASUISTIKA

- *Akutní selhání ledvin na podkladě oboustranné trombembolie* 100

REJSTŘÍKY

- *Rejstřík věcný* 101

- *Rejstřík jmenný* 103



www.nefrol.cz

Vydávají:

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



www.transplant.cz

KDIGO – cíle, současný stav a výhledy do nejbližší budoucnosti

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.

V posledních letech se v nefrologii často setkáváme s pojmem KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes). Lze říci, že tento pojem „zdomácněl“ a že ho všichni užíváme již automaticky. V nejbližších letech se nepochybně od tohoto pojmu neodkloníme, naopak, bude se uvádět a citovat stále častěji. Považujeme proto za vhodné iniciativu KDIGO nejen představit, ale i vysvětlit její cíle, okolnosti jejího vzniku, vztah k dalším iniciativám na poli tvorby a prezentace doporučených postupů v nefrologii (zejména EBPG a KDOQI) a v neposlední řadě i její současné i budoucí aktivity.

Iniciativa KDIGO vznikla v roce 2003. Jde o neziskové sdružení, které má celosvětový charakter. Od samého počátku protagonisté deklarují poslání (misi) svých aktivit jako snahu o zlepšení léčby a prognózy pacientů s nemocemi ledvin v globálním měřítku (bez geografických rozdílů). K tomuto cíli směřuje iniciativa KDIGO dvojím způsobem. Prvním je koordinace a integrace národních a nadnárodních aktivit zaměřených na tvorbu a implementaci doporučených postupů – guidelines. To znamená, že připravuje a vydává stanoviska, která propojují aktivity národních nefrologických společností, amerických KDOQI a evropských EBPG. Druhou cestou je příprava samostatných doporučených postupů (tj. „guidelines“ pocházejících přímo z „dílů“ KDIGO).

V čele KDIGO stojí skupina přibližně čtyřiceti expertů ze všech kontinentů. Prvními předsedajícími byli N. Lameire a G. Eknoyan; stávajícími předsedy jsou K. U. Eckhardt (Německo) a B. Kasiske (USA).

Ze samostatných aktivit KDIGO byly dosud publikovány tři kompletní texty doporučených postupů. Zaměřily se na následující témata: hepatitis C (2008), CKD-MBD (2009) a péče o transplantovaného pacienta (2009). V uvedených oblastech představují zcela zásadní dokumenty, ke kterým se nyní vztahují analýzy a komentáře národních a nadnárodních aktivit, včetně pracovní skupiny českých nefrologů (Aktuality v nefrologii 2010, č. 4).

Všechny uveřejněné i připravované doporučené postupy KDIGO jsou zpracovány metodou GRADE. Ta rozlišuje kvalitu a sílu doporučení. Výsledný text je tedy vždy označen písmenem A až D (A = nejvyšší kvalita, randomizované kontrolované zaslepené studie s velkým počtem probandů), a číslem 1 či 2. Jejich význam lze orientačně ilustrovat na 1 = doporučení („we recommend“), 2 = názor („we suggest“). Bližší popis metodiky je uveřejněn v úvodních kapitolách vlastních textů KDIGO.

Kromě tří již publikovaných témat je v současné době připravováno několik dalších. Jedním z textů jsou doporučené postupy pro diagnostiku a léčbu glomerulonefritid (KDIGO Clinical Practice Guideline on Glomerulonephritis). Jejich dokončení a zveřejnění se očekává v roce 2011. Základní teze jsou na webových stránkách (viz www.kdigo.org) a tento vstupní text upozorňuje na některá specifika: glomerulonefritidy postihují především osoby v produktivním věku; jejich výskyt je geograficky i rasově výrazně odlišný (s převahou v rozvojových zemích); klinický průběh je variabilní a často dlouho asymptomatický (přitom vyústění v selhání ledvin je časté). Potřeba sestavit „guidelines“ pro oblast glomerulonefritid má oporu v tom, že jde o onemocnění časté a jeho včasné rozpoznání a léčba významně sníží závažnost průběhu. Do přípravných prací spadá diagnóza a léčba primárních glomerulonefritid u dětí

a dospělých včetně minimálních změn glomerulů, FSGS, membranózní glomerulonefritidy, membranoproliferativní glomerulonefritidy, IGA nefropatie a glomerulonefritid spojených s infekcí (včetně asociovaných s HIV, HCV a HBV); dále diagnóza a léčba sekundárních glomerulonefritid včetně SLE, renálních vaskulitid a Goodpastureova syndromu. Mimo rozsah zpracování zůstávají nefrotický syndrom, hypertenze, proteinurie a dyslipidémie (tj. doporučení se cíleně zaměřují na definované nosologické jednotky); dále mimo doporučení zůstává diabetická nefropatie, trombotická mikroangiopatie a amyloidóza. V každém případě jsou tato doporučení velmi očekávána, a to nejen pro znění jejich textu, ale zejména pro jejich podrobný výklad a komentář. Stejně jako u ostatních témat totiž texty KDIGO přinášejí velmi fundované, precizní a komplexní mapu všech dosud publikovaných „evidence-based“ dat (ovšem pokud jsou tato data dostatečně rozsáhlá a metodicky zcela spolehlivá).

Dalším připravovaným tématem je klasifikace funkčních stadií nemocí ledvin. Je všeobecně známo, že chronická onemocnění ledvin (tj. trvající déle než tři měsíce) rozlišují do pěti stadií podle glomerulární filtrace, resp. odhadu clearance kreatininu (CKD1–5). Definice CKD a funkční klasifikace byla ustanovena v roce 2002 v rámci KDOQI aktivity. Ta sice byla svého času velmi revoluční a přitom záslužná a našla prakticky ihned své uplatnění, avšak již od roku 2004 je projednávána v rámci KDIGO a postupně narůstá potřeba její revize. Podstatou je nejen definice stadia CKD, ale vyjádření prognózy (Eckardt, 2009). V roce 2009 proběhla konference odborníků („Controversies Conference“), která analyzovala vztah klasifikace CKD a prognózy. Z výsledku vyplynulo, že do klasifikace CKD budou vřazeny další prvky – albuminurie, zohlednění základní renální diagnózy a rozčlenění stadia CKD3 (které je v současném pojetí příliš široké). Na podkladě základní diagnózy, funkčního stadia a dalších proměnných pak bude uvedena výsledná klasifikace daného pacienta. Konečný dokument je nyní ve fázi přípravy (Levey, 2010).

Obecně platí, že doporučené postupy, vypracované skupinami expertů, mají za cíl zlepšení léčebné péče, a to zejména z hlediska „tvrdých dat“ (mortalita, morbidita). Vůbec první doporučené postupy (clinical practice guidelines) sestavila v roce 1983 Mezinárodní společnost pro hypertenzi (ISH). V dalších letech se postupně začala objevovat doporučení v řadě dalších lékařských oborů. Záhy se však začalo poukazovat na nejednotný metodický postup při jejich přípravě. Je jisté, že každé doporučení expertů má své síly i slabiny. Za sílu lze považovat aplikaci EBM (evidence-based medicine). Nejsilnějším argumentem pro léčebný postup je výsledek exaktní klinické kontrolované prospektivní studie. Jenže takovýchto studií je (nejen) v nefrologii poměrně málo a zdaleka nepokrývají spektrum klinických problémů (Greene, 2009). Proto se pro sestavení komplexních doporučení vychází i z méně silných dat a dokonce i z názorů expertů (opinion-based doporučení). Určitá kompenzace možné nepřesnosti je zajištěna tím, že pracovní skupiny pracují s předem přesně stanovenou metodikou (tj. během přípravy závěrů nelze metodický přístup měnit), a dále i tím, že text před uveřejněním je podstoupen široké vnitřní i vnější oponentuře (včetně dostupnosti oponentury prostřednictvím www.kdigo.org stránek).

V kontextu globální aktivity je vhodné uvést dvě nejvýznamnější aktivity nadnárodní, EBPG a KDOQI. EBPG (European Best Practice Guidelines) je formována na platformě ERA-EDTA. V roce 2008 byla přejmenována na ERBP (European Renal Best Practice) (Zoccali, 2008). ERBP mimo jiné zřetelně rozlišuje mezi pojmy „recommendations“ a „guidelines“. ERBP se konsensuálně rozhodla označit termínem „guidelines“ pouze ta doporučení, pro něž je důkaz silný (má oporu v evidence-based medicine), ostatní považuje za „recommendations“ a jejich síla je slabší. Podle ERBP existuje ještě třetí rovina, a sice „position statement“, tj. konsensuální stanovisko skupiny expertů. Důležitým stanoviskem ERBP je, že nebude vytvářet své vlastní guidelines tam, kde by se jednalo o duplicitu s KDIGO, ale k okruhům zpracovaným KDIGO vytvoří své komplementované stanovisko.

KDOQI (původně DOQI – Dialysis Outcome Quality Initiative) má svůj původ v konferenci s názvem „Controversies in the Quality of Dialysis Care“, konané v roce 1994 v USA (přehledně Berns, 2009). Tehdy byla silně kriticky analyzována neuspokojivá prognóza dialyzovaných pacientů a navrženo zpracovat doporučení pro její zlepšení. Jak známo, první doporučení DOQI, publikovaná v roce 1997, zahrnovala dialyzační adekvátnost (HD i PD), cévní přístupy a léčbu anémie. O pár let později byla iniciativa přejmenována na KDOQI (místo D – dialysis je užito KD – kidney disease). K následujícím aktivitám KDOQI patří již zmíněný zrod termínu CKD, dále kardiovaskulární aspekty, dyslipidémie, diabetes mellitus a řada dalších (vše dostupné na www stránkách NKF – National Kidney Foundation). Stejně jako EBPG, i KDOQI těsně spolupracují s KDIGO (např. Uhlig, 2010).

KDIGO má své webové stránky (www.kdigo.org), které jsou exaktní, přinášejí konkrétní texty a jsou propojeny s dalšími „linky“. Lze se na nich informovat o všech aktivitách. Ke KDIGO iniciativám patří: příprava a formulace doporučených samostatných postupů, iniciace a realizace „controversial conferences“ neboli

diskusí odborníků nad vybranými aktuálními tématy s formulováním závěrů, koordinace jednotlivých doporučených postupů na národních či nadnárodních úrovních a konečně i implementace neboli zavádění guidelines do praxe.

V přípravě jsou nyní doporučené postupy na tato témata: akutní poškození ledvin (acute kidney injury), již zmíněné glomerulonefritidy, krevní tlak při CKD, anémie při CKD, klasifikace a léčba CKD. Plánované či již uskutečněné „controversies conference“ se zabývaly preskripční léčiv při CKD spojené s kardiovaskulární problematikou. Mimochodem, přednášky v pdf formátu na téma modifikací dávek při selhání ledvin a jednotlivých dialyzačních modalitách (včetně CRRT, intermitentní dialýzy a PD) jsou na www.kdigo.org volně dostupné, stejně jako full-texty dosud publikovaných doporučení.

Je obdivuhodné, že se nefrologům podařilo najít vzájemný funkční komunikační nástroj a využít ho ve prospěch snah o kvalitu péče o pacienty. Jednotlivé národní společnosti tak mohou mít pro svou práci několik vzájemně kompatibilních nástrojů: vlastní analýzy a stanoviska a současně i stanoviska globální.

Literatura

- Berns JS. KDOQI in the era of global guidelines. *Am J Kidney Dis* 2009;54:781–787.
- Eckardt KU, Berns JS, Rocco MV, et al. Definition and classification of CKD: The debate should be about patient prognosis – a position statement from KDOQI and KDIGO. *Am J Kidney Dis* 2009; 53: 915–920.
- Greene T. Randomized and observational studies in nephrology. How strong is the evidence? *Am J Kidney Dis* 2009;53:377–388.
- Levey AS, Jong PE, Coresh J, et al. The definition, classification and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO controversies conference report. *Kidney Int* 2010; Dec 8, Epub ahead of print.
- Uhlig K, Berns JS, Kestenbaum B, et al. KDOQI US commentary on the 2009 KDIGO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, evaluation and treatment of CKD-Mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Am J Kidney Dis* 2010;55:773–799.
- Woolf SH, Grol R, Hutchinson A, et al. Clinical Guidelines: potential benefits, limitations and harms of clinical guidelines. *Br Med J* 1999;318:527–530.
- Zoccali C, et al. European best practice quo vadis? From European best practice guidelines (EBPG) to European best practice (ERBP). *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:2162–2166.

KOMENTOVANÉ ČLÁNKY

Je variabilita v hodnotách hemoglobinu opravdu rizikovým faktorem mortality?

Eckardt KU, Kim J, Kronenberg F, et al. Hemoglobin variability does not predict mortality in European hemodialysis patients. *JASN* 2010;21:1765–1775.

O cílových hodnotách hemoglobinu (Hb) u nemocných s chronickými onemocněními ledvin (CKD) se stále ještě diskutuje. Jisté je, že snaha o normalizaci hodnot Hb na úroveň zdravých jedinců není spojena se zlepšením jejich morbidit/mortality, spíše naopak. Jedním ze základních rozdílů, které se vyskytují mezi erytropoézou zdravých jedinců a pacientů s CKD léčených látkami stimulujícími erytropoézu (ESA), je variabilita hodnot hemoglobinu.

Základním nedostatkem řady studií na toto téma je metodika měření této variability, respektive relevance jednotlivých měřených parametrů pro klinickou praxi. Většinou se vychází z jednoho parametru, např. amplitudy výchylky mimo cílové rozmezí, její frekvence či délky trvání, ale málokdy se vyhodnocují simultánně všechny dohromady. Posuzování SD (směrodatné odchylky) od průměrných hodnot Hb u konkrétního nemocného je nejjednodušší metoda, ale ta neumožňuje posoudit směr vývoje a celkové trendy v chování hemoglobinu. Mezi další možné metody, které

se mohou při měření variability uplatnit, se řadí „reziduální SD“ (vzniká z regresní křivky hodnot Hb) či čas strávený v cílovém rozmezí („time-in-target“). Při stanovení výkyvů hodnot nad cílové rozmezí pak nemocný může mít hodnoty v cílovém pásmu, nad ním či pod ním (fluktuační mimo hraniční hodnoty).

Komentovaná studie ARO CKD (Analyzing data, Recognizing excellence, Optimizing outcomes) si stanovila za cíl identifikovat rizikové faktory pro variabilitu Hb a možnosti intervence u velkého souboru nemocných z Evropy. Variabilita byla měřena různými metodami a byl vyhodnocován vztah variability Hb k celkové mortalitě.

Do studie bylo po vyšetření zahrnuto celkem 11 153 nemocných z jedenácti zemí Evropy, kteří byli od ledna 2005 do prosince 2006 léčeni hemodialýzou. Vyřazeni byli nemocní, kteří neměli alespoň po dobu šesti měsíců za sebou měřeny hodnoty Hb, nebyli u nich známy požadované dialyzační parametry ani informace o medicaci. Dále byli vyřazeni nemocní s epizodou akutního krvácení či nutnosti podání krevní transfuze. Celkem tedy bylo do studie zařazeno 5 037 nemocných. Jako incidentní byli označeni nemocní, kteří byli léčeni hemodialýzou méně než šest měsíců.

Variabilita hemoglobinu byla posuzována pomocí stanovení SD od průměrných hodnot (nejnižší kvartil měl SD < 5,5 g/l, nejvyšší kvartil SD ≥ 11,6 g/l), reziduální SD, času stráveného v cílovém rozmezí a fluktuační mimo cílové hodnoty. Jako cílové hodnoty byl

stanoven Hb v rozmezí 110–125 g/l. Hodnoty amplitudy a frekvence fluktuací byly měřeny jako kvantitativní index plochy pod křivkou (AUC), přičemž plocha byla vymezena křivkou naměřených hodnot a hodnot průměrných u daného nemocného. AUC ve výsledku pozitivně korelovala s SD ($r = 0,85$; $p < 0,01$) i reziduální SD ($r = 0,88$; $p < 0,01$), negativní korelace pak byla zaznamenána mezi AUC a časem stráveným v cílovém rozmezí ($r = -0,17$; $p < 0,01$). Výsledky získané pomocí AUC dobře korespondovaly s fluktuací hodnot mimo rozmezí; pacienti, kteří byli dlouhodobě v cílovém rozmezí měli nejnížší medián AUC ($350 \text{ g/l} \times \text{počet dní}$), zatímco nemocní s vysokou amplitudou měli největší medián AUC ($1\,070 \text{ g/l} \times \text{počet dní}$) a současně i největší rozptyl hodnot AUC (od 310 do $3\,900 \text{ g/l} \times \text{počet dní}$). Čas strávený v cílovém rozmezí byl nejdelší u skupiny s nízkou amplitudou a současně vysokými hodnotami Hb ($85 \pm 50 \text{ dní}$), nejkratší byl u skupiny s vysokou amplitudou ($73 \pm 36 \text{ dní}$). Incidentní nemocní měli prokazatelně vyšší variabilitu v hladinách Hb a současně delší čas strávili pod cílovým rozmezím hodnot Hb ($< 110 \text{ g/l}$) v porovnání s prevalentními nemocnými. Pacienti v nejvyšším kvartilu AUC byli mladší, hubenější a častěji trpěli DM v porovnání s nemocnými v nejnižším kvartilu (a tedy těmi s nejmenší fluktuací Hb). Zároveň tito nemocní častěji patřili do skupiny incidentních nemocných s dočasným cévním přístupem, který se často měnil. Současně měli nižší hodnoty PTH a častěji dostávali léky na kardiovaskulární onemocnění nebo ESA. Tato skupina nemocných byla také třikrát častěji hospitalizována než nemocní, kteří byli v nejnižším kvartilu AUC. V mnohorozměrné logistické regresi se jako rizikové faktory pro vysokou variabilitu Hb ukázaly věk $< 30 \text{ let}$, nízké BMI, nemocný na HD $< 6 \text{ měsíců}$, změny v cévním přístupu, používání katétrů, Hb $< 110 \text{ g/l}$, terapie ESA, terapie inhibitory ACE nebo sartany a hospitalizace.

Průměrná doba sledování nemocných byla 12,4 měsíce. Během sledování zemřelo celkem 551 nemocných, z toho 220 (40 %) na kardiovaskulární příčiny. Z nich pak 91 zemřelo na srdeční selhání, 32 na akutní infarkt myokardu a 45 na cévní mozkovou příhodu. V celém souboru nemocných nebyla prokázána závislost mortality na variabilitě hodnot Hb, ať již byla posuzována kteroukoli z uvedených metod (SD, reziduální SD, čas strávený v cílovém rozmezí, AUC). Pokud se ale posuzovala fluktuace Hb mimo cílové hodnoty, pak se tento jediný parametr na mortalitě podílel. Podle křivky přežívání dle Kaplana-Meiera měly všechny skupiny s fluktuací Hb mimo cílové rozmezí horší přežívání než nemocní, kteří byli po celou dobu sledování v cílovém rozmezí. Dle mnohorozměrné analýzy pak bylo významně zvýšené riziko mortality zaznamenáno u nemocných s konzistentně nízkým Hb (Hb $< 110 \text{ g/l}$) a současně nízkou amplitudou (HR 1,95) a u pacientů s trvale nízkým Hb (HR 2,85).

Závěrem tedy autoři konstatují, že variabilita Hb u nemocných na dialýze je častá a celkově nezvyšuje mortalitu. Jediný faktor, který zvyšuje riziko mortality je fluktuace hodnot Hb mimo doporučené rozmezí.

■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Tato studie reprezentuje první velkou multicentrickou studii mimo USA, která se zabývala vlivem variability hemoglobinu na celkovou či kardiovaskulární mortalitu. Potvrdila skutečnost, že variabilita Hb je velmi častým jevem u hemodialyzovaných nemocných, zejména těch incidentních. Tato skutečnost nepřekvapuje, jelikož velká část nemocných v predialýze není léčena ESA a vstupuje do HD léčeni s poměrně nízkými hodnotami Hb

a malými zásobami železa. Vzhledem k určitým restrikcím v dostupnosti ESA je pak nárůst Hb v Evropě pozvolnější v porovnání s nemocnými v USA. Další skutečností je fakt, že se do chronické HD léčby stále častěji zařazují nemocní s celou řadou komorbidit, které se podílejí na zhoršené utilizaci železa a relativní rezistenci na léčbu ESA.

Tato studie je zajímavá z pohledu porovnání jednotlivých metod měření variability hemoglobinu. Zatímco v parametru individuální SD a reziduální SD byla data mezi evropskou a americkou populací nemocných léčených ve střediscích FMC hodně podobná (reziduální SD v této studii bylo 6,5 g/l u prevalentních nemocných a 7,5 g/l u incidentních; u prevalentních nemocných léčených v USA to bylo 6,0 g/l), významný rozdíl byl zaznamenán v parametru měření fluktuace Hb mimo cílové hodnoty. Ve třech amerických studiích byl výskyt trvale nízkých hladin Hb ($< 110 \text{ g/l}$) jen u 2 % nemocných, 5,9–6,5 % nemocných bylo v cílovém rozmezí a $< 3 \%$ mělo Hb trvale vysoký ($> 130 \text{ g/l}$) (Arneson, 2009; Ebben, 2006; Gilbertson, 2008). Nízká amplituda a nízké hodnoty Hb byly zaznamenány u 14,8–21,3 % pacientů a nízká amplituda a vysoké hodnoty Hb u 28,9–36,4 % nemocných. Kolem 40 % nemocných pak mělo vysokou amplitudu hodnot Hb (tedy $\text{SD} \geq 15 \text{ g/l}$). V této evropské studii bylo rozložení ve fluktuaci výrazně jiné. Trvale nízké či vysoké hodnoty Hb mělo 6,9 % nemocných, 32,9 % nemocných bylo v kategorii nízká amplituda a nízký Hb a 24,9 % v kategorii nízká amplituda a vysoký Hb. O poznání méně nemocných bylo v kategorii vysoká amplituda (23,1 %). Tato skutečnost svědčí o tom, že v Evropě trpí nemocní nižší variabilitou hodnot Hb (hodnoty Hb jsou u nich tedy konstantnější), ale celkově více nemocných se nachází spíše na úrovni nižších hodnot Hb, což koresponduje s faktem, že v USA dostávají nemocní podstatně vyšší dávky ESA v porovnání s Evropou (často i přes hyporesponsivitu na ESA).

Ačkoli v této studii nebylo při souhrnném použití různých metod detekce variability Hb prokázáno, že variabilita je spojena se zvýšeným rizikem celkové i kardiovaskulární mortality, potvrdila se skutečnost známá i z jiných studií (Gilbertson, 2008), že trvale nízké koncentrace Hb ($< 110 \text{ g/l}$) a nízká amplituda s nízkými hodnotami Hb jsou spojeny se zvýšením rizika mortality. Naopak hodnoty Hb nad horní cílové rozmezí (v této studii $> 125 \text{ g/l}$) na druhou stranu nebyly spojeny s vyšší mortalitou. Tento závěr ale nelze aproximovat na hodnoty ještě vyšší ($> 130\text{--}140 \text{ g/l}$), které obecně pro populaci dialyzovaných nemocných doporučovány nejsou.

Určitým „unikátem“ studie je zavedení nového parametru pro měření variability Hb, a to AUC. Výhodou této metody je skutečnost, že v jednom parametru jsou zahrnuty výsledky dvou údajů, a sice amplitudy hodnot Hb a frekvence jejího výskytu. Hodnota velmi dobře koreluje jak s individuální SD, tak reziduální SD daného nemocného, nevýhodou je špatný odhad směřování vývoje hodnot Hb.

Za poměrně významné omezení této studie lze považovat fakt, že průměrná doba sledování nemocných byla jen 12 měsíců, což je z hlediska posouzení vlivu variability Hb na mortalitu dosti krátká doba. Navíc byla data získávána z databáze dialyzačního řetězce FMC retrospektivně, nešlo tedy o prospektivní vědeckou studii. To ovlivnilo i skutečnost, že z původně vyšetřených 11 000 nemocných jich nakonec do studie bylo zařazeno jen 5 000 (52 % vyloučených nemocných byli incidentní nemocní), což lze považovat za určitou „pozitivní selekci“, která mohla ovlivnit výsledky studie. Data tedy nelze generalizovat na všechny hemodialyzované nemocné v Evropě, jelikož na jejich léčbě se podílí podstatně více subjektů, které se liší kvalitou a rozsahem

poskytované péče. Studie navíc nezohledňovala skutečnosti, jako je léčba železem a dávky podané ESA, které oboje významným způsobem ovlivňují mortalitu.

Literatura

Arneson TJ, Zaun D, Peng Y, et al. Comparison of methodologies to characterize haemoglobin variability in the US medicare haemodialysis population. NDT 2009;24:1378–1383.

Ebben JP, Gilbertson DT, Foley RN, et al. Hemoglobin level variability: Association with comorbidity, intercurrent events, and hospitalizations. CJASN 2006;1:1205–1210.

Gilbertson DT, Ebben JP, Foley RN, et al. Hemoglobin level variability: Association with mortality. CJASN 2008;3:133–138.

Lze u pacientů s pokročilou renální insuficiencí předpovědět riziko vývoje terminálního selhání ledvin a smrti?

Landray MJ, Emberson JR, Blackwell L, et al. Prediction of ESRD and death among people with CKD: the chronic renal impairment in Birmingham (CRIB) prospective cohort study. Am J Kidney Dis 2010;56:1082–1094.

Dle amerických i evropských analýz má cca 5–10 % dospělá populace chronické onemocnění ledvin ve stadiu 3–5 (glomerulární filtraci < 60 ml/min/1,73 m²). Tito pacienti mají ve srovnání s osobami s normální glomerulární filtrací významně vyšší mortalitu a kardiovaskulární morbiditu a jsou ve zvýšeném riziku progresu do terminálního selhání ledvin. Individuální predikce smrti nebo rizika vývoje terminálního selhání ledvin a doby do terminálního selhání ledvin je však u těchto pacientů velmi obtížná.

Kardiovaskulární riziko nelze u pacientů s chronickým onemocněním ledvin odhadovat podle skórovacích systémů (např. Framinghamského) získaných na základě dat z běžné populace a založených na klasických kardiovaskulárních rizikových faktorech. Jedním z důvodů je, že u pacientů s chronickým onemocněním ledvin se vedle kumulace klasických kardiovaskulárních rizikových faktorů vyskytují i další netradiční („uremické“) rizikové faktory (převodnění, anémie, hyperhomocysteinémie, hyperfosfatémie aj.). U pacientů s pokročilou renální insuficiencí byla navíc popsána tzv. reverzní epidemiologie klasických kardiovaskulárních rizikových faktorů (nízký krevní tlak jako negativní prediktor kardiovaskulární prognózy vzhledem k současné přítomnosti chronického srdečního selhání, nízký cholesterol jako negativní prediktor vzhledem k současné malnutrici – nejvyšší mortalitu mají mezi pacienty s terminálním selháním ledvin pacienti s nízkým systolickým krevním tlakem a nízkým sérovým cholesterolem).

Cílem komentované studie bylo definovat na prospektivně sledované kohortě pacientů s chronickým onemocněním ledvin ve stadiu 3–5 rizikové faktory mortality a vývoje terminálního selhání ledvin.

V období 1997–1999 byla z pacientů vyšetřených na nefrologickém oddělení v Birminghamu ve Velké Británii vytvořena kohorta 382 dosud nedialyzovaných pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD) ve stadiu 3–5 (88 pacientů ve stadiu 3, 178 pacientů ve stadiu 4 a 116 pacientů ve stadiu 5), v průměrném věku 61,5 roku s průměrnou glomerulární filtrací 21,8 ml/min/1,73 m². V kohortě bylo 64,9 % mužů, 88 % bylo bělošského původu, 17,3 % bylo diabetiků, 20 % pacientů mělo elektrokardiografické známky hypertrofie levé komory. Průměrný BMI byl 26,6 a průměrný krevní tlak byl 152/84 mm Hg. Aktivních kuřáků bylo 12,6 %, 50 % pacientů byli bývalí kuřáci, 36 % pacientů nikdy nekouřilo. Antihypertenziva užívalo 83 % pacientů, 27 % pacientů užívalo kyselinu acetylsalicylovou, 35 % deriváty vitamínu D, 25 % deriváty železa, jen 9 % pacientů bylo léčeno erythropoetinem.

Roční riziko terminálního selhání ledvin bylo jen 1,6 % u pacientů s CKD 3 (žádný pacient v této podskupině neselhal dříve než za čtyři roky), 9,6 % u pacientů s CKD 4 a 58,2 % u pacientů s CKD 5. U pacientů s CKD 4 byla střední doba do selhání ledvin asi o pět let delší než u pacientů s CKD 5. Během střední doby sledování trávající šest let zemřelo 150 pacientů (6,5 % ročně), u pacientů, u nichž se vyvinulo terminální selhání ledvin, byla roční mortalita výrazně vyšší u těch, kteří byli léčeni dialýzou (8,3 %), než u pacientů po transplantaci (0,5 %). Roční mortalita stoupala se stadiem CKD; u pacientů s CKD 3 činila 3,9 %, u pacientů ve stadiu 4 byla 6,3 % a 9,2 % ve stadiu 5. Každý pokles glomerulární filtrace o 30 % zvyšoval zhruba trojnásobně riziko terminálního selhání ledvin a 1,3krát riziko smrti. U pacientů se vstupní glomerulární filtrací > 25 ml/min/1,73 m² bylo riziko úmrtí vyšší než riziko vývoje terminálního selhání ledvin.

Pro riziko vývoje terminálního selhání ledvin byly definovány čtyři hlavní rizikové faktory: sérová koncentrace kreatininu (poskytovala 80 % celkové informace), fosfatémie, poměr albumin/kreatinin v moči a ženské pohlaví. Výpovědní hodnota těchto čtyř prediktorů byla stejná jako výpovědní hodnota všech 21 různých klinických a laboratorních faktorů, které byly vstupně k dispozici. O 50 % vyšší vstupní hodnota kreatininu byla spojena s 3,25krát vyšším relativním rizikem vývoje terminálního selhání ledvin v průběhu sledování. Toto riziko ale klesalo s dobou sledování (relativní riziko bylo 4,71 v prvních dvou letech sledování, ale jen 2,43 v dalších letech sledování). Relativní riziko vývoje terminálního selhání ledvin bylo o 50 % vyšší pro 30% vzestup fosfatémie a pětinašobný vzestup poměru albumin/kreatinin v moči. Bylo také 2,09krát vyšší u žen než u mužů.

Také pro mortalitu byly definovány čtyři hlavní rizikové faktory: hodnota NT-pro-BNP, věk, kouření a zvýšené hodnoty troponinu T. Mortalita byla téměř dvojnásobná (RR = 1,95) pro každý vzestup věku o 15 let, každý pětinašobný vzestup NT-pro-BNP (RR = 1,72), aktivní kuřáctví (RR = 2,36) a pozitivní troponin T (RR = 1,83).

Rizikové faktory mortality i terminálního selhání ledvin byly použity pro vývoj rovnic k predikci rizika. Tyto rovnice pak byly úspěšně validovány na souboru 213 dosud nedialyzovaných pacientů s CKD 3–5 z východního Kentu.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesář, DrSc.

Komentovaná studie potvrdila, že pacienti s pokročilou renální insuficiencí (zejména při glomerulární filtraci < 45 ml/min/1,73 m²) mají vysokou mortalitu a vysoké riziko progresu do terminálního selhání ledvin. Pacienti s glomerulární filtrací > 25 ml/min/1,73 m² mají vyšší riziko smrti než terminálního selhání ledvin, u pacientů s pokročilejší renální insuficiencí je riziko terminálního selhání ledvin vyšší než mortalita. Vyšší riziko terminálního selhání ledvin u pacientů s pokročilejší renální insuficiencí může pochopitelně souviset s vývojem renálního onemocnění před okamžikem vstupu pacientů do sledování. Pacienti, kteří progredovali rychleji již před tímto okamžikem, mají v okamžiku vstupu do kohorty vyšší sérovou koncentraci kreatininu a tito pacienti i nadále progredují rychleji než pacienti, kteří mají v okamžiku vstupu do kohorty koncentraci kreatininu nižší. S touto představou je kompatibilní i vyšší riziko progresu do terminálního selhání ledvin v prvních dvou letech (pozitivní selekce rychle progredujících pacientů). Je zřejmé, že nevýhodou takovéto poměrně malé studie je, že neumožňuje posoudit vliv základního renálního onemocnění, který je určitě pro rychlost progresu renální insuficience velmi důležitý, ne-li rozhodující.

Sérová koncentrace kreatininu byla v komentované studii nejdůležitějším prediktorem progresu a asociace mezi hodnotou kreatininu a věkem může být jedním z důvodů, proč věk v této studii (na rozdíl od některých jiných studií – Keane et al., 2006; Bash et al., 2010) nezávislým prediktorem progresu nebyl. Jedním z prediktorů byl i ženské pohlaví. Interpretace není zcela snadná, ale jedním z vysvětlení může být, že ženy mají obvykle (vzhledem k tělesným proporcím) při stejné koncentraci kreatininu nižší glomerulární filtraci.

Prediktory progresu do terminálního selhání ledvin se v různých studiích (Keane et al., 2006; Kent et al., 2007; Wakai et al., 2006; Levin et al., 2008; Johnson et al., 2008) příliš neliší. Kromě ukazatelů renální funkce (hodnota kreatininu, kalkulovaná glomerulární filtrace) a proteinurie jsou to zejména faktory, které úzce s renální funkcí korelují (např. krevní tlak, anémie, fosfatémie).

Naproti tomu prediktory mortality jsou u pacientů s chronickým onemocněním ledvin zcela odlišné a souvisejí zejména s rizikem (věk, kouření) nebo již přítomností (hladina NT-pro-BNP, hladina troponinu T) srdečního onemocnění. Zvýšená sérová koncentrace NT-pro-BNP zřejmě souvisí s přítomností hypertrofie levé komory a její systolické či diastolické dysfunkce, převodnění a ischemie, i když hodnota NT-pro-BNP u pacientů s chronickým onemocněním ledvin také koreluje s koncentrací kreatininu (Vickery et al., 2005), a může tedy odrážet vyšší stupeň renální insuficience. Zvýšená sérová koncentrace troponinu T také souvisí se současnou přítomností hypertrofie levé komory a její dysfunkce s nekrózou myokardu. Oba tyto faktory jsou prediktory celkové a kardiovaskulární mortality kromě chronického onemocnění ledvin i v jiných populacích, NT-pro-BNP v běžné populaci i u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním či srdečním selháním, troponin T u starších lidí v běžné populaci.

Je zřejmé, že u pacientů s chronickým onemocněním ledvin nelze použít klasické modely predikce mortality, které fungují u běžné populace s normální renální funkcí. Modely vytvořené na základě různých kohort a dlouhodobého sledování obvykle maximálně několika stovek pacientů z několika klinických studií vytvořily několik modelů a predikčních rovnic, které se sice v základních rysech podobají, jednotlivé prediktivní faktory jsou ale (s výjimkou kreatininu a proteinurie) odlišné a také váha jednotlivých faktorů není stejná. Spolehlivější a v praxi využitelné modely a predikční rovnice by měly být odvozeny z podstatně větších (mnohatisícových) kohort s předem definovanými potenciálními predikčními faktory (včetně diagnózy základního renálního onemocnění) a dostatečně dlouhou dobou sledování. Takto odvozené predikční rovnice by pak měly být validovány na dobře definovaných rozsáhlých a kvalitně sledovaných souborech pacientů s CKD 3–5 u různých rasových a etnických skupin.

Literatura

- Bash LD, Astor BC, Coresh J. Risk of incident ESRD: a comprehensive look at cardiovascular risk factors and 17 years of follow-up in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Kidney Dis* 2010;55:31–41.
- Johnson ES, Thorp ML, Platt RW, et al. Predicting the risk of dialysis and transplant among patients with CKD: a retrospective cohort study. *Am J Kidney Dis* 2008; 52: 653–660.
- Keane WF, Zhang Z, Lyle PA, et al.; for the RENAAL Study Investigators. Risk scores for predicting outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy: the RENAAL study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:761–767.
- Kent DM, Jafar TH, Hayward RA, et al.; for the AIPRD Study Group. Progression risk, urinary protein excretion and treatment effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in nondiabetic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1959–1965.
- Levin A, Djurdjev O, Beaulieu M, et al. Variability and risk factors for kidney disease progression and death following attainment of stage 4 CKD in a referred cohort. *Am J Kidney Dis* 2008;52:661–671.
- Vickery S, Price CP, John RI, et al. B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in patients with CKD: relationship to renal function and left ventricular hypertrophy. *Am J Kidney Dis* 2005;46:610–620.
- Wakai K, Kawamura T, Endoh M, et al. A scoring system to predict renal outcome in IgA nephropathy: from a nationwide prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:2800–2808.

Vliv erythropoetinu na metabolismus železa

Srai SK, Chung B, Marks J, et al. Erythropoietin regulates intestinal iron absorption in a rat model of chronic renal failure. *Kidney Int* 2010;78:660–667.

Železo (Fe) je prvek, který hraje velmi důležitou roli v řadě metabolických pochodů v organismu člověka. Proto mají poruchy jeho homeostázy, které jsou velmi časté, zásadní vliv na morbiditu nemocných. Předpokládá se, že celosvětově trpí anémií z nedostatku železa asi jedna třetina populace. U řady z nich se pak na prohlubování anémie podílejí i další faktory, jako jsou chronická onemocnění či renální nedostatečnost. Na modelech hlodavců bylo ukázáno, že jejich tělo reaguje na dysbalanci v metabolismu železa různou úrovní absorpce Fe v enterocytech duodena. Anémie v organismu spouští hypoxii, která vede ke zvýšené produkci erythropoetinu (EPO). Tato reakce je ale výrazně utlumena v případě současně přítomné těžké renální nedostatečnosti. Tento problém lze vyřešit paralelním podáváním železa a EPO. Již delší dobu se předpokládá, že podávání EPO vede nejen k jeho substituci, ale že může ovlivňovat i homeostázu železa. Předpokládá se, že EPO může snižovat expresi hepcidinu, anebo může přímo stimulovat enterocyty ke zvýšené absorpci železa ve střevě. Hepcidin je hlavní regulátor tělesných zásob železa, který působí na řadu buněk (zejména na střevní makrofágy a enterocyty). V nich negativní zpětnou vazbou ovlivňuje uvolňování železa z jejich zásob do cirkulace (jde tedy o negativní regulaci; čím vyšší koncentrace hepcidinu, tím nižší uvolňování Fe do oběhu). Je známo, že u nemocných s CKD se koncentrace hepcidinu zvyšují, což může významnou měrou přispívat k nedostatečné utilizaci buněčných zásob železa. Cílem komentované práce bylo posoudit, zda exogenně podaný EPO snižuje hodnoty hepcidinu a zda současně také zvyšuje resorpci železa ze střeva.

Model CKD byl navozen u potkanů kmene Sprague-Dawley 5/6 nefrektomií (skupina N); kontrolní skupina podstoupila operaci bez nefrektomie (sham operation, skupina S). Čtyři týdny před experimentem byla zvířata krmena stravou s nízkým obsahem železa. Následně byla rozdělena do tří skupin: jedné skupině byl dvakrát týdně i.p. aplikován humánní EPO (E) v dávce 100 U/kg, celkem po dobu pěti týdnů; druhé byl aplikován terpentýn (T) s.c. (0,1 ml/20 g váhy) a třetí skupině obojí (E + T). Absorpce železa byla měřena pomocí radioizotopu ⁵⁹Fe, který byl v definovaném množství instilován přímo do duodena zvířat a vzorky krve byly odebírány z femorální žíly. Vliv EPO na absorpci železa byl zkoumán také na buněčné kultuře lidských enterocytů (Caco-2 cells). I zde byly buňky po inkubaci s EPO vystaveny následnému působení roztoku s obsahem ⁵⁹FeCl a poté měřena aktivita izotopu. Koncentrace hepcidinu byla nepřímou měrou stanovením jeho mRNA v jaterní tkáni, mukóze duodena a Caco-2 buněčné kultuře.

Skupina potkanů s nefrektomií (N) měla signifikantně vyšší sérové koncentrace kreatininu a urey ($p < 0,05$, resp. $p < 0,01$) oproti skupině S a zároveň signifikantně nižší hodnoty hematokritu (Hct) a hemoglobinu (Hb). Koncentrace železa v séru se mezi skupinou S a N nelišily a k jejich ovlivnění nedošlo ani po přidání EPO. Přidání EPO zvýšilo významně hematokrit u obou skupin (S i N). U obou skupin se hodnoty hematokritu zvýšily i po přidání terpentýnu a ještě výrazněji po následné aplikaci EPO.

Dle očekávání se ukázalo, že potkani ze skupiny N měli významně vyšší hodnoty hepcidinu než potkani ve skupině S ($p < 0,002$). Ačkoli aplikace EPO vedla k výraznému snížení hepcidinu u skupiny N na úroveň skupiny S, nebylo toto snížení statisticky významné. Po podávání EPO potkanům ve skupině S k dalšímu

snížení hepcidinu nedošlo. Přidání terpentýnu významně zvýšilo koncentraci hepcidinu u obou skupin a následná léčba EPO snížila hodnoty hepcidinu jen u skupiny N, nikoli u skupiny S.

Pokud šlo o transport železa přes epitel duodena a jeho objevení se v plazmě, ukázalo se, že u potkanů skupiny N byl tento transport v porovnání se skupinou S významně snížen ($p < 0,03$). Po přidání EPO se absorpce železa ze střeva výrazně zvýšila ve skupině N (na úroveň skupiny S), zatímco ve skupině S zůstala stejná. Naopak výrazné snížení absorpce železa u obou skupin se vyskytlo po přidání terpentýnu (jako faktoru zvyšujícího zánět). Zajímavé je, že přidání EPO skupině N léčené terpentýnem vedlo ke snížení hepcidinu a zvýšení hematokritu (viz výše), ale neovlivnilo nikterak absorpci železa, která zůstala nízká. Pokud jde o koncentraci mRNA ferroportinu a DMT1 (apical divalent metal transporter 1), byly významně sníženy u skupiny N, která byla současně předléčena terpentýnem.

K ozřejmení přímého účinku EPO na transport železa ve střevě byla použita Caco-2 buněčná kultura, která byla vystavena po dobu 24 hodin účinku nízké dávky EPO (1 U/ml). K objasnění exprese genů pro jednotlivé transportní proteiny byly měřeny mRNA DMT1 a duodenálního cytochromu b (Dcytb), které zajišťují transport železa na apikální membráně enterocytů, a ferroportinu a hephaestinu, které zajišťují jeho transport na bazolaterální straně enterocytů. Ukázalo se, že EPO významně zvyšuje mRNA u DMT1, ferroportinu a hephaestinu, zatímco exprese mRNA Dcytb není ovlivněna. V souladu s tímto nálezem se potvrdilo, že zvýšení exprese genů pro transportní proteiny pro železo je po přidání EPO spojeno s urychlením a zvýšením transportu ^{59}Fe přes tuto vrstvu buněk, a to ve směru z apikálního na bazolaterální konec (tento transport je 500–1 000krát silnější než ve směru opačném). Účinek EPO zřejmě probíhá prostřednictvím jeho vazby na JAK2 tyrosinkinázu v enterocytech.

Závěrem autoři uzavírají, že EPO ovlivňuje využití železa nejen snížením aktivity a exprese mRNA pro hepcidin (což umožňuje uvolňování Fe z makrofágů a enterocytů), ale vede i ke zvýšení aktivity dalších transportérů pro železo lokalizovaných přímo v enterocytech (DMT1, ferroportin a hephaestin) prostřednictvím své vazby na JAK2.

■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Monitorace zásob železa v organismu jedinců s těžšími formami CKD je problematická, jelikož sérová koncentrace železa nevypovídá o jeho aktuálních zásobách a už vůbec ne o jeho využitelnosti pro erytropoézu. O zásobách železa přesněji vypovídají koncentrace ferritinu, ale jako protein akutní fáze je ferritin významnou měrou ovlivněn často přítomným zánětem, který jeho hodnoty arteficiálně zvyšuje.

Jak bylo zmíněno již výše a jak ukazuje řada publikovaných sdělení, je klíčovým proteinem ovlivňujícím využití železa v organismu hepcidin. Hepcidin, který je u nemocných s CKD významně zvýšen, působí jako hlavní regulátor metabolismu železa. Omezuje uvolňování železa ze zásobních zdrojů (enterocyty, makrofágy retikuloendoteliálního systému). Aplikace EPO snižuje expresi genu pro hepcidin a tím jeho supresi, výsledkem čehož je zlepšení využití železa. Zajímavé ale je, že pokud v těle neprobíhá účinná erytropoéza, vliv aplikace EPO na supresi hepcidinu chybí. To tedy automaticky předpokládá existenci dalších faktorů, které tento proces ovlivňují (Vokurka, 2006; Pak, 2006). Komentovaná práce všechny tyto předpoklady potvrzuje. Podání EPO jak potkanům s 5/6 nefrektomií, tak kontrolní operované skupině vedlo k výraznému vzestupu hodnot hemoglobinu a hematokritu, aniž to bylo doprovázeno vzestupem sérové koncentrace železa. Doku-

mentované snížení koncentrace hepcidinu totiž vedlo ke zlepšení transportu železa v duodenálních enterocytech, a tím se zvýšila jeho biologická dostupnost. Hlavní důvod zvýšené koncentrace hepcidinu u nemocných s CKD je spojen se zvýšeným prozánětlivým stavem těchto nemocných, spíše než s poruchou jeho vylučování. Hepcidin se proto řadí mezi proteiny akutní fáze a na zvýšení jeho exprese se může podílet řada prozánětlivých cytokinů, např. TNF α či IL-6 (Nicolas, 2002; Nemeth, 2003). V komentované studii byl prozánětlivý stav navozen podkožní aplikací terpentýnu, která jak známo navozuje v organismu zánětlivé prostředí. Po jeho aplikaci se významným způsobem zvýšila exprese hepcidinu a snížil transport železa v duodenálních enterocytech. Překvapivé ale bylo, že aplikace EPO sice významně snížila koncentraci hepcidinu, ale u skupiny nefrektomovaných potkanů s aplikací terpentýnu to nevedlo ke zlepšení transportu železa v duodenálních enterocytech. To by tedy podporovalo hypotézu (již výše uvedenou), že se zde uplatňují ještě další vlivy a faktory mimo hepcidin, a to zejména přímé působení prozánětlivých cytokinů na ferroportin a další transportní proteiny.

Diskuse týkající se přímého působení EPO na resorpci železa ve střevě vycházely z hypotézy, že přímo na povrchu enterocytů se nacházejí receptory pro EPO. Jejich existence se předpokládá na obou stranách buňky, tedy jak bazolaterální, tak apikální. V komentované práci se působení EPO prokázalo pouze u receptoru lokalizovaného na bazolaterální straně buňky. EPO receptor je funkčně spjat s aktivací JAK2 (tyrosine-kinase Janus kinase 2), která vede k aktivaci celé řady buněčných pochodů. V této práci se přímý efekt EPO na transepiteliální transport železa přes receptor JAK2 prokázal nepřímě, a to přidáním inhibitoru JAK2 k buněčným kulturám, což významnou měrou snížilo expresi transportních proteinů ferroportinu a DMT1.

Závěrem lze tedy konstatovat, že proces využití železa a jeho vstřebávání ve střevě u nemocných s CKD (a potažmo chronickým zánětlivým stavem) je velmi komplexní a složitý a že je ovlivněn celou řadou transportních proteinů, jejichž existence se odhalila teprve v nedávné době. To do značné míry vysvětluje i skutečnost, že železo se po perorálním podávání u těchto nemocných velmi omezeně vstřebává a k dosažení uspokojivých zásob je nutná jeho parenterální aplikace. Jeho využití pak zlepšuje časné podávání EPO a snížení zánětu v organismu.

Literatura

- Nemeth E, Valore EV, Territo M, et al. Hepcidin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute phase protein. *Blood* 2003;101:2461–2463.
- Nicolas G, Chauvet C, Viatte L, et al. The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation. *J Clin Invest* 2002;110:1037–1044.
- Pak M, Lopez MA, Gabayan V, et al. Suppression of hepcidin during anemia requires erythropoietic activity. *Blood* 2006;108:3730–3735.
- Vokurka M, Krijt J, Sulc K, et al. Hepcidin mRNA levels in mouse liver respond to inhibition of erythropoiesis. *Physiol Res* 2006;55:667–674.

Paricalcitol snižuje proteinurii přímým působením na podocyty

De Zeeuw Agarwal R, Amdahl M, et al. Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010 doi: 10.1016/S0140-6736(10)61032-X.

He W, Kang YS, Dai C, et al. Blockade of Wnt/ β -catenin signaling by paricalcitol ameliorates proteinuria and kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2011, doi:10.1681/ASN.2009121236.

Hlavním prediktorem progresu a rizika vývoje terminálního selhání ledvin je u pacientů s chronickým onemocněním ledvin proteinurie (de Zeeuw, 2008). Hlavním patogenetickým

mechanismem vedoucím k proteinurii je poškození podocytů. Donedávna bylo možno dosáhnout snížení proteinurie a zpomalení progresu chronické renální insuficience (jen ale asi o 20–30 %) pouze optimální kontrolou krevního tlaku a inhibicí systému renin-angiotensin-aldosteron (např. u diabetiků 2. typu – Brenner et al., 2001; Lewis et al., 2001). U většiny pacientů s chronickou renální insuficiencí se ale přes léčbu inhibitory ACE či blokátory receptorů AT₁ pro angiotensin II (sartany) vyvine terminální selhání ledvin, pokud dříve vzhledem ke zvýšenému kardiovaskulárnímu riziku nezemřou.

Komentovaná propektivní randomizovaná dvojité slepá, placebem kontrolovaná studie VITAL (de Zeeuw et al., 2010) sledovala vliv selektivního agonisty receptoru pro vitamin D paricalcitolu na proteinurii u pacientů s diabetem 2. typu.

Do studie bylo zařazeno celkem 281 pacientů s diabetem 2. typu a nefropatií, která byla definována přítomností albuminurie vyjádřené jako poměr albumin/kreatinin v prvním ranním vzorku moči v rozmezí 11–339 mg/mmol a kalkulovanou glomerulární filtrací v rozmezí 15–90 ml/min/1,73 m². Pacienti museli být starší než 20 let a museli být léčeni stabilní dávkou inhibitoru ACE nebo sartanu alespoň tři měsíce před vstupem do studie. Sérová koncentrace PTH musela být v okamžiku randomizace 35–500 pg/ml a koncentrace kalcia musela být nižší než 2,45 mmol/l.

Při randomizaci byli pacienti stratifikováni dle vstupní kalkulované glomerulární filtrace (nižší a vyšší než 40 ml/min/1,73 m²) a dle vstupní albuminurie (nižší a vyšší než 113 mg/mmol). V rámci každé podskupiny byli pacienti randomizováni k léčbě 1 µg nebo 2 µg paricalcitolu nebo užívání placeba jednou denně. Pacienti byli dále sledováni 24 týdnů. Pokud krevní tlak při opakovaných kontrolách překročil 130/80 mm Hg, byla akcentována antihypertenzní medikace, dávky inhibitorů ACE a sartanů ale nebylo možno v průběhu studie měnit.

Primárním sledovaným parametrem byla procentuální změna geometrického průměru poměru albumin/kreatinin mezi vstupním a posledním měřením na konci týdenní doby sledování (po 24 týdnech). Průměrný věk pacientů byl 64 let, cca 70 % z nich bylo mužů, většina z nich (cca 70 %) byla bělošského původu, průměrná doba trvání diabetu byla 17 let, průměrný krevní tlak před vstupem do studie byl 142/73 mm Hg. Hypertenze byla přítomna u všech pacientů, cca 80 % pacientů mělo hyperlipidémii, 30 % ischemickou chorobu srdeční, 20 % ischemickou chorobu dolních končetin a cca 17 % chronické srdeční selhání. Střední poměr albumin/kreatinin byl 73 mg/mmol, což zhruba odpovídalo albuminurii 700 mg/24 h (28 % pacientů mělo mikroalbuminurii a 72 % pacientů mělo makroalbuminurii). Střední kalkulovaná glomerulární filtrace byla 37 ml/min/1,73 m². Střední sérová koncentrace parathormonu byla 70 pg/ml. Téměř polovina pacientů užívala sartan, asi čtvrtina inhibitor ACE a další čtvrtina kombinaci obou látek.

Změna geometrického průměru poměru albumin/kreatinin byla o 15 % větší u pacientů léčených paricalcitem (oběma dávkami) než u pacientů na placebo, rozdíl byl větší u pacientů léčených 2 µg paricalcitolu (o 18 %) než u pacientů léčených jen 1 µg paricalcitolu (o 11 %). Při hodnocení změny geometrického průměru 24hodinové albuminurie nebyl rozdíl mezi placebem a dávkou 1 µg paricalcitolu statisticky významný, ale u pacientů léčených 2 µg paricalcitolu byl rozdíl proti placebo (28 %) vysoce statisticky významný. Pokles albuminurie u pacientů léčených 2 µg paricalcitolu ve srovnání s placebem (o 18 %) byl statisticky významný již po čtyřech týdnech léčby a zůstal významný v celém šestiměsíčním průběhu sledování. Pokles albuminurie byl u pacientů léčených 2 µg paricalcitolu provázen také mírným,

ale statisticky významným poklesem kalkulované glomerulární filtrace a systolického krevního tlaku. Pokles systolického krevního tlaku se ale na celkovém antiproteinurickém účinku paricalcitolu podílel maximálně 16 %. Albuminurie, kalkulovaná glomerulární filtrace a systolický krevní tlak se vrátily ke vstupním hodnotám 30 až 60 dní po vysazení paricalcitolu. U pacientů léčených 2 µg paricalcitolu také významně poklesla sérová koncentrace PTH (z 90 na 40 pg/ml). Pokles albuminurie negativně koreloval se sérovou koncentrací paricalcitolu. Vliv paricalcitolu na albuminurii byl významně vyšší u pacientů s vyšší močovou exkrecí sodíku (> 178 mmol/24 h), ale neměl žádný vztah k podávané dávce inhibitoru ACE nebo sartanu. Výskyt nežádoucích účinků (včetně hyperkalcémie) se nelišil mezi pacienty, kteří dostávali paricalcitol, a pacienty, kteří dostávali placebo. Ve skupině léčené 2 µg paricalcitolu byla tři úmrtí související pravděpodobně s komorbiditami pacientů, nikoli s léčbou paricalcitem.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Komentovaná prospektivní randomizovaná, placebem kontrolovaná studie tedy potvrdila antiproteinurický účinek paricalcitolu, který byl popsán již dříve, např. v rámci retrospektivního hodnocení bezpečnosti paricalcitolu (Agarwal et al., 2005) a také v menší randomizované kontrolované studii (Fishbane et al., 2009), kterou jsem komentoval v letošním druhém čísle Postgraduální nefrologie.

Hlavní mechanismus antiproteinurického účinku paricalcitolu není zatím zcela jasný, v úvahu připadá inhibice transkripce genu pro renin (Li et al., 2002), antiproliferativní i antifibrotický účinek a také přímý účinek paricalcitolu na podocyty (Kuhlmann et al., 2004), ve kterých zvyšuje expresi reninu a snižuje aktivitu NFκB. Velmi nedávno (He et al., 2011) byl popsán v modelu experimentálního nefrotického syndromu (adriamycinové nefropatie u potkanů) nový potenciálně velmi důležitý mechanismus renoprotektivního působení paricalcitolu. Paricalcitol inhibuje systém Wnt/β-catenin, který hraje důležitou roli v renální embryogenezi a patogenezi glomerulosklerózy a intersticiální fibrózy. Paricalcitem indukovaná inhibice systému Wnt/β-catenin zvyšuje expresi podocytárních genů (nefrinu, podocinu, WT1) a snižuje proteinurii a inhibuje infiltraci renálního intersticia monocyty/makrofágy, potlačuje tvorbu profibrogenních cytokinů TGFβ a CTGF a syntézu fibronektinu a kolagenu typu I a III. Antiproteinurický účinek paricalcitolu by proto měl být testován nejen u pacientů s diabetickou nefropatií, ale i primárními podocytopatiemi (fokálně segmentální glomerulosklerózou a membranózní nefropatií).

Antiproteinurický účinek paricalcitolu závisí na dávce, nastupuje rychle (maximálně během několika týdnů), trvá během celé doby podávání. Mírný pokles glomerulární filtrace (podobný časnému poklesu glomerulární filtrace po podání inhibitorů ACE) a systolického krevního tlaku vysvětluje jen malou část antiproteinurického účinku, který paricalcitol zřejmě vykonává přímým působením na ledviny (zejména na podocyty). Velmi cenné je, že je antiproteinurický účinek paricalcitolu aditivní k účinku inhibitorů ACE či sartanů, na rozdíl od blokady systému renin-angiotensin-aldosteron nezávisí na příjmu sodíku a se se zvyšujícím příjmem soli v dietě (a exkrecí sodíku do moči) se nesnižuje, ale zvyšuje.

Další dlouhodobé randomizované kontrolované studie by měly ukázat, zda má paricalcitol kromě antiproteinurického také renoprotektivní účinek (snižuje riziko zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu a vývoje terminálního selhání ledvin),

a to nejen u pacientů s diabetickou nefropatií, ale i s chronickými nediabetickými nefropatiemi.

Literatura

- Agarwal R, Acharya M, Tian J, et al. Antiproteinuric effect of oral paricalcitol in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005;68:2823–2828.
- Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861–869.
- De Zeeuw D. Targeting proteinuria as a valid surrogate for individualized kidney protective therapy. *Am J Kidney Dis* 2008;51:713–716.
- Fishbane S, Chittineni H, Packman M, et al. Oral paricalcitol in the treatment of patients with CKD and proteinuria: a randomized trial. *Am J Kidney Dis* 2009;54:647–662.
- He W, Kang YS, Dai C, et al. Blockade of Wnt/ β -catenin signaling by paricalcitol ameliorates proteinuria and kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: doi: 10.1681/ASN.2009121236.
- Kuhlmann A, Haas CS, Gross ML, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 decreases podocyte loss and podocyte hypertrophy in the subtotaly nephrectomized rat. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004;286:F526–F533.
- Lambers Heerspink HJ, Agarwal R, Coyne DW, et al. The selective vitamin D receptor activator for albuminuria lowering (VITAL) study: study design and baseline characteristics. *Am J Nephrol* 2009;30:280–286.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851–860.
- Li YC, Kong J, Wei M, et al. 1,25 dihydroxyvitamin D3 is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2002;110:229–238.

Náhlá srdeční zástava – lze úpravou hemodialyzační preskripce snížit její riziko?

Pun PH, Leirich RW, Honeycutt EF, Herzog CA, Middleton JP. Modifiable risk factors associated with sudden cardiac arrest within hemodialysis clinics. *Kidney Int* 2010 Sep 1., v tisku.

Náhlá srdeční zástava (NSZ) je nejčastější příčinou smrti u pacientů s chronickým selháním ledvin vyžadujícím hemodialyzační léčbu. K NSZ dochází u dialyzovaných pacientů 30krát častěji než u obecné populace (Herzog, 2007). Kvalifikované odhady hovoří o 4–7 případech NSZ na 100 000 dialyzačních procedur (Karnik et al., 2001). Dlouhodobá prognóza pacientů přeživších NSZ je mimořádně špatná. Je proto pochopitelné, že se hledají klíčové modifikovatelné rizikové faktory, jejichž ovlivnění by snížilo výskyt NSZ u dialyzovaných pacientů. Je známo, že samotné snížení glomerulární filtrace riziko NSZ zvyšuje. Podobně jsou jako rizikové vnímány tradiční faktory, zahrnující pokročilý věk, ischemickou chorobu srdeční, diabetes mellitus, srdeční selhání. Chybí však jednoznačné důkazy o tom, že by tyto faktory predikovaly výskyt NSZ během dialyzačního léčení. To samo o sobě může představovat riziko vzniku NZS, především mechanismem nefyziologicky rychlých změn volémie a elektrolytů v průběhu intermitentních hemodialýz. Epidemiologické údaje naznačují, že u významné části nemocných dochází k NSZ právě během pobytu v dialyzačním středisku (11–18 % případů) (Pun et al., 2007). Autoři předkládané studie se zaměřili na posouzení modifikovatelných, na proceduru vázaných specifických faktorů spojených s výskytem NSZ.

Během tříletého období bylo analyzováno 502 chronicky dialyzovaných pacientů, u nichž došlo při pobytu na dialyzačním středisku k NSZ. Kontrolní kohortou bylo 1 632 pacientů, kteří byly zcela srovnatelné věkem i délkou chronické dialyzační léčby. Hodnoceny byly klinická demografická data, komorbidity, chronická medikace a charakteristiky dialyzační léčby. Ty zahrnovaly složení dialyzačního roztoku (koncentrace draslíku a vápníku), objem ultrafiltrace a dialyzační medikaci. Autoři zaznamenali 4,5 příhod NSZ na 100 000 dialyzačních procedur. Pacienti s NSZ měli vyšší zátěž kardiovaskulárních komorbidit ve formě chronické ICHS

(36 % vs. 30 %) a městnavého srdečního selhání (40 % vs. 32 %). Nebyly shledány žádné rozdíly v ostatních tradičních rizikových faktorech, jako je diabetes, srdeční arytmie, hypertenze nebo dyslipidémie. Pacienti s NSZ byli častěji léčeni beta-blokátory (58 % vs. 49 %), inhibitory ACE nebo receptory AT_1 pro angiotensin II (ARB) (57 % vs. 44 %), statiny (36 % vs. 29 %) a antiarytmiky (25 % vs. 14 %). Vyšší frekvence uvedené medikace odpovídá vyšší prevalenci srdečních onemocnění této skupiny nemocných. Analyzované laboratorní ukazatele byly získány u obou skupin z období 7–22 dní před událostí. Skupina s NSZ měla nižší sérové koncentrace kreatininu (618 vs. 698 μ mol/l; $p < 0,0001$), albuminu (36 vs. 37 g/l; $p = 0,005$) a hemoglobinu (116 vs. 118 g/l; $p = 0,002$). Bez rozdílu byly sérové koncentrace vápníku, fosforu a iPTH. Podobně nebyly zjištěny rozdíly v dávce dialýzy či četnosti používání dialyzačních permanentních katétrů.

Klíčovými výsledky studie jsou rozdíly ve složení dialyzačních roztoků. Použití dialyzačního roztoku s nízkou koncentrací draslíku (< 2 mmol/l) během poslední registrované dialýzy bylo téměř dvojnásobně častější u pacientů s NSZ ve srovnání s kontrolní kohortou (17,7 % vs. 9,3 %). Pacienti s NSZ byli rovněž vystaveni významně větší expozici roztokům s nízkou koncentrací vápníku ($< 1,25$ mmol/l; 11,8 % vs. 6,2 %; $p < 0,0001$). Mnohorozměrný logistický regresní model odhalil významnou asociaci mezi nízkou koncentrací draslíku v roztoku a NSZ. Pacienti dialyzovaní proti roztoku s koncentrací draslíku < 2 mmol/l měli dvojnásobně vyšší riziko NSZ (odds ratio 2,06; interval spolehlivosti [IS] 1,48–2,86). Rovněž nízké koncentrace vápníku ($< 1,25$ mmol/l) byly spojeny s rizikem NSZ (odds ratio 1,88; IS 1,28–2,76). Tradiční kardiovaskulární rizika uvedená výše nebyla spojena s rizikem NSZ. Naopak vyšší riziko bylo zjištěno u nemocných užívajících antiarytmika (odds ratio 1,68), inhibitory ACE/ARB (odds ratio 1,33) a aktivovaný vitamin D (odds ratio 1,39). Mezi dalšími faktory spojenými s rizikem NSZ byly nižší sérové koncentrace kreatinu a vyšší objem ultrafiltrace. Autoři studii uzavírají, že existuje několik faktorů, jejichž modifikace může snížit riziko NSZ.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.,
Doc. MUDr. Jaromír Eiselt, Ph.D.

Hlavní a klinicky významná zjištění této studie lze shrnout v několika bodech:

- Riziko NSZ u dialyzovaných pacientů je do značné míry vázáno na samotnou dialyzační proceduru.
- Složení dialyzačního roztoku, především nízké koncentrace draslíku (< 2 mmol/l) a vápníku ($< 1,25$ mmol/l), má významný vztah k riziku NSZ. Tento vztah přetrvává i po adjustaci na preexistující kardiovaskulární komorbidity a predialyzační sérové koncentrace elektrolytů (riziko platí i pro pacienty s predialyzačními hodnotami $K > 5,0$ mmol/l).
- Tradiční kardiovaskulární rizikové faktory náhlé smrti nevykazují u populace chronicky dialyzovaných pacientů jednoznačný vztah k peridialyzační NSZ.
- Ultrafiltrace velkých objemů během dialýzy představuje významný rizikový faktor NSZ.
- Existuje vztah mezi řadou podávaných léčiv a rizikem NSZ.

V obecné rovině není vztah dyskalcémie k NSZ zcela překvapivým. Kalium je důležitým určovatelem klidového membránového potenciálu, nervosvalové excitability a funkce srdečního pacemakeru. V komentované studii autoři zřetelně dokumentovali, že dyskalcémie (tj. hypo- i hyperkalémie) je provázána rizikem NSZ

(riziko NSZ ve vztahu ke kalémii má tvar písmene V). Sérová koncentrace kalia $> 5,1$ mmol/l mohou vést lékaře k předepisování výrazně hypokalemizujících roztoků. Podstatným zjištěním studie je však skutečnost, že ani této „hyperkalemické“ skupině nemocných nepřináší prospěch. Naopak, riziko NSZ při používání roztoků s obsahem kalia < 2 mmol/l přetrvává i po adjustaci na predialyzační kalémii. Toto riziko je doloženo zjištěním, že používání dialyzačních roztoků s koncentrací kalia < 2 mmol/l je i u nemocných s kalémií v rozmezí 5–6 mmol/l spojeno s rizikem NSZ (OR 1,9). Je zřejmé, že agresivní eliminace draslíku u nemocných, kteří mají normální nebo hraničně vyšší kalémii, je z pohledu NSZ postupem rizikovým a že ani u pacientů s „vyšší-normální“ kalémií není důvod k používání výrazně hypokalemizujících dialyzačních roztoků. Studie rovněž připomíná důležitost pravidelného vyhodnocování kalémie u dialyzovaných nemocných, u některých nejen před vlastní procedurou. Uspořádání studie nicméně neumožňuje odpovědět na otázku, zda je riziko NSZ ve vztahu ke kalémii výsledkem navozené hypokalémie, nebo rychlé změny sérové koncentrace draslíku způsobené velkým gradientem mezi sérem a dialyzačním roztokem. Dopad příliš agresivního snížení kalémie v průběhu procedury je nutno zasadit do kontextu i dalších výsledků komentované studie. Populace pacientů s NSZ byla zatížena větším výskytem kardiovaskulárních komorbidit, nižší hodnoty kreatininu mohou být nepřímým ukazatelem malnutrice a zánětu (otázkou je, jaká je klinická relevance statistického rozdílu mezi hodnotami kreatininu 618 vs. 698 $\mu\text{mol/l}$). Je tudíž možné, že tyto kofaktory, přestože nebyly sledovány prediktivní pro NSZ v mnohorozměrném regresním modelu, potencují rizika plynoucí z rychlých změn kalémie. Pozorovaný vztah NSZ k roztokům s nízkými koncentracemi vápníku ($< 1,25$ mmol/l) a k vyšší frekvenci užívání antiarytmik nabízí i další možné souvislosti: společně s rychlou redukcí kalémie mohou představovat vysoce rizikovou kompozici faktorů, jejichž společným jmenovatelem je prodloužení intervalu QT, který je důležitým spouštěcím faktorem komorových arytmií a náhlé smrti. Ze studie bohužel nevypývá, která antiarytmika nemocní užívali, a zda mezi ně autoři zařadili i digoxin, jehož kardiotoxicita v kombinaci s rychlým poklesem kalémie je dobře známa. Vyhodnocení těchto souvislostí by přispělo k bližšímu pochopení mechanismů NSZ v peridialyzačním období.

Dalším zajímavým, i když nikoli zcela novým zjištěním je vztah objemu ultrafiltrace k riziku vzniku NSZ. Ve studii byla míra ultrafiltrace hodnocena jako procento postdialyzační tělesné hmotnosti odstraněné během dialýzy. Pacienti s NSZ měli významně nižší postprocedurální hmotnost (61 vs. 70,6 kg; $p = 0,03$) a větší procentuální ztrátu hmotnosti navozenou ultrafiltrací (3,8 vs. 3,5 %; $p < 0,001$). Mechanismus této asociace může vycházet z častějších epizod intradialyzační hypotenze (data nejsou ve studii uvedena) a případného myokardiálního poškození. Vztah vyšší ultrafiltrace k celkové mortalitě a k výskytu regionálních poruch myokardiální kinetiky byl v literatuře doložen (Movilli et al., 2007; Buton et al., 2009). Výsledky studie tak opět připomínají nutnost pečlivého pravidelného vyhodnocení ultrafiltračních cílů a pravidelné edukace pacientů směřující k zabránění nadměrných interdialyzačních hmotnostních přírůstků. Otevřenou zůstává otázka, do jaké míry se na celkových výsledcích studie podílí současná praxe amerických středisek (relativně krátké a intenzivní procedury) a zda bychom v našich střediscích, kde není používání dialyzačních roztoků s koncentracemi kalia pod 2 mmol/l obvyklé, závěry autorů reprodukovali.

I přesto, že observační charakter studie neumožňuje interpretovat nalezené interakce jinak než asociacemi, nikoli kauzalitou,

přináší výsledky autorů řadu poznatků cenných pro denní praxi dialyzačních středisek. Odhalení několika modifikovatelných faktorů, které mají úzký vztah k riziku náhlé srdeční zástavy dialyzovaných pacientů, může ve svém důsledku znamenat snížení četnosti nejčastější příčiny smrti této populace. Mezi ně patří především ty, které jsou přímo vázány na vlastní dialyzační proceduru – příliš agresivní eliminace draslíku, roztoky s koncentrací vápníku $< 1,25$ mmol/l a nepřiměřený objem ultrafiltrace.

Literatura

- Burton JO, Jefferies HJ, Selby NM, McIntyre CW. Hemodialysis-induced repetitive myocardial injury results in global and segmental reduction in systolic cardiac function. Clin J Am Soc Nephrol 2009;4:1925–1931.
- Herzog CA. Can we prevent sudden cardiac death in dialysis patients? Clin J Am Soc Nephrol 2007;2:410–412.
- Karnik JA, Young BS, Lew NL, et al. Cardiac arrest and sudden death in dialysis units. Kidney Int 2001;60:350–357.
- Movilli E, Gaggia P, Zubani R, et al. Association between high ultrafiltration rates and mortality in uraemic patients on regular haemodialysis. A 5-year prospective observational multicentre study. Nephrol Dial Transplant 2007;22:3547–3552.
- Pun PH, Lechir RW, Smith SR, Middleton JP. Predictors of survival after cardiac arrest in outpatient hemodialysis clinics. Clin J Am Soc Nephrol 2007;2:491–500.

Který pacient by měl být odeslán k založení fistule? Průzkum názorů nefrologů

Xi W, MacNab J, Lok CE, Lee TC, Maya ID, Mokrzycki MH, Moist LM. Who should be referred for a fistula? A survey of nephrologists. Nephrol Dial Transplant 2010;25:2644–2651.

Zmnoha různých přehledů i originálních prací je zřejmé, že v indikaci a odeslání pacienta k založení arterio-venózní fistule (AVF) existují značné rozdíly. Tyto rozdíly jsou nezávislé na geografických regionech, národních zvyklostech či léčebných programech v jednotlivých zemích, ale přitom nejsou vysvětlitelné demograficky ani přítomností komorbidit. Na tomto stavu se může podílet chybní či nedostatek jasných kritérií, podle nichž by nefrologové indikovali, kdo má či nemá být odeslán k založení AVF.

Autoři komentované práce se rozhodli zjistit názory kanadských a amerických nefrologů na indikaci k založení AVF. Provedli průzkum s cílem identifikovat faktory, které rozhodují o načasování založení AVF a o typu požadované AVF. V průzkumu byla shromážděna také data o vědomých limitech a absolutních kontraindikacích k založení AVF. Dotazník byl založen na zodpovězení zadaných otázek aplikovaných na dva kasuistické příklady pacienta s CKD stadia 5, nevhodného k peritoneální dialýze, léčeného kombinací čtyř antihypertenziv, vitaminem D, vazáči fosfátu, s palpovatelným pulsem na obou tepnách předloktí. Navíc pacient A byl dále bez dalších komplikací, zatímco pacient B reprezentoval polymorbidního diabetika s ICHS, ICHDK, již předtím léčeného ESA, statinem a kyselinou acetylsalicylovou.

Průzkumu se zúčastnilo celkem 148 nefrologů, z čehož 62 % vyplnilo formuláře online. Polovina účastníků pracovala v Kanadě, polovina v USA, 68 % z nich pracovalo na fakultním pracovišti, jedna třetina měla praxi v oboru nefrologie kratší než šest let, zatímco 22 % pracovalo v oboru déle než 20 let.

Pokud jde o výsledky průzkumu, bylo zjištěno, že názory nefrologů se lišily zejména ve skupině velmi starých pacientů (> 85 let). V žádné skupině nehrálo významnou roli pohlaví a typ cévního přístupu (CP). Američtí nefrologové by více využívali před odesláním pacienta k AVF dopplerovské mapování cév předloktí, kanadští nefrologové by úměrně stáří pacienta více volili centrální žilní katétr (CŽK) jako trvalý CP (Permcath). Pokud jde o identifikaci významných překážek k založení CP, nejčastěji šlo o odmítnutí vý-

konu pacientem (77 % u AVF a 58 % u CŽK), odkládání rozhodnutí o metodě dialyzační léčby (71 %), dlouhou čekací dobu na výkon na chirurgii (55 %) a vysoký podíl nedostatečně funkčních CP (52 %). Dále bylo zjištěno, že 27 % kanadských a 43 % amerických nefrologů v principu neshledalo žádné kontraindikace, které by mohly představovat důvod k nezaložení trvalého CP. Za absolutní kontraindikace k založení AVF považovali kanadští nefrologové předpokládanou dobu přežití kratší než jeden rok (49 %), EF levé srdeční komory < 15 % (39 %) a odmítnutí výkonu pacientem (34 %), zatímco američtí nefrologové věk vyšší než 90 let (32 %), předpokládanou dobu přežití kratší než jeden rok (26 %) a nepřítomnost pulsu na periférii (22 %).

Pokud jde o jednotlivé vzorové případy pacientů, u nekomplikovaného pacienta s minimem komorbidit (pacient A) ve věku nižším než 65 let by většina nefrologů preferovala jeho okamžité odeslání k založení AVF. U starších pacientů (přímo úměrně věku pacienta) by až u dvou třetin z nich (věk > 85 let) nefrologové provedli před jejich odesláním dopplerovské mapování cév předloktí. Američané by toto vyšetření využívali častěji a obecně u všech starších pacientů (> 65 let). Ve skupině pacientů starších než 85 let by nefrologové ve 23 % (Kanada) vs. v 11 % (USA) zahájili dialyzační léčení na centrální žilní katétr a teprve pak by řešili otázku možného založení AVF. Menší část těchto pacientů by rovnou odeslali k cévnímu chirurgovi k založení AVF pomocí cévní protézy (USA 26 % vs. Kanada 5 %). V případě selhání založení AVF by postup většiny nefrologů byl podobný, nicméně s mnohem vyšším podílem jak dopplerovského mapování cév, tak podílu pacientů odeslaných primárně k založení AVF pomocí cévní protézy či primárně se založením CŽK.

U polymorbidního pacienta (pacient B) byly u kanadských i amerických nefrologů výrazněji vyjádřeny rozdíly AVF/graft vs. CŽK v závislosti na věkové skupině pacienta. Například pacienta ve věku nad 85 let by kanadští nefrologové odeslali k založení AVF v 55 %, v 10 % na cévní protézu a ve 35 % by zavedli CŽK, u amerických nefrologů by v této skupině pacientů byl i podíl AVF významně vyšší – nativní v 56 %, založení cévní protézy ve 33 % a jen u zbytku pacientů (11 %) by primárně založili CŽK. U kanadských nefrologů (zejména těch s delší klinickou praxí) by se zvýšil podíl dopplerovského mapování cév, ale pořád by byl nižší než u jejich amerických kolegů.

Závěr práce vyznívá v tom smyslu, že mezi americkými, resp. kanadskými nefrology jsou významné rozdíly v časování založení AVF a v uplatnění kritérií indikujících pacienty k založení AVF, resp. CŽK jako trvalého cévního přístupu.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN

Problematika včasného založení AVF, ale i strategie volby typu cévního přístupu, představuje stále výzvu v péči o pacienty se selhávající funkcí ledvin. Současná doporučení uvádějí založení nativní AVF jako preferovaného typu CP z důvodů nižší mortality i komplikací ve srovnání s CŽK. Pacient by měl být odeslán k založení AVF, když odhadovaná glomerulární filtrace (eGFR) progresivně poklesá pod 0,25ml/s (NKF-K/DOQI Vascular Access Work Group, 2006). Americká iniciativa Fistula First (Lok, 2007) výrazně přispěla k prosazování této strategie do běžné praxe v USA. Naopak práce z Austrálie, Kanady a Evropy ukázaly na vyšší podíl používání CŽK, pro což není zřejmý důvod (Ethier et al., 2008; Moist et al., 2007). Recentní studie navíc prokázaly poměrně vysoké procento selhání AVF a některé formulovaly i kritéria používání AVF (Pisoni et al., 2002; Stehman-Breen et al., 2000).

Nehledě na výše uvedená doporučení, prokazuje komentovaná práce rozdílnost v názorech amerických vs. kanadských nefrologů na řešení problému založení CP, který byl patrný úměrně věku pacientů, zejména pak v kategorii seniorů starších než 75 let. Zajímavou otázkou je role komorbidit, zejména DM, ICHS a ICHDK, a vliv jejich přítomnosti na založení CP. Např. u pacientů s DM 2. typu bylo prokázáno jako velmi pravděpodobné, že nebudou dialyzováni na AVF (Stehman-Breen et al., 2000). Důvodem může být zejména přítomnost cévního steal-fenoménu (Malik et al., 2008), při jehož řešení může být použita pouze brachiální arterie, a zvýšené riziko AVF kalcifikací, které zvyšují mortalitu (Schlieper et al., 2008). Současně je zřejmé, že u pacientů s primárním uzavřením AVF je druhý pokus o založení AVF v mnohem větší míře prováděn naložením cévní protézy a u menší části pacientů založením CŽK. Přitom existují možnosti zhodnocení rizika uzavření AVF (Lok et al., 2006), které mohou být nápomocné při dalším správném rozhodování.

V České republice máme jen limitované informace o politice zakládání AVF. Z výsledků Registru dialyzovaných pacientů (RDP) vyplývá, že z 3 529 pacientů referovaných v roce 2009 byla AVF jako CP k dialýze používána u 68 % pacientů, s převahou na levé horní končetině (2/3) a s převahou typu radio-cefalické AVF (2/3). Centrální žilní katétr byl užit u 32 % pacientů, z čehož v 78 % byl zaveden cestou pravé, ve 12 % cestou levé v. jugularis int. a u zbývajících 10 % pacientů cestou pravé v. subclavia (Rychlík, Lopot, 2009).

Další zajímavý zdroj informací o zakládání a typech CP u pacientů vstupujících do pravidelného dialyzačního léčení (PDL) podala ve své práci Smržová a spol. ve studii PREPARE podporované Českou nefrologickou společností (Smržová et al., 2010). Ze 303 pacientů patřících do skupiny včas odeslaných do péče nefrologa (tj. > 6 měs. v péči nefrologa před zahájením PDL) jich při vstupu do PDL mělo funkční AVF 64,4 % (resp. u 65,2 % nediabetiků a 63,8 % diabetiků), u dalších 7,3 % se založení AVF nezdařilo nebo fistule nebyla dostatečně funkční. Primární založení AVF bylo hodnoceno jako nemožné u 7,8 % pacientů (resp. u 4,5 % nediabetiků a 9,5 % diabetiků) a u těchto nemocných byl jako primární CP zvolen permanentní CŽK. Je pozoruhodné, že u 20,5 % pacientů dlouhodobě sledovaných nefrologem nebyl v době zahájení PDL učiněn žádný pokus o založení AVF, ačkoli u nich nebyla kontraindikována. Důvody nebyly popsány, zřejmě se převážně jednalo o akutně zhoršené chronicky sledované pacienty z různých příčin, nejspíše kardiovaskulárních („acute on chronic failure“). Žádoucí by samozřejmě bylo, aby se toto číslo blížilo nule.

Pro české nefrology je v komentované práci jistě zajímavý i údaj o předpokládaném masivním použití (zejména v kategorii těch nejstarších pacientů) dopplerovského mapování cév předloktí před odesláním pacienta k založení AVF. Tento způsob vyšetření pacienta není v ČR stále příliš rozšířen, ačkoli přináší významnou informaci stran předpokládané úspěšnosti dostatečně funkčního AVF. Alternativní rtg snímkování předloktí sice odhalí pokročilou mediokalcinózu cév, ale jinak nemůže poskytnout srovnatelnou informaci.

Závěrem lze konstatovat, že problematika včasného zakládání AVF je stále aktuální a je žádoucí vytvoření detailnějších doporučených algoritmů při založení AVF. Problematika CP je však nepochybně typicky mezioborová a je výhodné i nutné sdružování zainteresovaných odborníků do „vaskulárních týmů“ (nefrolog, cévní chirurg, intervenční radiolog, specializovaný ultrasonografista a nejspíše i kardiolog), které by umožnily prohloubení vzá-

jemné spolupráce, zlepšení úrovně péče o nemocné a zkvalitnění edukace lékařů na tomto poli. Je potěšující, že ČR se založením České společnosti pro cévní přístup na jaře letošního roku v tomto smyslu opět posunula mezi země s rozvinutou nefrologickou péčí (bliže viz www.cevni-pristup.cz).

Literatura

- Ethier J, Mendelssohn DC, Elder SJ, et al. Vascular access use and outcomes: an international perspective from the dialysis outcomes and practice patterns study. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:3219–3226.
- Lok CE. Fistula first initiative: advantages and pitfalls. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:1043–1053.
- Lok CE, Allon M, Moist L, et al. Risk equation determining unsuccessful cannulation events and failure to maturation in arteriovenous fistulas (REDUCE FTM I). *J Am Soc Nephrol* 2006;17:3204–3212.
- Malik J, Tuka V, Kasalova Z, et al. Understanding the dialysis access steal syndrome. A review of the etiologies, diagnosis, prevention and treatment strategies. *J Vasc Access* 2008;9:155–166.
- Moist LM, Chang SH, Polkinghorne KR, et al. Trends in hemodialysis vascular access from the Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry (ANZDATA) 2000 to 2005. *Am J Kidney Dis* 2007;50:612–621.
- NKF-K/DOQI Vascular Access Work Group. Clinical practice guidelines for vascular access. *Am J Kidney Dis* 2006;48:S243–S247.
- Pisoni RL, Young EW, Dykstra DM, et al. Vascular access use in Europe and the United States: results from the DOPPS. *Kidney Int* 2002;61:305–316.
- Rychlík I, Lopot F. Statistická ročenka dialyzační léčby v České republice v roce 2009. Viz http://www.nefrol.cz/resources/upload/data/229_Rocenka2009.pdf
- Schlieper G, Kruger T, Djuric Z, et al. Vascular access calcification predicts mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2008;74:1582–1587.
- Smržová J, Dvořák M, Urbánek T, et al. Pre-dialysis care and nephrology referral: a Czech nationwide study. Abstract book 47th Congress ERA-EDTA, 25.–28. 6. 2010, Mnichov.
- Stehman-Breen CO, Sherrard DJ, Gillen D, et al. Determinants of type and timing of initial permanent hemodialysis vascular access. *Kidney Int* 2000;57:639–645.

Tělesné cvičení účastníků studie DOPPS: interpretace výsledků

Tentori F, Elder SJ, Thumma J, et al. Physical exercise among participants in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): correlates and associated outcomes. Nephrol Dial Transpl 2010;25:3050–3062.

Je dobře známo, že životní styl spojený s pravidelnou fyzickou aktivitou může ovlivnit morbiditu a mortalitu v populaci. Současná doporučení zdravého životního stylu podporují pravidelnou fyzickou aktivitu více dní v týdnu.

Nemocní s chronickým onemocněním ledvin, především ti v dialyzačním programu, mají vyšší mortalitu a toto mortalitní riziko bývá též spojováno s fyzickou inaktivitou. Pozitivní vliv tělesného cvičení je prokazován též pro odpovídající skupinu nemocných s onemocněním ledvin. Nejde pouze o redukci kardiovaskulárního rizika, ale pravidelné cvičení zvyšuje také celkovou kvalitu života (Health Related Quality of Life – HRQoL). Několik pilotních studií zaměřených na pravidelné tělesné cvičení hemodialyzovaných nemocných prokazovalo, že zvýšená fyzická aktivita zlepšuje fyziologické funkce a pravděpodobně i klinickou prognózu. Pravidelný aerobní trénink vede k vyšší spotřebě kyslíku ve tkáních. Rezistentní (posilovací) trénink je spojen se zvýšením svalové hmoty, síly a fyzické funkce, ale také se snížením výskytu deprese a zvýšením HRQoL. Studie navíc ukázaly též snížení dávky antihypertenzní medikace, zlepšení renální anémie a lipidového profilu. Přes tento pozitivní výsledek hemodialyzovaní nemocní stále zůstávají většinou neaktivní a více než 50 % jich cvičí méně než jedenkrát v týdnu.

Současná studie se zaměřuje na popis a interpretaci fyzické aktivity u velké skupiny nemocných studie DOPPS. Data byla získána v průřezové analýze 20 920 pacientů ze 12 zemí v letech 1996 a 2004. Pravidelné cvičení bylo definováno jako fyzická aktivita častější než jednou týdně. Pro statistické zpracování byl použit kombinovaný lineární model a logistická regrese hodnotící fyzickou

aktivitu ve vztahu k HRQoL a dalším psychosociálním parametřům. Mortalitní riziko bylo počítáno dle Coxova proporcionálního rizikového modelu zohledňujícího údaje nemocných o cvičební aktivitě a úrovni dialyzační léčby jednotlivých dialyzačních center. Do studie DOPPS byli zařazeni nemocní z Austrálie a Nového Zélandu, Japonska, Belgie, Francie, Německa, Itálie, Španělska, Švédska, Velké Británie, Kanady a Spojených států amerických. Z výsledků analýzy vyplývá, že aktivita pravidelného cvičení mezi jednotlivými zeměmi a dialyzačními středisky v těchto zemích široce kolísala. V průměru 47,7 % pacientů bylo zařazeno do skupiny pravidelně cvičících. Pravděpodobnost pravidelného cvičení byla o 38 % vyšší u nemocných, jejichž dialyzační centrum se danou problematikou zabývalo ($p < 0,03$). Ti, kteří pravidelně cvičili, měli vyšší HRQoL, lepší fyzické funkce a kvalitu spánku. Méně často též uváděli přidružené problémy, např. bolesti pohybového aparátu a poruchy chuti k jídlu. Pravidelné cvičení mělo významně pozitivní vliv na snížení výskytu deprese ($p < 0,0001$). V modelu vzájemně porovnávajícím parametry demografické komorbidit a socioekonomický status bylo mortalitní riziko významně nižší u pravidelně cvičících ($p < 0,0001$) a na dialyzačních pracovištích zabývajících se touto tematikou.

Pro zajímavost lze uvést výsledky z jednotlivých států. Pokud jde o rozpracování cvičebního programu v dialyzačních střediscích, nejvyšší počet středisek nabízejících cvičební program během dialýzy i mimo dialyzační dobu byl ve Švédsku (70–80 % středisek), v Německu (v dialyzační době až 60 % středisek). Následují Austrálie a Nový Zéland a Kanada s významným poklesem na 30 %. Na druhé straně, pokud se týká cvičebních aktivit jednotlivých pacientů, nejvyšší aktivita byla zjištěna u nemocných v Austrálii a Novém Zélandu, v Kanadě a Japonsku. Z evropských zemí pak vede Švédsko a Velká Británie. Nejnižší cvičební aktivita byla v Itálii a ve Španělsku.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

U dialyzovaného nemocného může být postiženo více orgánových systémů současně. Zásadně se mu mění životní styl. Změněným životním režimem jsou nejčastěji poznamenány systém pohybový a kardiovaskulární. Komplikace, které jsou spojeny s postižením těchto systémů, v mnoha případech zhoršují prognózu onemocnění a vlastní kvalitu života. Nezávisle na typu ledvinového onemocnění se s progresí onemocnění snižuje tolerance fyzické zátěže dialyzovaných. Jedinci s chronickým selháním ledvin (CHSL) mají až o polovinu nižší VO_{2max} ve srovnání s populací nedialyzovaných preferujících sedavý způsob života.

Snížená pohybová aktivita je charakterizována funkčními poruchami pohybového systému (bolesti v zádech, blokády páteře, bolesti kloubů), s nimiž souvisejí omezený rozsah kloubní pohyblivosti, svalová zkrácení, snížení svalové síly a vytrvalosti, poruchy rovnováhy, změny stereotypu chůze, poruchy pohybové koordinace. Jedním z nejčastějších symptomů poruch pohybového systému dialyzovaných jedinců je však bolest. Bolestivé problémy pohybového ústrojí omezují a zneschopňují i zdravé jedince. V kombinaci s vícečetnými zdravotními problémy, které se u dialyzovaných pacientů vyskytují, může přítomnost bolesti rychle vést k dekonkci a snížení funkčních schopností a následně snižovat úroveň jejich kvality života.

Podle aktuálních údajů Statistické ročenky dialyzační léčby v České republice bylo ke konci roku 2009 náhradní očišťovací metodou ledvin léčeno celkem 548 pacientů na milion obyvatel České republiky. Pro kvalitu života existuje řada definic, ale žádná z nich není všeobecně přijímána. Shodují se však v tom,

že tento pojem by měl obsahovat údaje o fyzickém, psychickém a sociálním stavu jedince.

V posledních třiceti letech jsou převážně v zahraniční literatuře dokumentovány pokusy o testování a úpravu fyzické zdatnosti pacientů s CHSL a příznivý vliv pravidelné pohybové aktivity v rámci pohybové rehabilitace na jejich celkový funkční a psychický stav.

Shodným cílem většiny studií je nabídnout pacientům se zájmem o zařazení fyzické aktivity do svého denního a také dialyzačního režimu takový pohybový program, který mohou absolvovat v průběhu dialýzy i mimo ni. V zahraniční literatuře nalézáme také studie zabývající se využitím individuální fyzioterapeutické intervence v souvislosti s poruchami pohybového systému vázanými na dialyzační léčbu i po transplantaci ledvin. Tyto studie potvrzují, že role fyzioterapeuta je v multidisciplinárním týmu pracujícím s dialyzovanými a transplantovanými pacienty nezastupitelná. Cílem fyzioterapie u těchto jedinců je optimalizace funkční schopnosti, která může pomoci k co nejbezpečnější a nejdéle trvající mobilitě a soběstačnosti, s minimalizací závislosti na pomoci druhých.

Pohybové programy pro hemodialyzované jedince můžeme rozdělit na individuální a skupinové, dále na cvičení v průběhu dialýzy a mimo dialyzační čas. Svalovou sílu lze získat či upevnit posilovacími formami cvičení. Zejména u starších jedinců je nezbytně nutné cvičit pohybovou koordinaci a rovnováhu. Dynamická stabilita, pohybová koordinace a obratnost jsou nezbytné pohybové schopnosti, které vyžadují každodenní pohybové reakce nemocných. Dostatečná kloubní pohyblivost a s ní související svalová rovnováha jsou důležitou složkou motorické výkonnosti, která klesá s přibývajícím věkem, ale je nezbytná k provádění každodenních běžných činností a sebeobsluhy. Každý pohybový program má v závislosti na průběhu hemodialyzační léčby a vlastním onemocněním svá individuální specifika. Většinou se zaměřujeme na následující formy cvičení:

1. **Kondiční** s cílem udržet či zlepšit celkovou kondici se zaměřením na rozvoj základních motorických schopností. Patří sem vývoj kloubní pohyblivosti, svalové síly a vytrvalosti, pohybové koordinace a fyzické kondice.
2. **Kondičně-vytrvalostní** s cílem upravit či zlepšit kardiorepirační fyzickou zdatnost a ovlivnit komplikace související se selháním ledvin a dialyzační léčbou (snížení TK, zlepšení metabolismu sacharidů a lipidů apod.). Zařazujeme sem vytrvalostní aktivity cyklického charakteru (chůze, běh, jízda na kole) a řídíme se doporučenými intenzivitami zátěže pro jednotlivé pacienty.
3. **Silové** s cílem ovlivnit jak lokální, tak celkovou svalovou sílu, zvětšit svalový objem, podpořit mineralizaci kostní tkáně a korigovat svalové dysbalance. Zařazujeme sem cvičení proti odporu s využitím náčiní.
4. **Koordinčně-balanční** s cílem korigovat poruchy pohybové koordinace a rovnováhy spojené s periferními a centrálními poruchami nervového systému. Zařazujeme sem jak skupinová, tak herní cvičení s využitím balančních pomůcek, gymnastického nářadí a náčiní. Součástí pohybové aktivity jsou také dechová cvičení, která pomáhají uvolnit celkové tělesné napětí a optimalizovat psychické funkce.
5. **Relaxační**, které zařazujeme většinou na konec fyzické aktivity s cílem zklidnit a uvolnit svalové napětí v přetížených svalových skupinách a stabilizovat i psychické funkce.

V Evropě dnes více než 65 % pacientů vstupuje do dialyzačního programu ve věku vyšším než 60 let. Cílem fyzického tréninku je zachování jejich soběstačnosti a psychické rovnováhy. Tento program se úspěšně rozvíjí i v České republice.

Literatura

- Johansen KL. Exercise in the end-stage renal disease population. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1845–1854.
- Suh MR, Jung HH, Kim SB, et al. Effect of regular exercise on anxiety, depression, and quality of life in maintenance hemodialysis patients. *Ren Fail* 2002;24:337–345.
- Svoboda L, Mahrová A. Pohyb jako součást léčby dialyzovaných a transplantovaných pacientů. Praha: Triton, 2009.
- Young EW, Goodkum DA, Mapes DL, et al. The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): and international hemodialysis study. *Kidney Int* 2002;57:S74–S81.

Je peritoneální dialýza účinnou dialyzační metodou z hlediska eliminace fosfátů?

Bernardo AP, Contesse SA, Bajo MA, Rodrigues A, Del Peso G, Ossorio M, Cabrita A, Selgas R. Peritoneal membráné phosphate transport status: a cornerstone in phosphate handling in peritoneal dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; doi: 10.2215/CJN06960810

V této velké, byť retrospektivní a průřezové studii autoři analyzovali transport fosfátů a kontrolu fosfatémie při léčbě chronického selhání ledvin peritoneální dialýzou u 264 pacientů (z nich 160 mužů; průměrný věk 51,4 let, 60,6 % léčeno metodou APD, ostatní CAPD; 17 % diabetiků). Všichni byli peritoneálně dialyzováni déle než 12 měsíců (data byla studována ve 12. měsíci peritoneální dialýzy).

Propustnost peritonea byla stanovena peritoneálním ekvilibračním testem (PET) podle Twardowského, avšak s použitím 3,86% roztoku glukózy (objem 2 000 ml). Ve 4. hodině testu byl kromě poměru D/P pro kreatinin (D = koncentrace látky ve vypouštěném dialyzátu; P = koncentrace látky v krvi) stanoven i poměr D/P pro fosfát. Hodnoty nižší než 0,47 určovaly nejnižší kvartil propustnosti, hodnoty nad 0,68 propustnost nejvyšší. Obecně byla zjištěna silná korelace mezi D/P pro kreatinin a D/P pro fosfát (korelační koeficient $r = 0,81$).

Ze 24hodinových odpadů fosfátů do dialyzátu byla stanovena peritoneální clearance fosfátů a též byla vypočítána renální clearance fosfátů podle obvyklého vzorce U_xV/P . Reziiduální funkce ledvin (RRF) byla vypočítána jako průměr clearance kreatininu a clearance urey.

V době analýzy dat (tj. ve 12. měsíci peritoneální dialyzační léčby) mělo 30 % pacientů hyperfosfatémii (resp. koncentraci fosforu v séru $> 5,5$ mg/dl, tj. 1,78 mmol/l; koeficient přepočtu z mg/dl na mmol/l je 0,2338). Fosfatémie negativně korelovala s reziiduální funkcí ledvin (RRF), což podtrhuje význam reziiduální funkce ledvin pro udržení normofosfatémie (a obecně benefit pro eliminaci vody i katabolitů).

Význam reziiduální funkce ledvin byl potvrzen i vyšším výskytem hyperfosfatémie u anurických osob (43,6 % oproti 24,2 % osob se zachovanou diurézou) a zejména výsledkem mnohorozměrné statistické analýzy, kdy z mnoha zvažovaných faktorů souvisejících s hyperfosfatémií se nakonec ukázala jako významná právě reziiduální funkce ledvin. Naopak, fosfatémie nesouvisela s příjmem bílkovin (resp. s hodnotou nPNA, normalized protein nitrogen appearance, výpočet podle Randersonovy rovnice) ani s dialyzačním či renálním odstraňováním malých molekul (urea).

Porovnání obou modalit, APD a CAPD, ukázalo následující odlišnosti: APD poskytuje vyšší hodnotu peritoneální složky indexu Kt/V (to vyplývá již ze skutečnosti, že APD pracuje s vyšším objemem dialyzačního roztoku během 24 h); avšak rozdíl v clearance fosfátů zjištěn nebyl. Při APD byla týdenní clearance fosfátů 36,5 ml/1,73 m² a při CAPD 36,7 ml/1,73 m² ($p = 0,928$).

Obě modalit peritoneální dialýzy (APD vs. CAPD) se však lišily v eliminaci fosfátů u pomalých transporterů. Pro tuto analýzu byli pacienti rozděleni do podskupin podle transportních charakteristik peritonea. Ti, co měli propustnost peritonea nejvyšší, měli v režimu APD i CAPD týdenní hodnotu clearance fosfátů relativně vysokou a shodnou (46,9 při CAPD a 48,1 při APD). S klesající propustností peritonea se u APD i u CAPD snižovala clearance fosfátů. Pokles byl u APD až o polovinu (na 24,5 litrů/1,73 m²), zatímco u CAPD byl u pomalých transporterů pokles přibližně o čtvrtinu (na 33,9 litrů/1,73 m²). To znamená, že u pomalých transporterů je výhodnější metodou CAPD.

Z dat vyplývá, že APD neposkytuje pro clearance fosfátů markantní výhodu nad CAPD a že peritoneální dialýza sama o sobě není pro eliminaci fosfátů postačující.

Protože běžný peritoneální ekvilibrační test poskytuje jen rámcovou charakteristiku pro eliminaci fosfátů, je vhodné vřadit sledování kinetiky fosfátů do spektra postupů kontroly adekvátnosti peritoneální dialýzy.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.

Na rozdíl od jiných (a nečetných) studií, zabývajících se kinetikou fosfátů při peritoneální dialýze, je zde prezentován velký soubor s přesnými daty u dlouhodobě stabilizovaných pacientů. I když interpretace výsledků má určité limity (např. není zvažován efekt vazačů fosfátů na fosfatémii, tj. není zvažováno eliminační podíl gastrointestinální traktem), podává některé prioritní a klinicky důležité informace. Uvedeme čtyři z nich (nespolehlivost indexu Kt/V pro posouzení eliminace fosfátů; význam reziduální funkce ledvin; jen orientační spolehlivost clearance kreatininu pro posouzení eliminace fosfátů; non-superioritu APD pro eliminaci fosfátů – zejména u pomalých transporterů).

I ostatní práce ukázaly nulovou spolehlivost indexu Kt/V pro posouzení účinnosti eliminace fosfátů. Odstraňování fosfátů při peritoneální dialýze vůbec nesouvisí s eliminací malých molekul! Reziduální funkce ledvin je velmi důležitá, k celkové eliminaci fosfátů velmi významně přispívá. Dalším důležitým bodem je vztah mezi clearance fosfátů a clearance kreatininu. I když korelace byla těsná (stejně jako v jiných studiích), nebyla identická. To znamená, že pro posouzení eliminace fosfátů poskytuje clearance kreatininu základní, avšak nikoli přesnou informaci. Konkrétně: zatímco do kategorie středně pomalých či pomalých transporterů pro kreatinin spadala pouze čtvrtina pacientů, pomalý transport fosfátů vykazovala plná jedna polovina (přesněji 52 %) pacientů. Proto autoři navrhuji zařadit stanovení propustnosti fosfátů (poměr D/P pro fosfát) do metodiky peritoneálního ekvilibračního testu.

V literatuře je jen málo prací, které by kvantifikovaly odstraňování fosfátů při peritoneální dialýze a sledovaly vzájemné souvislosti (Yavuz, 2008; Schmitt, 2009). Eliminace dialýzou v režimu APD výrazně více koreluje s D/P pro fosfát (korelační koeficient 0,52) než s D/P pro kreatinin (korelační koeficient 0,27). To znamená, že kromě D/P pro kreatinin je vhodné vřadit do metodiky peritoneálního ekvilibračního testu další sledovanou proměnnou, fosfát. Jinými slovy – běžné testy propustnosti peritonea nemají dostatečnou vypovídající hodnotu pro odstranění fosfátů.

Z teoretického hlediska je clearance fosfátů během peritoneální dialýzy kombinací dvou veličin: peritoneální propustnosti a dialyzačního rozvrhu (počet výměn, doba prodlévky, objem roztoku). Zatímco peritoneální propustnost je individuální specifická vlastnost, odlišná pro každého pacienta a proměnlivá v čase

(a medicínskými postupy prakticky neovlivnitelná), rozvrh je plně v rukou lékaře. Informovaný lékař využije svých teoretických znalostí a praktických zkušeností tak, aby rozvrh sestavil právě podle propustnosti peritonea, a tak maximálně využil možnosti peritoneální dialýzy. Jak však ukazuje prezentovaná práce, běžné testy propustnosti peritonea (Twardowského PET test, založený na měření přestupu kreatininu z krve do dialyzátu a glukózy z dialyzátu do krve), nejsou z hlediska eliminace fosfátů spolehlivé. Navíc, zásadní význam pro eliminaci fosfátů má reziduální diuréza.

Studium kinetiky fosfátů při peritoneální dialýze lze uzavřít takto: k eliminaci fosfátů při peritoneální dialýze podstatně přispívá reziduální renální funkce. Transportní charakteristika peritonea z hlediska eliminace fosfátů je v určité korelaci s eliminační charakteristikou kreatininu, avšak nijak nesouvisí s eliminací malých látek (urea). Proto index Kt/V nemůže přispět k odhadu odstraňování fosfátů. Je vhodné doplnit běžný PET test o stanovení D/P pro fosfát.

Literatura

Schmitt CP, Borzych D, Nau B, et al. Dialytic phosphate removal: a modifiable measure of dialysis efficacy in automated peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2009;29:465–451.
Yavuz A, Ersoy FF, Passadakis PS, et al. Phosphorus control in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 2008;73:5152–5158.

Transplantace u HIV pozitivních pacientů

Stock PG, Barin B, Murphy B, Hanto D, Diego JM, Light J, Davis C, Blumberg E, Simon D, Subramanian A, Millis JM, Lyon GM, Brayman K, Slakey D, Shapiro R, Melancon J, Jacobson JM, Stosor V, Olson JL, Stablein DM, Roland ME. Outcomes of kidney transplantation in HIV-infected recipients. *N Engl J Med*. 2010;363:2004–2014.

V současnosti vzrůstá počet HIV pozitivních nemocných trpících nezvratným selháním ledvin, kteří by mohli podstoupit transplantaci ledviny. V USA a v Evropě je nyní 1 % všech nemocných s nezvratným selháním ledvin HIV pozitivních. HIV nefropatie je třetí nejčastější příčinou nezvratného selhání ledvin v černošské populaci USA ve věku 20–64 let. Proto autoři provedli multicentrickou, prospektivní randomizovanou studii s cílem vyšetřit bezpečnost a úspěchy transplantace ledviny v této populaci. Do studie bylo zařazeno 150 HIV infikovaných nemocných po transplantaci ledviny, kteří byli sledováni po tři roky v 19 transplantačních centrech v USA. Všichni nemocní měli počet CD4+ lymfocytů po 16 týdnů před transplantací alespoň 200 buněk/mm³ a nedetekovatelnou RNA HIV-1 (< 50 kopií, resp. < 75 kopií v 1 ml podle typu diagnostické soupravy) při vysoce aktivní antiretrovirové terapii (HAART, highly active antiretroviral therapy). Nemocní museli splňovat i další zdravotní kritéria specifická pro každé jednotlivé centrum, nebyli zařazeni nemocní s anamnézou lymfomů a některých dalších vzácných oportunních infekcí.

Nemocní byli léčeni steroidy, cyklosporinem nebo tacrolimem a mykofenolát mofetilem. Sirolimus byl použit v případě nefrotoxicity inhibitorů kalcineurinu. Indukční terapie byla použita s ATG nebo s blokátory receptoru pro interleukin 2 podle zvyklostí centra. Ve většině případů pokračovali pacienti po transplantaci ve své předchozí antiretrovirové léčbě a dávky byly upravovány podle úrovně funkce štěpu. Všichni nemocní obdrželi dlouhodobou profylaxi proti *Pneumocystis jiroveci*, fluconazol proti plísním a valganciclovir nebo ganciclovir proti CMV. Makrolidy jako profylaxe *Mycobacterium flavium* byly podávány těm nemocným, u nichž byl počet CD4+ lymfocytů < 75 buněk/mm³.

Nemocní byli vyšetřeni před transplantací a následně 13krát během prvního roku po transplantaci, 4krát během druhého a třetího roku a následně dvakrát ročně. Primárními sledovanými ukazateli bylo přežití pacientů a přežití štěpů. Sekundárními ukazateli byl výskyt oportunních infekcí, změny v počtech CD4+ lymfocytů a detekovatelné hladiny HIV-1 RNA. Akutní rejekce byly ověřeny biopsiemi. Selhání štěpu bylo definováno datem návratu do dialýzy nebo úmrtím nemocného. Odhadnuté přežití bylo kalkulováno pomocí Kaplan-Meierovy metody a výsledky byly porovnány s výsledky amerického registru.

Autoři zařadili 150 nemocných v letech 2003–2009. V době analýzy mělo 53 nemocných alespoň tříleté sledování. Antiretrovirová terapie byly vysazena po transplantaci u 54 nemocných a tato léčba byla znovu zahájena u 46 nemocných během prvního týdne a u ostatních osmi nemocných během prvních tří týdnů po transplantaci. Přežití štěpů v prvním roce bylo 90,4 % a ve třetím roce pak 73,7 %, přežití nemocných 94,6 %, resp. 88,2 %. Přežití nemocných i štěpů bylo podobné výsledkům transplantací u nemocných starších 65 let. Zemřelo celkem 11 nemocných (3 na kardiovaskulární komplikace, 2 na sepsi a plicní infekci, 2 na renální karcinom a 2 nemocní z neznámých příčin), u osmi nemocných byl štěp funkční až do úmrtí. Třináct štěpů během sledování selhalo (z důvodů chronické rejekce 5krát, trombózy cév 3krát, akutní rejekce 3krát, technických komplikací 1krát a noncompliance 1krát). V mnohorozměrné analýze bylo zvýšené riziko ztráty štěpu spojeno s léčbou rejekce a indukci s ATG. Čtyřicet devět nemocných (33 %) mělo celkem 69 rejekčních epizod. Kumulativní incidence rejekce byla 31 % v prvním roce a 41 % ve třetím roce. Jedenáct rejekcí bylo vaskulárních, ostatní byly celulární. Medián úrovních koncentrací cyklosporinu A v prvním měsíci byl 171 ng/ml v první polovině zařazovaných nemocných a 234 ng/ml v druhé polovině. Podobně byly koncentrace tacrolimu 8,6 ng/ml v první části náboru do studie a následně 9,4 ng/ml. Léčba HAART ovlivňuje systém cytochromu P-450, a proto mělo 28 % nemocných méně frekventní dávkování inhibitorů kalcineurinu. Vyšší koncentrace tacrolimu byly spojeny se sníženým výskytem akutních rejekcí. V mnohorozměrné analýze ale byl výskyt akutních rejekcí spojen pouze s použitím štěpů od kadaverózních dárců a použitím cyklosporinu. Opožděný rozvoj funkce štěpu (tj. dialýza během prvního týdne po transplantaci) byl pozorován u 15 % nemocných po transplantaci od žijícího dárce a u 46 % nemocných po transplantaci od kadaverózního dárce. Nemocní s anamnézou rejekcí měli nižší glomerulární filtraci, u dvou nemocných se vyvinul Kaposiho sarkom, jedenkrát se vyvinula kandidová ezofagitida, jedenkrát kryptosporidie. Dva nemocní měli nově diagnostikovanou HIV nefropatii bez přítomnosti viru v plazmě. Větší pokles CD4+ lymfocytů v průběhu sledování byl pozorován u nemocných, u nichž byla podána indukční léčba s ATG. Detekovanou HIV-1 RNA mělo po transplantaci 32 % nemocných, 38 % nemocných mělo infekční komplikaci vyžadující hospitalizaci. Nejčastěji šlo o bakteriální infekce, zvláště močových cest. Vážné infekce se vyskytly nejčastěji v prvním půlroce po transplantaci. Závažné infekce měli nemocní HCV pozitivní, nemocní, kteří dostali ATG indukci, měli dvakrát více závažných infekcí než nemocní bez indukce. Bylo hlášeno devět nádorů, kromě dvou Kaposiho sarkomů a dvou renálních karcinomů se dále vyskytly skvamózní karcinom ústní dutiny a kůže, basocelulární karcinom a karcinom štítné žlázy.

Závěrem lze konstatovat, že transplantace ledviny u pečlivě vybraných HIV-infikovaných nemocných představuje úspěšnou metodu léčby nezvratného selhání ledvin, která dosahuje podobných výsledků jako u starší populace nemocných po transplantaci.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Infekce HIV představuje i v české populaci vzrůstající chronické infekční onemocnění, které postihuje také nemocné s nezvratným selháním funkce ledvin léčených dialyzačními metodami. V poslední době jsem se setkal opakovaně s otázkou od lékařů z dialyzačních středisek, zda lze uvažovat o transplantaci ledviny u HIV infikovaných nemocných. V učebnicích je totiž stále uvedeno, že HIV infekce představuje kontraindikaci transplantace. To proto, že v případě nízkého počtu CD4+ lymfocytů a současné imunosupresivní léčby je nemocný ve vysokém riziku vzniku závažných oportunních infekcí.

Současné pokroky antiretrovirové terapie znamenaly dramatické zlepšení prognózy těchto nemocných. Na druhou stranu prodloužení jejich života a dlouhodobá antiretrovirová terapie znamenaly nárůst kardiovaskulárních komplikací, diabetu a chronických onemocnění ledvin v této populaci nemocných.

Adekvátní antiretrovirová léčba je spojena s normalizací počtu CD4+ lymfocytů, a proto je namísto otázky, proč má být HIV infikovaným nemocným transplantace ledviny odepřena. Dosud existovali monocentrické zkušenosti, které v poslední době ukazovaly na dobré výsledky transplantací ledvin s vyšším výskytem akutních rejekcí a infekcí. Tato komentovaná prospektivní multicentrická studie jasně ukázala, že v případě dobré přípravy, pečlivé selekce nemocných s úspěšnou antiretrovirovou léčbou a dobrého sledování po operaci, je transplantace ledviny spojena s výsledky, které jsou podobné výsledkům u nemocných starších 65 let. Akutní rejekce byla častější než v jiných studiích a je obtížné spekulovat o jejich příčině. Depleční indukční terapie s antithymocytárním globulinem vedla k vyššímu výskytu infekcí a dalších komplikací včetně rejekcí.

Jaké poučení pro možné budoucí transplantace u HIV infikovaných lze nalézt ve výše popsané komentované studii? Selektace kandidátů transplantace by měla obsahovat rozvahu nad rizikem rejekce. Nemocní by měli být léčeni tacrolimem, MMF a steroidy, neměli by mít indukční imunosupresi s ATG pro vyšší riziko rejekce. Před transplantací musejí mít delší dobu negativní nález HIV RNA v plazmě, a to znamená pravidelné testování a včasné vyřazení nemocného z čekací listiny při změně stavu. Po transplantaci je třeba pokračovat s antiretrovirovou léčbou. Jako základní imunosupresivum je vhodnější použít tacrolimus, cyklosporin je vhodný jen u HCV pozitivních nemocných. Dále je třeba nemocné zabezpečit profylaxií oportunních infekcí a monitorovat pečlivě funkci štěpu.

Pokud se nyní vyskytne požadavek na transplantaci ledviny u HIV infikovaného nemocného, je třeba změnit náš dosud odmitavý přístup a umožnit tento výkon těm vybraným nemocným, kteří z něj mohou mít užitek.

Literatura

Choi AI, et al. Low rates of antiretroviral therapy among HIV-infected patients with chronic kidney disease. Clin Infect Dis 2007;45:1633–1639.
Monahan M, et al. HIV-associated nephropathy: an urban epidemic. Semin Nephrol 2001;21:394–402.

Akutní selhání ledvin na podkladě oboustranné trombembolie

MUDr. Lenka Benešová, I. interní klinika LF UK a FN Plzeň

Předkládáme případ akutního selhání ledvin na podkladě oboustranné tromboembolie s atypickým nebolestivým průběhem, diagnostikovaný při negativním USG nálezů pomocí dynamické scintigrafie a kontrastního CT vyšetření, u něhož došlo i po několika denní ischemii k úplné reparaci funkce po rekanalizaci uzávěru pomocí PTA a antikoagulační terapie.

Třiaosmdesátiletý pacient byl odeslán na naše oddělení ambulantním internistou pro anurii trvající tři dny. Šlo o hypertonika, v minulosti léčeného, s paroxysmální fibrilací síní (sick sinus syndrom), s implantovaným trvalým kardiostimulátorem, bez antikoagulační léčby (pouze antiagregace), s dyslipidemií.

Při přijetí byl afebrilní, TK 165/80 mm Hg, EKG se 100% stimulovaným rytmem, klinické vyšetření bez pozoruhodností. Jediným průvodním příznakem byla nausea, která byla hodnocena jako uremický symptom při laboratorních hodnotách ukazujících na selhání ledvin (S-urea 31,7 mmol/l, S-kreatinin 872 μmol/l), byla přítomna kompenzovaná metabolická acidóza (pH 7,37, BE -7,9, HCO₃ 16,3 mmol/l). Z dalších vstupních laboratorních parametrů uvádíme pouze patologické: Na 126 mmol/l, Cl 92 mmol/l, CRP 66 mg/l, myoglobin 1 006 μg/l, CK 4,64 μkat/l, leukocyty 10,10 × 10⁹/l, trombocyty 105 × 10⁹/l. Močový sediment vzhledem k anurii nevyšetřen. Laktátdehydrogenáza nebyla ve vstupním screeningu nabrána, s odstupem 4,75 μkat/l. Pacient podstoupil akutní hemodialýzu cestou centrálního žilního katétru (v. subclavia dx.).

V den přijetí byla provedena ultrasonografie s nálezem ledvin hraničních rozměrů, lehce zvlněného povrchu, bez atrofie parenchymu, neprokázáno městnání v dutém systému ani konkrementy; dle DUSG prokrvení vpravo přiměřeného rozsahu, vlevo pro horší zobrazitelnost nebyla vaskularizace hodnocena. RTG S + P s nálezem zmnožené bronchitické kresby, bez ložiskových změn v parenchymu, bez dilatace srdečního stínu, elektroda TKS ve vtokové části pravé komory srdeční.

Přes i.v. hydratační léčbu nedošlo k obnovení diurézy, klinický náález byl bez vývoje. Provedena dynamická scintigrafie ledvin (^{99m}TcMAG3) prokazující výraznou poruchu perfuze a sekreční funkce obou ledvin s dominantním postižením vlevo a nehomogenní strukturu parenchymu ledvin. Následující dvoufázové kontrastní CT potvrdilo embolizaci do odstupů obou renálních tepen s plněním periferie, nehomogenním syčením ledvin, oboustranné renální žíly volné, bez průkazu disekce aorty, odstupy ostatních viscerálních větví volné, bez významných stenóz.

Pacient zajištěn antikoagulační dávkou nízkomolekulárního heparinu za kontroly hodnot antiXa. I přes pravděpodobně pět dní trvající ischemii byl za základě USG a CT průkazu plnění periferie renální tkáně a absence atrofie kůry ledvin indikován pokus o radiointervenční řešení. Při aortografii nebylo plnění kmenů renálních tepen zřetelné. V pozdější fázi však docházelo k mírné opacifikaci renálního parenchymu. Provedena PTA s implantací stentu do obou ledvinových arterií. Kontrolní DSA po implantaci prokazuje volné plnění obou renálních tepen.

K obnovení diurézy došlo krátce po radiointervenci s obnovením průtoku. S latencí několika dní se snížily i dusíkaté katabolity (při propuštění S-urea 4,9 mmol/l, S-kreatinin 130 μmol/l).

K objasnění zdroje embolů byla doplněna jícnová echokardiografie s nálezem dilatované levé síně s echokontastem odpovídajícím

trombu. Rychlost proudění v odstupu ouška byla nízká svědčící pro jeho systolickou dysfunkci (rizikový nález z hlediska možnosti tromboembolie). Indikována trvalá antikoagulační léčba. Vzhledem ke krvácivé komplikaci v místě vpichu po radiointervenci byla nutná redukce dávky nízkomolekulárního heparinu a převod na perorální antikoagulační léčbu byl realizován až s odstupem. Při následných ambulantních kontrolách (1 a 6 měsíců po intervenci) byly sérové koncentrace kreatininu normální (117, resp. 98 μmol/l).

■ KOMENTÁŘ KE KASUISTICE

Prof. MUDr. Jan Peregrin, CSc., ZRIR IKEM, Praha

Kasuistika pacienta, u něhož došlo k obnovení funkce ledvin po rekanalizaci úplných uzávěrů ledvinových tepen, je velmi zajímavá, ale není zas úplně neobvyklá. Na našem pracovišti jsme již podobné případy publikovali, dokonce i u nemocných s transplantovanou ledvinou (Ryšavá et al., 1998; Peregrin et al., 2008). Základním předpokladem je samozřejmě zachování aspoň minimálního nutritivního průtoku ledvinou po uzávěru kmenové tepny, obvykle to znamená, že tepna již byla před uzávěrem stenotická a měla vyvinuté kolaterální řečiště (většinou adrenální a kapsulární větve). Poněkud bych si dovolil polemizovat se základní diagnózou, tj. trombembolie: u nemocného sice existuje potenciální zdroj embolie, nicméně to, že by došlo k embolii pouze do ledvinových tepen a nikam jinam (viz např. CT), je statisticky nepravděpodobné (i když samozřejmě ne zcela nemožné). Poněkud kontroverzní je nález na duplexní sonografii při přijetí – zejména přiměřené prokrvení pravé ledviny není příliš kompatibilní se základní diagnózou. Následným CT už byl prokázán uzávěr obou ledvinových tepen, nemám k dispozici obrázky CT vyšetření, takže ho nemohu posoudit, domnívám se ale, že stejně dobře mohlo jít o prostou trombózu, která nasedla na již preformovanou stenózu ledvinné tepny (resp. ledvinových tepen). Pro diagnózu již dříve přítomné významné stenózy svědčí i to, že se katetrizující lékař rozhodl pro implantaci stentu a zřejmě neprovedl trombolyzu. Bohužel také nevím, jak byly obě ledviny velké, i to by případně mohlo přispět k úvaze o případné předchozí chronické ischemii.

Domnívám se, že vzhledem k průkazu alespoň částečně zachované perfuze na scintigrafii a na CT bylo rozhodnutí o provedení intervence velice správné (ostatně projevovalo se to i na výborném klinickém výsledku).

I když se obecně tvrdí, že devadesátiminutová teplá ischemie ničí ireverzibilně parenchym ledviny, platí to pouze u ledvin, u nichž došlo k náhlému kompletnímu uzávěru předtím nepostiženého řečiště. Tam, kde je zachována alespoň taková úroveň perfuze, že udrží ledvinový parenchym funkční, je obnovení funkce po obnovení průtoku ledvinou možné. Je ale nutno zdůraznit, že podobná perfuze nemusí být detekovatelná na sonografii, a jak potvrzuje prezentovaná kasuistika, citlivější diagnostickou metodou je buď dynamická scintigrafie, anebo kontrastní CT, které má ještě tu výhodu, že nás informuje o morfologii kmenů ledvinových tepen, a tím usnadňuje rozhodnutí o případném intervenčním zákroku.

Literatura

- Peregrin JH, Stříbrná J, Lácha J, Skibová J. Long-term follow-up of renal transplant patients with renal artery stenosis treated by percutaneous angioplasty. Eur J Radiol 2008;66:512–518.
Ryšavá R, Žabka J, Peregrin JH, et al. Acute renal failure due to bilateral renal artery thrombosis associated with primary antiphospholipid syndrome. Nephrol Dial Transplant 1998;13:2645–2647.

POSTGRADUÁLNÍ NEFROLOGIE

Ročník 8, 2010

Rejstřík věcný

Akutní poškození ledvin

Akutní poškození ledvin a prognóza pacientů s akutní závažnou hypertenzí – Matějovič	61
Akutní poškození ledvin je spojeno se zvýšenou mortalitou i u pacientů s méně závažnou pneumonií – Matějovič	21
Akutní renální selhání u mnohočetného myelomu – jaká je prognóza nemocných? – Ryšavá.....	25
Akutní selhání ledvin na podkladě oboustranné tromboembolie – Benešová (kasuistika), Peregrin (komentář).....	100
Doporučení pro prevenci akutního poškození ledvin a ochranu renálních funkcí na jednotkách intenzivní péče: evidence- nebo eminence-based medicine? – Matějovič	4
Hyperglykémie: nový rizikový ukazatel kontrastem indukovaného akutního poškození ledvin? – Matějovič.....	35
Mortalita pacientů s akutním poškozením ledvin: vliv pracovní doby? – Matějovič... 36	
Nové biomarkery a akutní poškození ledvin: nastal čas pro jejich klinické využití? – Matějovič	20

Amyloidóza

AL amyloidóza – Kubišová (kasuistika), Ryšavá (komentář).....	80
---	----

ANCA-asociovaná vaskulitida

Rituximab je v léčbě relapsu ANCA-asociované vaskulitidy účinnější než cyklofosfamid – Tesař.....	53
---	----

Anémie

Erytropoetická odpověď a prognóza u pacientů s diabetem 2. typu a chronickým onemocněním ledvin – Tesař	69
Vliv erythropoetinu na metabolismus železa – Ryšavá.....	90

Antifosfolipidový syndrom

Postižení ledvin u osob s primárním antifosfolipidovým syndromem – Ryšavá.....	49
--	----

Ateroskleróza

Makrofágy mají rozhodující roli v regulaci krevního tlaku při vysokém příjmu soli v dietě – Tesař	22
---	----

Biopsie

Indikace k renální biopsii nativní ledviny – stav v roce 2010 – Rychlík.....	66
--	----

Diabetes mellitus

Erytropoetická odpověď a prognóza u pacientů s diabetem 2. typu a chronickým onemocněním ledvin – Tesař	69
Syndrom diabetické nohy je těsně asociovan s úrovní renální funkce u pacientů s diabetem 1. a 2. typu – Rychlík.....	14

Diabetická nefropatie

Antagonista endotelinu avosentan u pacientů s diabetickou nefropatií výrazně snižuje proteinurii, ale za cenu retence tekutin – Tesař.....	7
Patologická klasifikace diabetické nefropatie – Rychlík	43

Dieta

Lepší ochrana reziduální renální funkce u nemocných na peritoneální dialýze léčených nízkobílkovinnou dietou doplněnou ketoanalogy esenciálních aminokyselin – Teplan	27
Restrikční diety ve stáří: nikdy neříkej nikdy – Teplan	78

Endoteliální dysfunkce

Cvičení a endoteliální progenitorové buňky u hemodialyzovaných pacientů – Teplan.....	55
Endoteliální progenitorové buňky u Asiát po transplantaci ledviny – Teplan	71
Normalizace endoteliální dysfunkce po transplantaci ledvin je spojena se snížením cirkulujícího visfatinu/NAMPT. Nový marker endoteliálního poškození? – Teplan	58

Erythropoetin

Erytropoetická odpověď a prognóza u pacientů s diabetem 2. typu a chronickým onemocněním ledvin – Tesař	69
Vliv erythropoetinu na metabolismus železa – Ryšavá.....	90

Febrilie

Febrilie nejasné etiologie – Butelová (kasuistika), Matějovič (komentář)	81
--	----

Fosfokalciový metabolismus

Vyšší sérové koncentrace PTH jsou u dialyzovaných pacientů prognosticky nepříznivé. Jsou doporučení KDIGO z roku 2009 nepřiměřeně široká? – Dusilová Sulková	77
--	----

Fyzická aktivita

Cvičení a endoteliální progenitorové buňky u hemodialyzovaných pacientů – Teplan	55
Tělesné cvičení účastníků studie DOPPS: interpretace výsledků – Teplan	96

Glomerulonefritida

Vliv tonsilektomie na progresi mesangioproliferativní glomerulonefritidy – Rychlík	51
--	----

Hemodialyzační léčba

Cvičení a endoteliální progenitorové buňky u hemodialyzovaných pacientů – Teplan	55
Hypertenze v průběhu hemodialýzy je způsobena zejména hyperhydratací – Ryšavá.....	74
Je časné zahájení dialyzační léčby u nemocných s CKD výhodné? Studie IDEAL – Ryšavá	54
Který pacient by měl být odeslán k založení fistule? Průzkum názorů nefrologů – Rychlík	94
Náhlá srdeční zástava – lze úpravou hemodialyzační preskripce snížit její riziko? – Matějovič	93
Pilotní, dvojité slepá, placebem kontrolovaná studie s megestrol acetátem u dialyzovaných seniorů s kachexií – Teplan	39
Pro prognózu dialyzovaných pacientů není rozhodující věk, ale přidružené nemoci – Dusilová Sulková	40
Těhotenství u dialyzovaných pacientek – ano, či ne? – Ryšavá.....	2
Tělesné cvičení účastníků studie DOPPS: interpretace výsledků – Teplan	96
Vyšší sérové koncentrace PTH jsou u dialyzovaných pacientů prognosticky nepříznivé. Jsou doporučení KDIGO z roku 2009 nepřiměřeně široká? – Dusilová Sulková	77

Hemoglobin

Je variabilita v hodnotách hemoglobinu opravdu rizikovým faktorem mortality? – Ryšavá.....	87
--	----

Hyperkalémie

Ovlivňuje kalémie osud nemocných s chronickým onemocněním ledvin? – Ryšavá.....	30
---	----

Hyperparatyreóza

Další důvod, proč pečlivě kontrolovat sérovou koncentraci fosforu při selhání ledvin: rezistence příštinných tělísek na FGF-23 – Dusilová Sulková.....	42
--	----

Hypertenze

Akutní poškození ledvin a prognóza pacientů s akutní závažnou hypertenzí – Matějovič	61
Hypertenze v průběhu hemodialýzy je způsobena zejména hyperhydratací – Ryšavá.....	74
Inhibitor neprilysinu – nový pomocník v léčbě hypertenze – Ryšavá.....	31
Makrofágy mají rozhodující roli v regulaci krevního tlaku při vysokém příjmu soli v dietě – Tesař	22
Selhání ledvin u mladého pacienta s maligní hypertenzí zachycené ve stadiu rozvinuté urémie – Slavičková (kasuistika), Dusilová Sulková (komentář).....	63
Vliv nadměrného příjmu fruktózy na zvýšení hodnot krevního tlaku – Ryšavá.....	75

Chronické onemocnění ledvin

Erytropoetická odpověď a prognóza u pacientů s diabetem 2. typu a chronickým onemocněním ledvin – Tesař	69
Je variabilita v hodnotách hemoglobinu opravdu rizikovým faktorem mortality? – Ryšavá	87

<p>KDIGO – cíle, současný stav a výhledy do nejbližší budoucnosti – Dusilová Sulková86</p> <p>Lze u pacientů s pokročilou renální insuficiencí předpovědět riziko vývoje terminálního selhání ledvin a smrti? – Tesař.....89</p> <p>Odlíší se nemocní po transplantaci ledviny od CKD klasifikace? – Viklický70</p> <p>Ovlivňuje kalémie osud nemocných s chronickým onemocněním ledvin? – Ryšavá ... 30</p> <p>Paricalcitol snižuje u pacientů s chronickou renální insuficiencí proteinurii a mohl by mít renoprotektivní účinky – Tesař.....23</p> <p>Syndrom diabetické nohy je těsně asociován s úrovní renální funkce u pacientů s diabetem 1. a 2. typu – Rychlík14</p> <p>Zvýšené močové koncentrace uromodulinu zvyšují riziko vývoje chronického onemocnění ledvin – Tesař.....8</p> <p>Imunosupresivní léčba</p> <p>Inhibitor mTOR everolimus u pacientů s autosomálně dominantními polycystickými ledvinami – Tesař72</p> <p>Může být mykofenolát mofetil účinný v léčbě IgA nefropatie? – Ryšavá24</p> <p>Rizika malignit po imunosupresivní léčbě – Viklický37</p> <p>Kalcifikace</p> <p>Kalcifikace aorty v době transplantace zvyšuje riziko budoucích kardiovaskulárních komplikací – Dusilová Sulková13</p> <p>Kostní komplikace</p> <p>Význam kalium citrátu v léčbě kostních komplikací u houbovitě ledviny – Ryšavá ...3</p> <p>Lupusová nefritida</p> <p>Novinky v léčbě proliferativní lupusové nefritidy – Tesař.....46</p> <p>Rekurence lupusové nefritidy po transplantaci ledviny – Viklický.....51</p> <p>Remisi lupusové nefritidy lze v experimentu navodit pomocí malé interferující RNA – Tesař.....34</p> <p>Malnutrice</p> <p>Pilotní, dvojité slepá, placebem kontrolovaná studie s megestrol acetátem u dialyzovaných seniorů s kachexií – Teplan39</p> <p>Restrikční diety ve stáří: nikdy neříkej nikdy – Teplan78</p> <p>Nádorová onemocnění</p> <p>Akutní renální selhání u mnohočetného myelomu – jaká je prognóza nemocných? – Ryšavá.....25</p> <p>Rizika malignit po imunosupresivní léčbě – Viklický37</p> <p>Nefropatie</p> <p>Kontrastní látkou indukovaná nefropatie a dlouhodobé nežádoucí účinky: příčina a důsledky – Teplan12</p> <p>Může být mykofenolát mofetil účinný v léčbě IgA nefropatie? – Ryšavá24</p> <p>Rituximabem indukovaná remise nefrotického syndromu u pacientů s membranózní nefropatií – Tesař32</p> <p>Nefrotický syndrom</p> <p>Rituximabem indukovaná remise nefrotického syndromu u pacientů s membranózní nefropatií – Tesař32</p> <p>Obezita</p> <p>Úbytek na váze a proteinurie: přehled klinických studií a komparativních skupin – Teplan38</p>	<p>Peritoneální dialýza</p> <p>Je peritoneální dialýza účinnou dialyzační metodou z hlediska eliminace fosfátů? – Dusilová Sulková.....97</p> <p>Lepší ochrana reziduální renální funkce u nemocných na peritoneální dialýze léčených nízkobílkovinnou dietou doplněnou ketoanalogy esenciálních aminokyselin – Teplan27</p> <p>Pneumonie</p> <p>Akutní poškození ledvin je spojeno se zvýšenou mortalitou i u pacientů s méně závažnou pneumonií – Matějovič21</p> <p>Proteinurie</p> <p>Antagonista endotelinu avosentan u pacientů s diabetickou nefropatií výrazně snižuje proteinurii, ale za cenu retence tekutin – Tesař7</p> <p>Paricalcitol snižuje proteinurii přímým působením na podocyty – Tesař.....91</p> <p>Paricalcitol snižuje u pacientů s chronickou renální insuficiencí proteinurii a mohl by mít renoprotektivní účinky – Tesař.....23</p> <p>Úbytek na váze a proteinurie: přehled klinických studií a komparativních skupin – Teplan38</p> <p>Příštítná tělíska</p> <p>Další důvod, proč pečlivě kontrolovat sérovou koncentraci fosforu při selhání ledvin: rezistence příštítných tělísek na FGF-23 – Dusilová Sulková42</p> <p>Rejekce štěpu</p> <p>Bortezomib v léčbě humorální rejekce – Viklický.....11</p> <p>Nefrektomie afunkčního štěpu je pro pacienty výhodnější – Viklický.....10</p> <p>Protítlátkami zprostředkovaná rejekce: „update 2010“ – Viklický.....18</p> <p>Těhotenství</p> <p>Těhotenství u dialyzovaných pacientek – ano, či ne? – Ryšavá.....2</p> <p>Transplantace ledviny</p> <p>Bortezomib v léčbě humorální rejekce – Viklický.....11</p> <p>Další pokud o minimalizaci nefrotoxicity po transplantaci ledviny – studie SMART – Viklický.....60</p> <p>Endoteliální progenitorové buňky u Asiátů po transplantaci ledviny – Teplan71</p> <p>Kalcifikace aorty v době transplantace zvyšuje riziko budoucích kardiovaskulárních komplikací – Dusilová Sulková13</p> <p>Nefrektomie afunkčního štěpu je pro pacienty výhodnější – Viklický.....10</p> <p>Normalizace endoteliální dysfunkce po transplantaci ledvin je spojena se snížením cirkulujícího visfatinu/NAMPT. Nový marker endoteliálního poškození? – Teplan58</p> <p>Odlíší se nemocní po transplantaci ledviny od CKD klasifikace? – Viklický70</p> <p>Rekurence lupusové nefritidy po transplantaci ledviny – Viklický.....51</p> <p>Transplantace u HIV pozitivních pacientů – Viklický.....98</p> <p>Vazač fosfátů</p> <p>Nový vazač fosfátů na obzoru? – Dusilová Sulková57</p> <p>Vrozené vady ledvin</p> <p>Inhibitor mTOR everolimus u pacientů s autosomálně dominantními polycystickými ledvinami – Tesař72</p> <p>Význam kalium citrátu v léčbě kostních komplikací u houbovitě ledviny – Ryšavá ...3</p>
---	--

POZVÁNÍ NA 11th PRAGUE POSTGRADUATE TRAINING COURSE IN NEPHROLOGY, 21.–23. 1. 2011

Milé kolegyně, vážení kolegové,

dovolte mi pozvat Vás na tradiční vzdělávací kurs **11th Prague Postgraduate Training Course in Nephrology (Nephrology Winter School)**, který se koná ve dnech 21.–23. 1. 2011 v Kongresovém centru IKEM, v Praze 4. Kurs je určen pro všechny zájemce z řad nefrologů i ostatních lékařů a je tentokrát zaměřen na vybraná témata z nefrologie: 1) ischemická choroba ledvin, 2) biomarkery v nefrologii, 3) vybraná témata z dialyzační léčby, 4) vybrané kasuistiky. Novou součástí kursu je i jednodenní CME kurs **ERA-EDTA s tématem Chronic kidney disease – progression and prevention**, s přednáškami předních evropských nefrologů (E. Ritz, N. Lameire, J. Feehally, M. ElNahas, R. Gansevoort, A. Wiecek, G. Spasovski). Podrobný program a organizační podrobnosti viz www.nefrol.cz. Přihlášky na kurs lze podat do 5. 1. 2011, na e-mail rychlik@cesnet.cz, (v kopii renata.dudkova@ikem.cz). Akce je dále podpořena 25 cestovními granty ČNS pro členy ČNS do 35 let věku. Těšíme se na Vaši účast.

Za organizační výbor
Ivan Rychlík

Rejstřík jmenný

(původní komentované práce, řazené abecedně podle prvního autora)

Afshinnia F, et al. Weight loss and proteinuria: systematic review of clinical trials and comparative cohorts. <i>Nephrol Dial Transpl</i> 2010;25:1173–1183.	38	Haynes RJ, et al. Presentation and survival of patients with severe acute kidney injury and multiple myeloma: a 20-year experience from a single centre. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2010;25:419–426.	25
Agarwal R, et al. Intradialytic hypertension is a marker of volume excess. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2010;25:3355–3361.	74	He W, et al. Blockade of Wnt/ β -catenin signaling by paricalcitol ameliorates proteinuria and kidney injury. <i>J Am Soc Nephrol</i> 2011, v tisku.	91
Ayus JC, et al. Transplant nephrectomy associates with improved survival in patients with failed renal allograft. <i>J Am Soc Nephrol</i> 2010;21:374–380.	10	Jalal DI, et al. Increased fructose associates with elevated blood pressure. <i>J Am Soc Nephrol</i> 2010;21:1543–1549.	75
Bernardo AP, et al. Peritoneal membráně phosphate transport status: a cornerstone in phosphate handling in peritoneal dialysis. <i>Clin J Am Soc Nephrol</i> 2011, v tisku.	97	James MT, et al. Weekend hospital admission, acute kidney injury, and mortality. <i>J Am Soc Nephrol</i> 2010;21:845–851.	36
Block GA, et al. Efficacy and safety of SBR759, a new iron-based phosphate binder. <i>Kidney Int</i> 2010;77:897–903.	57	Jiang N, et al. Better preservation of residual renal function in peritoneal dialysis patients treated with low-protein diet supplemented with keto acids: a prospective, randomized trial. <i>Nephrol Dial Transpl</i> 2009;24:2551–2558.	27
Cohen Tervaert TW, et al. Pathologic classification of diabetic nephropathy. <i>J Am Soc Nephrol</i> 2010;21:556–563.	43	Joannidis M, et al. Prevention of acute kidney injury and protection of renal function in the intensive care unit: Expert opinion of the working group for nephrology, ESICM. <i>Intensive Care Med</i> 2010;36:392–411.	4
Contreras G, et al. Recurrence of lupus nephritis after kidney transplantation. <i>J Am Soc Nephrol</i> 2010;21:1200–1207.	51	Korgaonkar S, et al. Serum potassium and outcomes in CKD: Insights from the RRI-CKD Cohort Study. <i>Clin J Am Soc Nephrol</i> 2010;5:762–769.	30
Cooper BA, et al. A randomized, controlled trial of early versus late initiation of dialysis. <i>N Engl J Med</i> . 2010;363:609–619.	54	Köttgen A, et al. Uromodulin levels associate with a common UMOD variant and risk for incident CKD. <i>J Am Soc Nephrol</i> 2010;21:337–344.	8
Cruz DN, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early biomarker for acute kidney injury in an adult ICU population. <i>Intensive Care Med</i> 2010;36:444–451.	20	Landray MJ, et al. Prediction of ESRD and death among people with CKD: the chronic renal impairment in Birmingham (CRIB) prospective cohort study. <i>Am J Kidney Dis</i> 2010;56:1082–1094.	89
Darmon P, et al. Restrictive diet in the elderly: Never say never again. <i>Clin Nutr</i> 2010;29:170–174.	78	Machnik A, et al. Mononuclear phagocyte system depletion blocks interstitial tonicity-responsive enhancer binding protein/vascular endothelial growth factor C expression and induces salt-sensitive hypertension in rats. <i>Hypertension</i> 2010;55:755–761.	22
DeLoach S, et al. Aortic calcification predict cardiovascular events and all cause mortality in renal transplantation. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2009;24:1314–1319.	13	Manfredini F, et al. Exercise training and endothelial progenitor cells in hemodialysis patients. <i>J Int Med Res</i> 2009;37:534–540.	55
Eckardt KU, et al. Hemoglobin variability does not predict mortality in European hemodialysis patients. <i>JASN</i> 2010;21:1765–1775.	87	Mann JFE, et al. Avosentan for overt diabetic nephropathy. <i>J Am Soc Nephrol</i> 2010;21:527–535.	7
Fabris A, et al. Bone disease in medullary sponge kidney and effect of potassium citrate treatment. <i>Clin J Am Soc Nephrol</i> 2009;4:1974–1979.	3	McCullough PA. Commentary: contrast-induced nephropathy and long-term adverse events: cause and effect. <i>Nephrol Dial Transpl</i> 2009;24:3578–3579.	12
Fishbane S, et al. Oral paricalcitol in the treatment of patients with CKD and proteinuria: a randomized trial. <i>Am J Kidney Dis</i> 2009;54:647–662.	23	Murugan R, et al. Acute kidney injury in non-severe pneumonia is associated with an increased immune response and lower survival. <i>Kidney Int</i> 2010;77:527–535.	21
Floege J, et al. Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European hemodialysis population. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2010; <i>Epub ahead of print</i>	77	Piccoli A, et al. Influence of tonsillectomy on the progression of mesangioproliferative glomerulonephritis. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2010;25:2583–2589.	51
Galitzer H, et al. Parathyroid cell resistance to fibroblast growth factor 23 in secondary hyperparathyroidism of chronic kidney disease. <i>Kidney Int</i> 2010;77:211–218.	42	Piccoli GB, et al. Pregnancy in dialysis patients: is the evidence strong enough to lead us to change our counseling policy? <i>Clin J Am Soc Nephrol</i> 2010;5:62–71.	2
Gallagher MP, et al. Long-term cancer risk of immunosuppressive regimens after kidney transplantation. <i>J Am Soc Nephrol</i> 2010;21:852–858.	37	Pun PH, et al. Modifiable risk factors associated with sudden cardiac arrest within hemodialysis clinics. <i>Kidney Int</i> 2010 Sep 1, v tisku.	93
Guba M, et al. Renal function, efficacy, and safety of sirolimus and mycophenolate mofetil after short-term calcineurin inhibitor-based quadruple therapy in de novo renal transplant patients: one-year analysis of a randomized multicenter trial. <i>Transplantation</i> 2010;90:175–183.	60		

Ruilope LM, et al. Blood-pressure reduction with LCZ696, a novel dual-acting inhibitor of the angiotensin II receptor and neprilysin: a randomised, double-blind, placebo-controlled, active comparator study. <i>Lancet</i> 2010;375:1255–1266.	31	Tentori F, et al. Physical exercise among participants in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): correlates and associated outcomes. <i>Nephrol Dial Transpl</i> 2010;25:3050–3062.	96
Segarra A, et al. Successful treatment of membranous glomerulonephritis with rituximab in calcineurin inhibitor-dependent patients. <i>Clin J Am Soc Nephrol</i> 2009;4:1083–1088.	32	Townamchai N, et al. Endothelial progenitor cells in Asian kidney transplant patients. <i>Transplant Proc</i> 2010;42:1690–1694.	71
Shimizu H, et al. siRNA-based therapy ameliorates glomerulonephritis. <i>J Am Soc Nephrol</i> 2010;21:622–633.	34	Udayaraj UP, et al. Chronic kidney disease in kidney transplant recipients – it is different from chronic native kidney disease? <i>Transplantation</i> 2010;90:765–770.	70
Sinico RA, et al. Renal involvement in primary antiphospholipid syndrome: retrospective analysis of 160 patients. <i>Clin JASN</i> 2010;65:1211–1217.	49	Verdalles U, et al. Factors predicting mortality in elderly patients on dialysis. <i>Nephron Clin Pract</i> 2010;115:c28–c34.	40
Solomon SD, et al. Erythropoietic response and outcomes in kidney disease and type 2 diabetes. <i>N Engl J Med</i> 2010;363:1146–1155.	69	Walsh RC, et al. Proteasome inhibitor-based primary therapy for antibody-mediated renal allograft rejection. <i>Transplantation</i> 2010;89:277–284.	11
Srai SK, et al. Erythropoietin regulates intestinal iron absorption in a rat model of chronic renal failure. <i>Kidney Int</i> 2010;78:660–667.	90	Walz G, et al. Everolimus in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. <i>N Engl J Med</i> 2010;363:830–840.	72
Stock PG, et al. Outcomes of kidney transplantation in HIV-infected recipients. <i>N Engl J Med</i> 2010;363:2004–2014.	98	Wolf G, et al. Diabetic foot syndrome and renal function in type 1 and 2 diabetes mellitus show close association. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2009;24:1896–1901.	14
Stolker JM, et al. Pre-procedural glucose levels and the risk for contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing coronary angiography. <i>J Am Coll Cardiol</i> 2010;55:1433–1440.	35	Xi W, et al. Who should be referred for a fistula? A survey of nephrologists. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2010;25:2644–2651.	94
Stone JH, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. <i>N Engl J Med</i> 2010;363:221–232.	53	Yeh SS, et al. Report of a pilot, double-blind, placebo-controlled study of megestrol acetate in elderly dialysis patients with cachexia. <i>J Ren Nutr</i> 2010;1:52–62.	39
Szczzech LA, et al. Acute kidney injury and cardiovascular outcomes in acute severe hypertension. <i>Circulation</i> 2010;121:2183–2191.	61	Yilmaz MI, et al. Normalization of endothelial dysfunction following renal transplantation is accompanied by a reduction of circulating visfatin/NAMPT. A novel marker of endothelial damage? <i>Clin Transplant</i> 2009;23:241–248.	58
Tang SCW, et al. Long-term study of mycophenolate mofetil treatment in IgA nephropathy. <i>Kidney Int</i> 2010;77:543–549.	24	Zeeuw Agarwal de R, et al. Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomised controlled trial. <i>Lancet</i> 2010, v tisku.	91



PF 2011

Redakční rada přeje všem čtenářům úspěšný start do nového
roku 2011 a hodně volného času stráveného
nad stránkami Postgraduální nefrologie