

Current Opinion in Nephrology and Hypertension

ČESKÉ VYDÁNÍ

Vedoucí redaktor:

Prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN

 Wolters Kluwer Health | Lippincott
Williams & Wilkins

 **MEDICAL TRIBUNE** CZ
CLEN SKUPINY  **Süddeutscher Verlag**

Vychází za podpory
edukačního grantu

abbvie

Current Opinion in Nephrology and Hypertension

ČESKÉ VYDÁNÍ

- 1 Dietní doporučení u chronického onemocnění ledvin – nejen omezení příjmu bílkovin**
Nimrit Goraya a Donald E. Wesson

- 6 Vitamin D a hypertenze – nové poznatky a přehled**
Hector Tamez a Ravi I. Thadhani

- 14 Jak předcházet intradialyzační hypotenzi**
Rajiv Agarwal

- 20 Abstrakta**

 **MEDICAL TRIBUNE CZ**
ČLEN SKUPINY SV SÜDDEUTSCHER VERLAG

abbvie

Current Opinion in Nephrology and Hypertension

© 2013 Lippincott Williams & Wilkins

<http://journals.lww.com/co-nephrolhypertens>

Impact factor: 4,331

Editor: Barry M. Brenner, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts, USA

České vydání. Licence poskytnuta vydavatelstvím Lippincott Williams & Wilkins.

Výběr článků a odborná redakce: prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, II. interní klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

Vydavatel: MEDICAL TRIBUNE CZ, s.r.o., Na Moráni 5, 128 00 Praha 2

IČ: 26158299; tel.: 224 910 766; e-mail: lipovskak@tribune.cz, www.tribune.cz

Periodicita: dvakrát ročně

Datum vydání: únor 2013

Redakce: Mgr. Hana Kučerová

Grafická úprava a zlom: Radka Pojkarová

Vychází za podpory edukačního grantu společnosti AbbVie s.r.o.

MEDICAL TRIBUNE CZ, s.r.o., má výhradní právo na překlady a publikaci článků z časopisu Current Opinion in Nephrology and Hypertension.

Požizování kopií jakéhokoli článku nebo jeho části a jejich šíření v jakékoli formě bez předchozího souhlasu nakladatelství Lippincott Williams & Wilkins a MEDICAL TRIBUNE CZ, s.r.o., je zakázáno.

Články obsažené v této publikaci jsou názorem autorů a MEDICAL TRIBUNE CZ ani AbbVie neodpovídají za jejich obsah.

MEDICAL TRIBUNE CZ neodpovídá za obsah reklamy.

© 2013 MEDICAL TRIBUNE CZ, s.r.o.

ISSN 1802-3827. Registrováno pod č. MK ČR E 17375

Dietní doporučení u chronického onemocnění ledvin – nejen omezení příjmu bílkovin

Nimrit Goraya^{a,b} a Donald E. Wesson^{a,b}

Účel přehledu

Abychom snížili břemeno progresy chronického onemocnění ledvin (CKD) do fáze terminálního selhání ledvin, je z obecného hlediska žádoucí zavedení dalších nefroprotektivních strategií. Kliničtí lékaři někdy používají omezení příjmu bílkovin k ochraně ledvin, přestože v rozsáhlé studii nebyla prokázána účinnost tohoto postupu. Malé studie podporují koncept, že nefroprotektivní účinek přináší snížení obsahu kyselin ve stravě, zahrnující zvýšenou konzumaci alkalizujících potravin, jako ovoce či zeleniny. Předkládáme přehled těchto studií ve světle současných nefroprotektivních doporučení.

Nové poznatky

Animální modely CKD ukazují, že konzumované proteiny indukující acidózu zhoršují progresi nefropatie, zatímco proteiny indukující alkalózu progresi zmírňují, a dále že zvýšený příjem acidifikujících, ale nikoli alkalizujících proteinů ve stravě progresi zhoršuje. Z výsledků klinických studií vyplývá, že snížení příjmu kyselin stravou pomocí alkálií se sodným kationtem zmírňuje poškození ledvin a zpomaluje progresi nefropatie u pacientů s CKD se sníženou glomerulární filtrací; alkalizující ovoce a zelenina zmírňuje poškození ledvin u pacientů se sníženou glomerulární filtrací a zlepšuje také metabolickou acidózu u CKD.

Souhrn

Význam v ovlivňování progresy nefropatie má pravděpodobně spíše druh proteinu než jeho množství. Alkalizující potraviny by mohly být cestou ke snížení acidity stravy, tedy strategií, která v malých studiích zpomalovala progresi nefropatie. Další studie prokáží, jestli bychom měli pacientům s CKD podávat alkalizující potraviny jako součást léčby.

Klíčová slova

acidóza, bikarbonát, poškození ledvin, selhání ledvin, strava

ÚVOD

Chronické onemocnění ledvin (chronic kidney disease, CKD) společně s diabetem a hypertenzí představuje v populaci v USA hlavní zdravotní břemeno a všechna tato onemocnění vykazují nejvyšší incidenci mezi chronickými onemocněními [1]. Nefroprotektivní strategie, jako snížení krevního tlaku či léčba blokující systém renin–angiotensin–aldosteron (RAAS), sice progresivní pokles glomerulární filtrace (glomerular filtration rate, GFR) u pacientů s diabetem 2. typu s makroalbuminurickou CKD [2,3] nebo u nemocných s hypertenzní nefropatií se sníženou GFR zpomalují, ovšem bohužel nejsou schopny ho zastavit [4]. Dietní léčba CKD je obecně zaměřena na omezení příjmu látek, které se mohou kumulovat až do toxických koncentrací, jako je draslík či fosfor [5,6], na omezení příjmu sodíku pro lepší kontrolu krevního tlaku a intravaskulárního objemu [5] a na doporučení příjmu bílkovin v množství, které udrží adekvátní výživu [5]. Naproti tomu je tato léčba mnohem méně zaměřena na zachování GFR. Ačkoli vysokoproteinová strava může zhoršit progresi nefropatie [7] a několik studií naznačuje, že omezení bílkovin ve stravě může zpomalit její progresi [8], nejrozsáhlejší studie prokázala, že všeobecné omezení bílkovin progresi nefropatie nezpomaluje [9]. Navíc omezení

příjmu bílkovin ve stravě u pacientů s CKD, kteří mají zvýšený katabolismus proteinů [10], může zhoršovat riziko proteinové malnutrice [5]. Několik studií publikovaných v poslední době naznačuje, že ovlivnit poškození ledvin, které je spojeno s poklesem GFR, může pomoci spíše druh bílkovin než jejich absolutní množství [11••]. Tento přehledový článek probírá účinky příjmu proteinů ve stravě na progresi nefropatie; pokusí se zodpovědět otázku, zda je důležitou determinantou vlivu bílkovin na progresi nefropatie spíše druh bílkovin než jejich množství ve stravě, a zhodnotit obecný přístup k preskripci množství bílkovin ve stravě pro pacienty s CKD.

^aTexas A&M Health Sciences Center College of Medicine a ^bScott and White Healthcare Departments of Internal Medicine, Temple, Texas, USA

Adresa pro korespondenci: Donald E. Wesson, MD, Texas A&M College of Medicine, Scott and White Healthcare, 2401 South 31st St, Temple, TX 76508, USA

E-mail: dwesson@swmail.sw.org

Dietary management of chronic kidney disease: protein restriction and beyond

Curr Opin Nephrol Hypertens 2012; 21:635–640

© 2012 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

BÍLKOVINY VE STRAVĚ A PROGRESI NEFROPATIE

Animální modely CKD se většinou vytvářejí chirurgickou ischemizací s následným infarktem či odstraněním ledvinné tkáně ve dvou krocích – kompletním odstraněním jedné ledviny a částečným odstraněním zbývajících ledvin po několika dnech [12–15]. Klasickým modelem je 5/6 nefrektomie, u které jsou 2/3 zbývajících ledvin ischemizovány či odstraněny, a to obvykle u potkanů [13–15]. GFR u tohoto modelu odpovídá spíše zhruba 1/3 než 5/6 počáteční GFR z důvodu hyperfunkce zbývajících nefronů. Tito potkani po 5/6 nefrektomii mají typicky metabolickou acidózu, pokud konzumují standardní stravu potkanů s bílkovinami založenými na kaseinu, který indukuje acidózu [14]. Výzkumníci již také použili model 2/3 nefrektomie, ve kterém je 1/3 zbývajících nefronů odstraněna, čímž se dosáhne hodnoty GFR odpovídající přibližně 2/3 výchozí hodnoty [15], opět z důvodu hyperfunkce zbylých nefronů. Modely CKD po 2/3 nefrektomii u pacientů s méně významně sníženou GFR bez metabolické acidózy (měřeno parametry plazmatické acidobáze) vykazují také progresivní pokles GFR [16].

Zvířata po 5/6 nefrektomii a 2/3 nefrektomii krmená standardní stravou potkanů vykazují progresivní pokles GFR [12,14,15,17], který je potencován zvýšeným příjmem bílkovin ve standardní stravě [12,14] a při omezení bílkovin je naopak zmírněn [12,14,18]. Tento progresivní pokles GFR navozený stravou založenou na kaseinu zmírňují látky inhibující tvorbu či funkci angiotensinu II [19], což podporuje hypotézu o zprostředkující úloze angiotensinu II v progresi nefropatie indukované kaseinem po nefrektomii.

JE VE STRAVĚ VÝZNAMNĚJŠÍ DETERMINANTOU PROGRESI NEFROPATIE SPÍŠE DRUH BÍLKOVIN, NEBO JEJICH MNOŽSTVÍ?

Jak již bylo zmíněno, kasein je protein standardní stravy potkanů. Po vstřebání zvyšuje tvorbu kyselin, protože při metabolizaci poměrně velkého množství aminokyselin se tvoří kyseliny [20]. Na rozdíl od zhoršení poškození ledvin [21,22] a progresi nefropatie [12,14,15,17,18] indukované kaseinovou stravou u potkanů se po podání stravy obsahující alkalizující proteiny, jako například sóju, poškození ledvin [14,21] a pokles GFR [14,23] zmírňuje. Poškození ledvin u pacientů s CKD 2. stadia (GFR 60–89 ml/min) na podkladě hypertenzní nefropatie [11••] obdobně zmírňuje přidání alkalizujícího ovoce a zeleniny k acidifikující stravě typické pro průmyslově rozvinuté společnosti [20].

ACIDIFIKUJÍCÍ ČI ALKALIZUJÍCÍ VLASTNOSTI KONZUMOVANÝCH PROTEINŮ BY MOHLY OVLIVŇOVAT PROGRESI NEFROPATIE

Studie u zvířat i u lidí podporují hypotézu, že o poškození ledvin a progresi nefropatie rozhoduje typ konzumovaného proteinu, přesněji jeho vliv na endogenní tvorbu kyselin či bází. Jak již bylo zmíněno, strava potkanů založená na kaseinu zhoršuje progresi nefropatie u potkanů po 5/6 nefrektomii [12,19] i po 2/3 nefrektomii [15,17] a zhoršuje poškození ledvin u zvířat po 5/6 nefrektomii [22] a s intaktním množstvím nefronů [21]. Alkálie ve stravě, jako je na-

KLÍČOVÉ BODY

- Dosud získané údaje nepodporují omezení příjmu bílkovin ve stravě jako způsob nefroprotektce u pacientů s chronickým onemocněním ledvin.
- Zdá se, že v ovlivnění progresi nefropatie je důležitější spíše druh bílkovin než jejich přijaté množství.
- Racionální volbou diety pro pacienty s chronickým onemocněním ledvin je patrně dieta DASH, doporučovaná pro pacienty s hypertenzí, neboť snižuje krevní tlak a snad tak působí nefroprotektivně.

trium-bikarbonát, zmírňují progresi nefropatie u potkanů po 5/6 nefrektomii [14] i po 2/3 nefrektomii [15,17] krmných stravou založenou na kaseinu, ale nemají přídatný příznivý vliv na progresi u zvířat krmných stravou založenou na sójovém proteinu. Ačkoli zvýšené množství vstřebaného kaseinu podporuje progresi nefropatie u potkanů po 5/6 nefrektomii [12], zvýšení příjmu proteinů, jako je sójový protein, nezhoršuje progresi nefropatie u potkanů po 5/6 nefrektomii [14]. Navíc přidání NaHCO_3 do stravy zvířat s intaktním množstvím nefronů krmných stravou založenou na sójovém proteinu již nemá další přídatný ochranný vliv při poškození ledvin [21]. Naopak alkálie, jako NaHCO_3 , ve stravě zmírňuje poškození ledvin u potkanů po 5/6 nefrektomii krmných standardní stravou založenou na kaseinovým proteinu [22] a u potkanů s intaktním množstvím nefronů [21]. Tyto údaje podporují hypotézu, že zhoršení progresi nefropatie a poškození ledvin při standardní stravě potkanů bylo zprostředkováno acidifikujícími vlastnostmi kaseinu, a ukazují také, že progresi nefropatie způsobují spíše acidifikující či alkalizující vlastnosti konzumovaných proteinů než jejich množství.

MOŽNÉ MECHANISMUSY Vlivu ACIDOBÁZE NA PROGRESI NEFROPATIE

Progresi nefropatie u potkanů po 5/6 nefrektomii je částečně způsobena přítomnou metabolickou acidózou prostřednictvím receptorů pro endotelin A [14]. Tito potkani po 5/6 nefrektomii mají vyšší renální koncentrace endotelinu 1 (ET-1), které se vracejí k hodnotám kontrol (u kontrolně nefrektomovaných potkanů) po podání perorálních alkálií. Tyto studie prokázaly, že metabolická acidóza z důvodu významně snížené GFR a příjmu kaseinu zvyšuje renální koncentrace ET-1, které zprostředkovávají progresi nefropatie. Protože endotelin zprostředkovává u potkanů po 5/6 nefrektomii acidifikaci v distálním nefronu [13], může být prospěšný vliv endotelinu na posílení acidifikace v tomto modelu provázen škodlivými následky v podobě progresi nefropatie [14].

Ačkoli metabolická acidóza přispěla u potkanů po 5/6 nefrektomii k progresi nefropatie, potkani po 2/3 nefrektomii bez metabolické acidózy také vykazovali progresivní pokles GFR, který byl zmírněn perorálně podávanými alkáliemi [15,17]. Jak bylo patrné po 5/6 nefrektomii, také potkani po 2/3 nefrektomii měli vyšší renální koncentrace ET-1, aldosteronu [17] a angiotensinu II [24•]. Každá z těchto tří látek se u potkanů po 2/3 nefrektomii podílí na acidifikaci

distálního nefronu [24[•]]. Další studie prokázaly, že u těchto potkanů po 2/3 nefrektomii docházelo k retenci kyselin z důvodu snížené GFR, ačkoli GFR nebyla natolik snižena, aby byla spojena s metabolickou acidózou [15,18,24[•]]. Retence kyselin spojená se sníženou GFR zvyšuje renální koncentrace ET-1, aldosteronu a angiotensinu II, z nichž každý pak zprostředkovává progresi nefropatie [15,18,19]. Podání alkálií ve stravě potkanů po 2/3 nefrektomii kompenzuje retenci kyselin na úroveň, která je u kontrolně operovaných zvířat, což vede k poklesu renálních koncentrací ET-1, aldosteronu a angiotensinu II a zmírňuje progresi nefropatie. Pacienti se sníženou GFR (ovšem ne natolik, aby byla spojena s metabolickou acidózou) mohou vykazovat progresivní pokles GFR [4,16]; u těchto pacientů zřejmě dochází k retenci kyselin a také ke zvýšení plazmatických koncentrací a močové exkrece ET-1 a aldosteronu [25^{••}]. Proto by také mohly endotelin a aldosteron (a snad i angiotensin II) zprostředkovávat progresi nefropatie u pacientů se sníženou GFR bez metabolické acidózy. Jak bylo již poznamenáno u potkanů po 5/6 nefrektomii a u pacientů s významně sníženou GFR provázenou metabolickou acidózou, mohou také potkani po 2/3 nefrektomii a pacienti s méně vyjádřeným poklesem GFR neprovázeným metabolickou acidózou vykazovat v podmínkách snížené GFR vyšší acidifikaci v distálním nefronu, která je zprostředkována ET-1, aldosteronem a angiotensinem II a která tím také vede k dlouhodobé expozici nepříznivým účinkům spojeným s progresí nefropatie.

Léčiva, která inhibují účinek angiotensinu II na ledviny, jsou základem nefroprotektivní léčby [26,27], což je v souladu s údaji z animálních studií potvrzujícími úlohu angiotensinu II ve zprostředkování progresi nefropatie [19]. Je zajímavé, že plazmatické koncentrace angiotensinu II byly u pacientů s CKD zvýšené [28]; krmivo založené na kaseinu zvyšovalo u potkanů po 2/3 nefrektomii renální koncentrace angiotensinu II [24[•]] a konzumované kyseliny zvyšovaly u zvířat s intaktním množstvím nefronů renální koncentrace angiotensinu II i receptorů pro angiotensin II [29]. Angiotensin II také zvyšuje renální koncentrace ET-1 [30] a aldosteronu [31], a tak mohou zvýšené renální koncentrace angiotensinu II a/nebo jeho receptorů přispívat ke zvýšeným renálním koncentracím ET-1 a aldosteronu, které byly pozorovány u potkanů po 2/3 nefrektomii [15,17]. To, zda ke zvýšené renální aktivitě angiotensinu II u pacientů přispívají snížená GFR, metabolická acidóza a/nebo retence kyselin, určí další studie, které rovněž prokáží, zda sodné alkálie a/nebo konzumované alkálie, jako například alkalizující ovoce a zelenina, snižují renální aktivitu angiotensinu II a tím zmírňují progresi nefropatie.

KONZUMOVANÉ ALKÁLIE A PROGRESI NEFROPATIE

Současné doporučené postupy pro pacienty s CKD a sérovou koncentrací bikarbonátu nižší než 22 mmol/l [32] zahrnují léčbu alkáliemi – citrátem sodným či natrium-bikarbonátem. Léčba těchto pacientů natrium-bikarbonátem [33] či citrátem sodným [34] skutečně zpomalila progresi nefropatie. Tyto nedávno publikované studie tak přiřazují nefroprotektici k indikacím, pro které by pacienti s CKD

a sérovou koncentrací bikarbonátu nižší než 22 mmol/l měli být léčeni [32]. Alkalizační léčba u pacientů s CKD i bez přítomnosti metabolické acidózy zmírňuje poškození ledvin [11^{••},16] a zpomaluje progresi nefropatie [16]; je však třeba provést více studií, které by jasněji určily hodnotu sérové koncentrace bikarbonátu, při níž by měla být zahájena alkalizační léčba. Stanovení této koncentrace je zvláště důležité, protože u většiny pacientů se sníženou GFR na podkladě makroalbuminurické diabetické nefropatie u pacientů s diabetem 2. typu [26] a na podkladě hypertenzní nefropatie [4] dochází k progresivnímu poklesu GFR i přes vyhovující kontrolu krevního tlaku a léčbu inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu (angiotensin-converting enzyme, ACE). U všech pacientů v těchto studiích, zkoumajících účinky alkálií ve stravě na progresi nefropatie, se dosahuje poklesu tlaku pomocí medikace zahrnující blokátory systému RAAS, a proto by mohlo zavedení sodných alkálií představovat přídatnou účinnou nefroprotektivní strategii k těm stávajícím. Pokud se v budoucích rozsáhlejších studiích potvrdí, že alkálie ve stravě zpomalují progresi nefropatie, byla by to finančně nenáročná a snadno použitelná doplňková léčba k současným nefroprotektivním strategiím.

MOHOU NESODÍKOVÉ ALKÁLIE ÚČINNĚ LÉČIT METABOLICKOU ACIDÓZU A/NEBO BÝT NEFROPROTEKTIVNÍ?

Strava v průmyslově rozvinutých společnostech je obecně značně acidifikující pro svůj vysoký poměr acidifikujících proteinů k proteinům alkalizujícím [20]. Znamená to, že většina lidí v těchto zemích konzumuje stravu, která zvyšuje čistou endogenní tvorbu kyselin, což je faktor spojený s vyšším rizikem progresi nefropatie u pacientů se sníženou GFR [35^{••}]. Jiné studie [36,37] ukazují, že nižší sérová koncentrace bikarbonátu, byť v normálním rozmezí, byla spojena s rychlejším poklesem GFR a s celkově horšími výslednými ukazateli funkce ledvin. Tyto údaje naznačují, že acidifikující strava může podpořit progresi nefropatie dokonce i při nepřítomnosti metabolické acidózy indikované acidobazickými parametry v séru. Taková strava u zvířat navozuje retenci kyselin, dokonce i u těch zvířat, která mají intaktní množství nefronů [38], a činí pravděpodobně totéž i u pacientů se sníženou GFR bez metabolické acidózy [25^{••}]. Retence kyselin přetrvává, dokud nedojde ke snížení množství kyselin ve stravě přidáním alkálií či nahrazením acidifikující stravy stravou alkalizující [38]. Obdobně je retence kyselin u potkanů po 2/3 nefrektomii bez metabolické acidózy udržována acidifikující stravou, ale zmírní se, pokud tito potkani dostanou alkalizující stravu [15]. Snížení poklesu GFR a zmírnění poškození ledvin alkalizujícími bílkovinami ve stravě bylo spojeno s nižší endogenní tvorbou kyselin, jak bylo zjištěno pomocí poklesu čisté močové exkrece kyselin (net acid excretion, NAE) a snížené retence kyselin [14,15,17].

Ovoce a zelenina jsou významně alkalizující potraviny [20], které u pacientů s CKD zlepšují metabolickou acidózu [39]. Je důležité, že ovoce a zelenina u pacientů s CKD a sníženou GFR bez metabolické acidózy snižují hodnoty ukazatelů poškození ledvin v moči, stejně jako čistou močovou exkreci kyselin [11^{••}]. Proto by ovoce a zelenina moh-

ly představovat účinnou intervenci zaměřenou na zlepšení metabolické acidózy u pacientů s CKD a mohly by poskytovat nefroprotektici pacientům s metabolickou acidózou i bez ní. Přidání ovoce a zeleniny by mohlo být zvláště užitečné u pacientů s indikací k dietní alkalizační léčbě, kteří nesnášejí nálož sodíku v rámci této alkalizační léčby z důvodu příliš nízké GFR. Toto další zatížení sodíkem by mohlo zhoršit hypertenzi a objemové přetížení u pacientů s velmi nízkou GFR. Bez ohledu na popsany užitek ovoce a zeleniny vyžaduje zvýšený příjem draslíku u pacientů s nízkou GFR opatrnost při zvažování takové léčby. Studie ukazují, že šestiměsíční léčba ovocem a zeleninou nevede k hyperkalémii u jedinců bez diabetu s průměrnou clearance kreatininu 16,1 ml/min (0,27 ml/s) [39], což do určité míry tlumí opatrnost při indikaci této diety. Zatímco očekáváme rozsáhlejší studie, které ověří účinnost ovoce a zeleniny jako nefroprotektivní intervence, snižuje dieta ze studie DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) s vysokým obsahem ovoce a zeleniny krevní tlak [40] a je již doporučována pacientům s hypertenzí s či bez CKD [41]. Zdá se tedy být účinnou metodou snížení množství kyselin ve stravě. Ovoce a zelenina u pacientů s mírně sníženou GFR bez metabolické acidózy skutečně vedle inhibice ACE snižuje systolický krevní tlak, zatímco alkálie, jako natrium-bikarbonát, tento účinek nemají [11••]. Proto by antihypertenzní účinek ovoce a zeleniny mohl poskytovat další nefroprotektivní a kardioprotektivní prospěch a mohl by být u některých pacientů preferován před alkalizující léčbou obsahující sodný kationt (Na^+).

ÚVAHY O DALŠÍM VÝVOJI DOPORUČENÍ O BÍLKOVINÁCH VE STRAVĚ U CHRONICKÉHO ONEMOCNĚNÍ LEDVIN

Vzhledem k tomu, že omezení bílkovin ve stravě nezpomaluje progresi nefropatie [9] a naopak zvyšuje riziko malnutrice [5] s velmi nepříznivými důsledky pro morbiditu a mortalitu [42], nebude pravděpodobně restrikce proteinů doporučována jako nefroprotektivní strategie. U těchto pacientů se zvýšeným katabolismem proteinů budou kliničtí lékaři spíše předepisovat bílkoviny v množství potřebném pro udržení adekvátního nutričního stavu [10]. Vzhledem k tomu, že většina pacientů s CKD má hypertenzi a dieta DASH je doporučována jako léčba hypertenze první linie [41], je tato dieta dobrou volbou poskytující proteiny vysoké biologické hodnoty, většinou jako ovoce a zelenina, a rovněž alkálie spojené s výše zmiňovanými příznivými účinky. Alkálie ve stravě také snižují proteinový katabolismus u CKD [43] a redukce kyselin ve stravě u pacientů s CKD tedy může přinášet různé výhody. Jak již bylo uvedeno, kliničtí lékaři však musí zajistit, aby u pacientů nedošlo ke vzniku hyperkalémie z důvodu zvýšeného příjmu draslíku spojeného s vyšší spotřebou ovoce a zeleniny. Jestliže se nedosáhne snížení příjmu kyselin ve stravě přidáním čerstvého ovoce a zeleniny (raději čerstvého, abychom se vyhnuli přidatnému zvýšení Na^+ u předem připraveného ovoce a zeleniny) v rámci diety DASH (např. z důvodu hyperkalémie, nedosažitelnosti či cenové nedostupnosti), může být alternativou alkalizační léčba s Na^+ , ale pouze pro pacienty s takovým stupněm GFR, kdy je přidání Na^+ dobře snášeno.

SMĚR DALŠÍHO VÝVOJE

U mnoha pacientů s CKD a sníženou GFR jsou k dispozici důkazy o pokračující progresi nefropatie i přes uplatnění aktuálních nefroprotektivních intervencí, a proto je třeba hledat další nefroprotektivní strategie. Dietní intervence jsou obecně cenově nenáročné a dobře snášené a budou vítaným doplňkem současných strategií zaměřených na zpomalení či zastavení progresu nefropatie. Rozsáhlejší studie potvrdí či vyvrátí výsledky malých studií prokazujících účinnost redukce kyselin ve stravě pomocí alkálií na zpomalení progresu nefropatie. Pokud budou výsledky těchto menších studií podpořeny výsledky rozsáhlejších studií, bude třeba uskutečnit další studie, které určí sérovou koncentraci celkového bikarbonátu, při níž bude nejvhodnější tuto léčbu zahájit. Budoucí studie také vyhodnotí relativní účinnost alkálií s obsahem Na^+ v porovnání se strategiemi založenými na konzumaci ovoce a zeleniny v redukci kyselin ve stravě a vytipují pacienty, pro které jsou jednotlivé uvedené léčebné možnosti nejvhodnější.

ZÁVĚR

Doporučení o příjmu bílkovin ve stravě u pacientů s CKD se rozhodně musí zaměřit na poskytnutí dostatečného množství proteinů vysoké biologické hodnoty k podpoře adekvátní nutrice. V současné době nelze omezení příjmu bílkovin ve stravě doporučit jako rutinní nefroprotektivní strategii u pacientů s CKD s ohledem na absenci přesvědčivých údajů z rozsáhlých studií, které by podpořily její účinnost a vyloučily riziko proteinové malnutrice u těchto pacientů se zvýšeným proteinovým katabolismem. Menší studie sice prokazují účinnost redukce kyselin ve stravě pomocí alkálií s obsahem Na^+ či pomocí ovoce a zeleniny v dosažení nefroprotektce, ale tyto studie vyžadují potvrzení výsledků rozsáhlejšími studiemi. Do té doby se zdá rozumné řídit se aktuálními doporučenými postupy, které navrhuji používat u hyperteniků dietu DASH, s vědomím, že tito pacienti tvoří většinu nemocných s CKD.

Prohlášení

Žádné.

Střet zájmů

Autoři neuvedli žádný střet zájmů.

ODKAZY A DOPORUČENÁ LITERATURA

Zvláště významné práce zveřejněné během roku přípravy tohoto přehledového článku jsou označeny takto:

- = významné,
- = mimořádně významné.

1. US Renal Data System: USRDS 2009. Annual Data Report: The National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD; 2010.
2. 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.
3. 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.
4. Appel LJ, Wright JT Jr, Tom Greene T, et al. Long-term effects of renin-angiotensin-system-blocking therapy and a low blood pressure goal on progres-

- sion of hypertensive chronic kidney disease in African Americans. *Arch Intern Med* 2008; 168:832–839.
5. Beto J, Bansal VK. Medical nutrition therapy in chronic kidney failure: integrating clinical practice guidelines. *J Am Dietetic Assn* 2009; 104:404–409.
 6. Malluche HH, Mawad H. Management of hyperphosphataemia of chronic kidney disease: lessons from the past and future directions. *Nephrol Dialysis Transplant* 2002; 17:1170–1175.
 7. Friedman AN. High-protein diets: potential effects on the kidney in renal health and disease. *Am J Kidney Dis* 2004; 44:950–962.
 8. Mitch WE, Walser M, Steinman TI, et al. The effect of keto-acid supplement to a restricted diet on the progression of chronic renal failure. *N Engl J Med* 1984; 311:623–629.
 9. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med* 1994; 330:877–884.
 10. Mak RH, Cheung W. Energy homeostasis and cachexia in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2006; 21:1807–1814.
 11. Goraya N, Simoni J, Jo C-H, Wesson DE. Dietary acid reduction with fruits and vegetables or sodium bicarbonate reduces kidney injury in subjects with moderately reduced GFR due to hypertensive nephropathy. *Kid Int* 2012; 81:86–93.
 - Přidání ovoce a zeleniny či natrium-bikarbonátu do stravy pacientům s CKD 2. stadia (GFR 60–89 ml/min) na podkladě hypertenzní nefropatie snížilo hodnoty ukazatelů poškození ledvin v moči. Ovoce a zelenina také snižovaly systolický krevní tlak, což se ale netýkalo natrium-bikarbonátu.
 12. Hostetter TH, Meyer TW, Rennke HG, et al. Chronic effects of dietary protein in the rat with intact and reduced renal mass. *Kidney Int* 1986; 30:509–517.
 13. Wesson DE. Endogenous endothelins mediate augmented acidification in remnant kidneys. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:1826–1835.
 14. Phisitkul S, Hacker C, Simoni J, et al. Dietary protein causes a decline in the glomerular filtration rate of the remnant kidney mediated by metabolic acidosis and endothelin receptors. *Kidney Int* 2008; 73:192–199.
 15. Wesson DE, Simoni J. Increased tissue acid mediates progressive GFR decline in animals with reduced nephron mass. *Kidney Int* 2009; 75:929–935.
 16. Mahajan A, Simoni J, Sheather S, et al. Daily oral sodium bicarbonate preserves glomerular filtration rate by slowing its decline in early hypertensive nephropathy. *Kidney Int* 2010; 78:303–309.
 17. Wesson DE, Simoni J. Acid retention during kidney failure induces endothelin and aldosterone production which lead to progressive GFR decline, a situation ameliorated by alkali diet. *Kidney Int* 2010; 78:1128–1135.
 18. El Nahas AM, Paraskevou H, Zoob SN, et al. Effect of dietary protein restriction on the development of renal failure after subtotal nephrectomy. *Clin Sci* 1983; 65:399–406.
 19. Anderson S, Meyer TW, Renke HG, Brenner BM. Control of glomerular hypertension limits progressive glomerular injury in rats with reduced renal mass. *J Clin Invest* 1985; 76:612–619.
 20. Remer T. Influence of nutrition on acid-base balance: metabolic aspects. *Eur J Nutr* 2001; 40:214–220.
 21. Wesson DE, Nathan T, Rose T, et al. Dietary protein induces endothelin-mediated kidney injury through enhanced intrinsic acid production. *Kidney Int* 2007; 71:210–217.
 22. Nath KA, Hostetter MK, Hostetter TH. Pathophysiology of chronic tubulointerstitial disease in rats: Interactions of dietary acid load, ammonia, and complement component C3. *J Clin Invest* 1985; 76:667–675.
 23. Walls J, Williams AJ. Influence of Soya protein on the natural history of a remnant kidney model in the rat. *Contr Nephrol* 1988; 60:179–187.
 24. Wesson DE, Jo C-H, Simoni J. Animals with reduced GFR but no metabolic acidosis nevertheless have increased distal nephron acidification induced by acid retention and mediated through angiotensin II receptors. *Kidney Int* 2012 (v tisku).
 - Zvířata po 2/3 nefrektomii bez metabolické acidózy vykazovala retenci kyselin, která zvyšovala renální koncentrace angiotensinu II, endotelinu 1 a aldosteronu. Každá z těchto tří látek zprostředkovávala zvýšenou acidifikaci distálního nefronu, s největším podílem angiotensinu II.
 25. Wesson DE, Simoni J, Broglio K, Sheather S. Acid retention accompanies reduced GFR in humans and increases plasma levels of endothelin and aldosterone. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011; 300:F830–F837.
 - Pacienti se sníženou GFR bez metabolické acidózy vykazovali retenci kyselin (zjištěno nepřímými metodami), která zprostředkovávala zvýšené plazmatické a močové koncentrace endotelinu a aldosteronu.
 26. Lewis EF, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993; 329:1456–1462.
 27. Wright JT Jr, Bakris G, Greene T, et al. Effects of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *J Am Med Assoc* 2002; 288:2421–2431.
 28. Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, et al. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008; 73:391–398.
 29. Ng H-Y, Chen H-C, Tsai Y-C, et al. Activation of intrarenal renin-angiotensin system during metabolic acidosis. *Am J Nephrol* 2011; 34:55–63.
 30. Sasser J, Pollock JS, Pollock D. Renal endothelin in chronic angiotensin II hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Physiol* 2002; 283:R243–R248.
 31. Xue C, Siragy HM. Local renal aldosterone system and its regulation by salt, diabetes, and angiotensin type 1 receptor. *Hypertension* 2005; 46:584–590.
 32. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for nutrition in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2000; 35:S1–S140.
 33. deBrito-Ashurst I, Varagunam M, Raftery MJ, Yaqoob M. Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:2075–2084.
 34. Phisitkul S, Khanna A, Simoni J, et al. Amelioration of metabolic acidosis in subjects with low GFR reduces kidney endothelin production, reduces kidney injury, and better preserves GFR. *Kidney Int* 2010; 77:617–623.
 35. Scialla JJ, Appel LJ, Astor B, et al. Net endogenous acid production is associated with faster decline in GFR in African Americans. *Kidney Int* 2012; 82:106–112.
 - Sekundární analýza kohorty studie AASK (African American Study of Kidney Disease) ukázala, že čistá endogenní tvorba kyselin byla – převážně z důvodu zvýšeného příjmu kyselin ve stravě – spojena s rychlejším poklesem GFR u těchto pacientů, z nichž všichni vstoupili do studie již se sníženou GFR.
 36. Rapheal KL, Wei G, Baird BC, et al. Higher serum bicarbonate levels within the normal range are associated with better survival and renal outcomes in African Americans. *Kidney Int* 2010; 79:1341–1352.
 37. Shah SN, Melamed ML. Serum bicarbonate levels and the progression of renal disease: a cohort study. *Am J Kidney Dis* 2009; 54:270–277.
 38. Wesson DE. Dietary acid increases blood and renal cortical acid content in rats. *Am J Physiol* 1998; 274:F97–F103.
 39. Barsotti G, Morelli E, Cupisti A, et al. A low-nitrogen low phosphorous vegan diet for patients with chronic renal failure. *Nephron* 1996; 74:390–394.
 40. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. *N Engl J Med* 2001; 344:3–10.
 41. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The seventh report of the Joint National Commission on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report. *J Am Med Assoc* 2003; 289:2560–2572.
 42. Pupim LB, Caglar K, Hakim RM, et al. Uremic malnutrition is a predictor of death independent of inflammatory status. *Kidney Int* 2004; 66:2054–2060.
 43. Verove C, Maisonneuve N, El Azouzi A, et al. Effect of the correction of metabolic acidosis on nutritional status in elderly patients with chronic renal failure. *J Ren Nutr* 2002; 12:224–228.

Účel přehledu

Deficit vitamínu D a hypertenze mají vysokou prevalenci. Tento přehledový článek pojednává o vztahu mezi deficitem vitamínu D a krevním tlakem.

Nové poznatky

Během několika posledních let byly publikovány četné prospektivní kohortové a randomizované studie. Nedávno publikované práce byly zaměřeny převážně na 25-hydroxyvitamin D a jen několik málo studií se soustředilo na aktivní analoga vitamínu D.

Souhrn

Údaje z průřezových studií ukazují, že nízká koncentrace 25-hydroxyvitamínu D je spojena s vyšším systolickým krevním tlakem a s vyšší incidencí hypertenze. Rozsáhlé observační studie prokázaly podobný, leč slabší vztah, ale nebyly většinou zaměřeny na sledování změn koncentrací vitamínu D v čase. Randomizované kontrolované studie jsou v rozporu s observačními údaji pravděpodobně z důvodů rozdílů ve studovaných populacích, v použitém dávkování vitamínu D a z důvodů nezjištěných zkreslujících faktorů. Dříve než v klinické praxi dojde k doporučení preskripce vitamínu D na léčbu hypertenze v obecné populaci, je třeba dále pokročit ve výzkumu.

Klíčová slova

analoga aktivovaného vitamínu D, hypertenze, krevní tlak, vitamin D

ÚVOD

Deficit vitamínu D se v USA vyskytuje velmi často [1,2]. Až u 77 % zdravých osob jsou koncentrace vitamínu D nižší než 30 ng/ml [1], což odpovídá prevalenci u hospitalizovaných pacientů [3]. Stále se však diskutuje o tom, jaká koncentrace vitamínu D je vlastně optimální pro dobré zdraví [4]. Receptor pro vitamin D je široce exprimován v celém organismu, což naznačuje, že vitamin D může hrát úlohu u některých chronických onemocnění včetně hypertenze [5].

V rozsáhlých observačních studiích se nízká koncentrace vitamínu D klade do souvislosti s hypertenzí. V malém počtu randomizovaných studií a metaanalýz se ovšem tento vztah nepodařilo prokázat, zřejmě z důvodů rozdílů v uspořádání studií, v použitém léčebném postupu a v charakteristikách souboru. Nekonzistentní údaje zapříčiňují určitou nejistotu v klinické praxi. Tento přehledový článek probírá nejnovější studie zabývající se vztahem mezi vitaminem D a hypertenzí.

PRŮŘEZOVÉ STUDIE

Vztah mezi 25-hydroxyvitaminem D – 25(OH)D – a hypertenzí byl zkoumán v četných observačních studiích. Ve většině z nich se zjistila negativní korelace mezi koncentrací 25(OH)D a hypertenzí a také mezi 25(OH)D a krevním tlakem (tab. 1). V nedávno publikované studii případů a kontrol zahrnující 152 pacientů s ischemickou chorobou dolních končetin byla zjištěna negativní korelace mezi koncentrací 25(OH)D a systolickým krevním tlakem (STK) ($r = -0,3$;

$p = 0,01$) i diastolickým krevním tlakem (DTK) ($r = -0,29$; $p = 0,01$) [6]. Tyto nálezy odpovídají výsledkům jiné studie provedené u 237 starších pacientů (≥ 65 let) s průměrnými koncentracemi 25(OH)D 17 ± 7 ng/ml, které negativně korelovaly se STK ($r = -0,153$; $p = 0,018$) i s DTK ($r = -0,152$; $p = 0,019$) [7]. Pacienti s nižší koncentrací 25(OH)D (< 25 ng/ml) měli průměrný STK 140 ± 15 mm Hg, zatímco pacienti s vyšší koncentrací 25(OH)D měli průměrný STK 132 ± 12 mm Hg ($p = 0,002$) [7]. Obdobné nálezy byly získány při 24hodinovém monitorování krevního tlaku u 833 bělochů, u nichž byla koncentrace 25(OH)D nižší než 15 ng/ml spojena s trojnásobným zvýšením výskytu hypertenze [8*].

Na základě údajů od 2 722 pacientů pojištěných u Kaiser Permanente Southern California Health Plan v jižní Kalifornii (USA), u kterých byla měřena koncentrace 25(OH)D (průměrně 48 ng/ml), byla vyšší prevalence hypertenze (52 %) u nemocných s koncentrací 25(OH)D nižší než 15 ng/ml v porovnání s pacienty s koncentrací 25(OH)D nejméně 40 ng/ml (19,4 %; $p < 0,001$) [9*].

Division of Nephrology, Department of Medicine, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts, USA

Adresa pro korespondenci: Hector Tamez, MD, MPH, Massachusetts General Hospital, 55 Fruit Street, Bulfinch 127, Boston, MA 02114, USA

E-mail: htamez@partners.org

Vitamin D and hypertension: an update and review

Curr Opin Nephrol Hypertens 2012; 21:492–499

© 2012 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

Také rozsáhlé populační studie uvedené nálezy potvrzují. V průzkumu NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey), zahrnujícím 15 088 dospělých osob, činil poměr šancí (odds ratio, OR) pro hypertenzi u pacientů s koncentrací 25(OH)D nižší než 21 ng/ml 1,30 [95% interval spolehlivosti (confidence interval, CI): 1,13–1,49; $p < 0,001$] v porovnání s pacienty s koncentracemi 37 ng/ml či vyššími [10]. Tyto výsledky byly potvrzeny mnoha dalšími výzkumníky [10–12,13•] i na jiných populacích [14]. Vztah mezi koncentrací 25(OH)D a hypertenzí se zdá být nezávislý na změnách koncentrací parathormonu (PTH) a vysvětluje asi 25 % rasových rozdílů v krevním tlaku [15,16•]. Naproti tomu studie Longitudinal Aging Study prováděná v Amsterdamu a zahrnující 1 205 pacientů starších 65 let, z nichž 47 % mělo koncentrace 25(OH)D nižší než 20 ng/ml, neprokázala významný vztah mezi koncentrací 25(OH)D a hypertenzí (OR: 0,89; 95% CI: 0,47–1,69) [17]. Avšak 79 % zkoumané populace mělo hypertenzi a 59 % pacientů při zahájení studie užívalo antihypertenzní medikaci, což mohlo zkreslit výsledky. Je zajímavé, že užívání antihypertenziv bylo u pacientů s koncentrací 25(OH)D nad 30 ng/ml o 33 % nižší než u pacientů s koncentrací 25(OH)D pod 10 ng/ml.

Ve studii Rancho Bernardo Study, která zahrnovala 1 070 pacientů s průměrnou koncentrací 25(OH)D 52 ng/ml, byla u pacientů s koncentrací 25(OH)D 48 ng/ml a vyšší zjištěna hodnota OR pro hypertenzi u mužů 1,28 (95% CI: 0,58–2,81) a u žen 1,01 (95% CI: 0,53–1,93) v porovnání s pacienty s koncentrací 25(OH)D nižší než 34 ng/ml [18]. Nepřekvapuje, že vzhledem k normálním koncentracím 25(OH)D u většiny pacientů byly výsledky negativní. V jiné studii u 939 čínských mužů s průměrnou koncentrací 25(OH)D 31 ng/ml nebyl zjištěn žádný vztah mezi vitaminem D a krevním tlakem, ale obdobně jako v Rancho Bernardo Study byl i zde vysoký podíl pacientů (74,3 %), kteří měli při zahájení studie hypertenzi [19•].

PROSPEKTIVNÍ OBSERVAČNÍ STUDIE

Do vnořené studie případů a kontrol v rámci kohortové studie Nurses' Health Study II bylo vybráno 1 484 žen bez hypertenze, které byly sledovány po dobu osmi let. Hodnota korigovaného OR pro rozvoj hypertenze byla u nich 1,66 (95% CI: 1,11–2,48; p pro trend = 0,01) při porovnání nejnižšího a nejvyššího kvartilu koncentrací 25(OH)D (medián 16 ng/ml oproti 37 ng/ml) [20]. Výsledné údaje sice byly hlášeny samotnými pacienty, nebyly tedy získány přímým měřením, ale účastnice studie byly zdravotní sestry, a proto lze údaje považovat za spolehlivé [20]. Údaje však nelze zevšeobecňovat s ohledem na to, že hodnocený soubor tvořily vesměs mladé zdravé ženy (ve věku 32–52 let).

Ve studii Michigan Bone Health and Metabolism Study (MBHMS) bylo 559 žen s průměrnou koncentrací 25(OH)D 23 ng/ml sledováno po dobu 14 let [21•]. U pacientek s výchozí koncentrací 25(OH)D nižší než 32 ng/ml bylo větší riziko rozvoje hypertenze (OR: 3,0; 95% CI: 1,01–8,7). Tato studie byla zaměřena na populaci s velmi nízkou prevalencí hypertenze a s nízkými výchozími koncentracemi 25(OH)D, což ovlivnilo výsledky.

V jedné studii byly využity údaje ze dvou rozsáhlých prospektivních kohort – Health Professionals Follow-Up Study a Nurses' Health Study – s celkovým počtem zahrnu-

KLÍČOVÉ BODY

- Přesvědčivé observační údaje ukazují spojitost mezi nízkou koncentrací 25-hydroxyvitaminu D a vyšším krevním tlakem, resp. hypertenzí.
- Malé randomizované kontrolované studie neprokázaly vztah mezi koncentrací vitaminu D a krevním tlakem či hypertenzí.
- Dříve než se doporučí screening vitaminu D a zahájí se jeho preskripce k léčbě hypertenze, je třeba provést další rozsáhlejší randomizované studie s vyššími dávkami vitaminu D.

tých osob 1 811. Během 4–8 let sledování došlo u pacientů s koncentracemi 25(OH)D nižšími než 15 ng/ml ke zvýšení relativního rizika (RR) pro rozvoj hypertenze o 2,67 (95% CI: 1,05–6,79) v porovnání s nemocnými s koncentracemi 25(OH)D 30 ng/ml nebo vyššími [22]. Autoři však nenalezli vztah mezi vitaminem D ze stravy a rizikem hypertenze [23]. Průměrný příjem vitaminu D ze stravy v nejvyšším kvintilu (přibližně 646 mezinárodních jednotek/den) se významně nelišil od příjmu vitaminu D v populaci, což může vysvětlovat získané negativní výsledky.

Tromso Study je rozsáhlá populační norská studie, která zahrnovala 4 125 pacientů starších 25 let, nekuřáků bez hypertenze, a sledovala je 14 let. Pacienti s koncentrací 25(OH)D vyšší než 25 ng/ml měli průměrný STK 139 ± 19 mm Hg v porovnání se 146 ± 22 mm Hg u pacientů s hodnotou 25(OH)D nižší než 17 ng/ml [24]. Napříč kvartily koncentrací 25(OH)D nebyl zaznamenán pokles DTK ($p = 0,05$). U podskupiny 2 450 (59 %) nemocných z původní kohorty 4 125 pacientů byly koncentrace 25(OH)D měřeny o 14 let později. Tato podskupina vykazovala významný trend k vyššímu STK při nejnižším výchozím kvartilu koncentrace 25(OH)D ($p < 0,05$), ale rozdíly v riziku rozvoje hypertenze se významně nelišily (OR: 1,15; 95% CI: 0,79–1,68). Nebyl zjištěn významný vztah mezi změnou koncentrace vitaminu D v průběhu 14 let a krevním tlakem [24]. Ve studii byla sice dlouhá doba sledování, ale současně podíl účastníků, kteří z ní vypadli, činil přibližně 40 %, což může představovat zkreslující faktor. Ve studii navíc nebylo objasněno kolísání koncentrací 25(OH)D v průběhu času, takže mohlo dojít k chybné klasifikaci a k následnému zkreslení směrem k nule.

Nedávno provedená analýza studie Women's Health Initiative, zahrnující 2 153 postmenopauzálních žen bez hypertenze s přibližně sedmiletou dobou sledování, zkoumala vzestup korigovaného rizika pro rozvoj hypertenze v horním třetím kvartilu koncentrací 25(OH)D (19–26 ng/ml) v porovnání s nejnižším kvartilem koncentrací 25(OH)D [< 15 ng/ml; s poměrem rizik (hazard ratio, HR) 0,67 (95% CI: 0,46–0,96)], ale výchozí koncentrace 25(OH)D neměla významný vliv napříč kvartily ($p = 0,19$) [25••]. Původní hodnocená populace zahrnovala 4 863 žen (bez náhodného výběru), z nichž bylo zhruba 50 % vyloučeno z důvodu anamnézy hypertenze. Při uspořádání studie byly sice uplatněny statistické principy, avšak určité zkreslení nelze vyloučit. Navíc primární cílový ukazatel studie – hypertenze – byl hlášen samotnými pacienty.

TABULKA 1. Přehled studií zabývajících se vztahem mezi koncentracemi 25-hydroxyvitaminu D a krevním tlakem

Studie	N	Muži (%)	Věk (roky)	Intervence	Dávka vitaminu D	Délka sledování	Primární výsledný ukazatel	Výchozí hodnota 25(OH)D (ng/ml)	STK	DTK
Průřezové studie										
Zagura a spol. [6]	152	100	62				rychlost pulsových vln v aortě	17	snížen	snížen
Almirall a spol. [7]	237	47	72				krvní tlak	16	snížen	snížen
Burgaz a spol. [8•]	833	100	71				hypertenze	27	snížen	snížen
Bhandari a spol. [9•]	2 722	31	59				hypertenze	48	snížen	snížen
Martins a spol. [10]	15 088	48	stratifikován				kardiovaskulární rizikové faktory	30	snížen	snížen
Williams a spol. [11]	5 609	~50	NH				kardiovaskulární rizikové faktory	20	snížen	beze změn
Fraser a spol. [12]	3 958	NH	NH				kardiovaskulární rizikové faktory	24	snížen	beze změn
Forrest a Stuhldreher [13•]	4 495	48	stratifikován				kardiovaskulární rizikové faktory	20	snížen	snížen
Hintzpete a spol. [14]	4 030	44	stratifikován				zdravotní koreláty	18	snížen	snížen
Zhao a spol. [15]	7 228	49	48				krvní tlak	stratifikována	snížen	snížen
Fiscella a spol. [16•]	7 140	50	45				STK	stratifikována	snížen	NH
Snijder a spol. [17]	1 205	50	75				krvní tlak	22	beze změn	beze změn
Reis a spol. [18]	1 070	38	75				metabolický syndrom	42	snížen	beze změn
Chan a spol. [19•]	939	100	73				osteoporotické zlomeniny	31	beze změn	beze změn
Prospektivní observační studie										
Forman a spol. [20]	1 484	0	43			7 let	hypertenze	27	snížen	snížen
Griffin a spol. [21•]	559	0	37				metabolismus a zdraví kostí	24		
Forman a spol. [22]	1 811	34	stratifikován			4 roky	hypertenze	NH	snížen	snížen
Forman a spol. [23]	209 313	18	44			≥ 8 let	kardiovaskulární onemocnění	NH	beze změn	beze změn
Jorde a spol. [24]	4 125	37	59			14 let	krvní tlak	23	snížen	beze změn
Margolis a spol. [25••]	2 153	0	66			7 let	krvní tlak	NH	beze změn	beze změn

TABULKA 1. Přehled studií zabývajících se vztahem mezi koncentracemi 25-hydroxyvitaminu D a krevním tlakem (pokračování)

Studie	N	Muži (%)	Věk (roky)	Intervence	Dávka vitaminu D	Délka sledování	Primární výsledný ukazatel	Výchozí hodnota 25(OH)D (ng/ml)	STK	DTK
Randomizované klinické studie										
Sugden a spol. [26]	34	53	54	ergocalciferol	100 000 m. j. 1 ×	8 týdnů	funkce endotelu a krevní tlak	15	snížen	beze změny
Judd a spol. [27]	9	NH	45	cholecalciferol nebo calcitriol	200 000 m. j. týdně; 0,5 µg 2 × denně	4 týdny	krevní tlak	13	snížen	NH
Nagpal a spol. [28]	71	100	37	cholecalciferol	120 000 m. j. každý druhý týden	6 týdnů	inzulinová senzitivita	13	beze změny	beze změny
Krause a spol. [29]	18	56	26–66	ultrařádkové záření B	6 minut 0,5 MED 3 × týdně	6 týdnů	krevní tlak	19	snížen	snížen
Jorde a spol. [30]	438	35	48	cholecalciferol	40 000 m. j. týdně; 20 000 m. j. týdně	1 rok	lipidy a krevní tlak	23	beze změny	beze změny
Pfeifer a spol. [31]	148	75	75	cholecalciferol a kalcium	800 m. j. denně	8 týdnů	krevní tlak	25	snížen	beze změny
Margolis a spol. [32]	36 282	0	62	cholecalciferol	400 m. j. denně	7 let	zlomenina prox. femuru	NH	beze změny	beze změny
Major a spol. [33]	63	0	43	cholecalciferol a kalcium	400 m. j. denně	15 týdnů	lipidy a krevní tlak	NH	snížen	snížen
Orwoll a Oviatt [34]	65	100	57	cholecalciferol	1 000 m. j. denně	3 roky	krevní tlak	NH	snížen	beze změny
de Zeeuw a spol. [35]	281	70	64	paricalcitol	1 µg nebo 2 µg denně	24 týdnů	albuminurie	17	snížen	NH
Liu a spol. [36•]	25	58	36	calcitriol	0,5 µg 2 × týdně	48 týdnů	proteinurie	29	beze změny	beze změny
Thadhani a spol. [37••]	227	70	64	paricalcitol	2 µg denně	48 týdnů	index hmoty levé komory	NH	beze změny	beze změny

25(OH)D – 25-hydroxyvitamin D; DTK – diastolický krevní tlak; m. j. – mezinárodní jednotky; MED – minimální erytemální dávka; NH – nehlášeno; STK – systolický krevní tlak

RANDOMIZOVANÉ KLINICKÉ STUDIE

Jen málo studií bylo cíleně uspořádáno tak, aby zhodnotilo vliv vitaminu D na krevní tlak, ale mnohé studie tento vztah zaznamenaly, aniž by to byl jejich primární cílový ukazatel (viz tab. 1). Většina studií měla malý počet účastníků a byla prováděna na selektovaných populacích.

V malé randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii provedené ve Skotsku u 34 pacientů s diabetem 1. typu bylo nemocným perorálně podáno 100 000 mezinárodních jednotek (m. j.) ergokalciferolu či placebo v jedné dávce a byly u nich hodnoceny endoteliální dysfunkce a krevní tlak [26]. Výchozí koncentrace 25(OH)D byla 14 ± 4 ng/ml v intervenované větvi, v kontrolní pak 14 ± 3 ng/ml; výchozí krevní tlak v intervenované větvi činil 145 ± 9 mm Hg, v kontrolní pak 137 ± 14 mm Hg. Osm týdnů po podání medikace došlo v intervenované větvi k významnému poklesu STK o 7 ± 12 mm Hg, zatímco v placebové větvi se STK zvýšil o 7 ± 9 mm Hg ($p = 0,001$). V DTK nebyl zaznamenán významný rozdíl mezi větvemi ($p = 0,08$). Studie byla provedena v zimě a ukázala vysokou prevalenci deficitu vitaminu D v populaci s nekontrolovanou hypertenzí při zahájení studie. Při zahájení studie byl rozdíl STK mezi větvemi nevýznamný; výše tohoto rozdílu odpovídala následně pozorované změně. Analýzy v této studii nebyly korigovány na možné zkreslující faktory, jako například výchozí hodnotu krevního tlaku.

V pilotní placebem kontrolované studii bylo devět Afroameričanů s hypertenzí a s koncentrací 25(OH)D nižší než 30 ng/ml náhodně přiřazeno k podávání buď 200 000 m. j. cholekalciferolu jedenkrát týdně po dobu tří týdnů, nebo placebo jedenkrát týdně po dobu tří týdnů, nebo 0,5 µg kalcitriolu dvakrát denně po dobu jednoho týdne [27]. Ze studie byli vyloučeni pacienti s chronickým onemocněním ledvin. Krevní tlak byl posuzován pomocí 24hodinového monitorování. Ve skupině léčené kalcitriolem byl zaznamenán 9% pokles STK v porovnání s placebovou skupinou ($p < 0,001$), ale jeden týden po ukončení léčby se krevní tlak vrátil k výchozím hodnotám. Nebyl zjištěn významný rozdíl v krevním tlaku mezi skupinou intervenovanou cholekalciferolem a placebovou skupinou, ale rozdíl v tlaku byl při zahájení studie ($125/70$ mm Hg ve skupině s cholekalciferolem oproti $141/84$ mm Hg v placebové skupině; $p = 0,02$). Přes pečlivé metodické provedení znemožňuje malý počet účastníků ve studii vyvodit definitivní závěry. Naproti tomu v obdobné malé randomizované, placebem kontrolované studii bylo 71 obézních mužů náhodně přiřazeno k perorálnímu podávání buď 120 000 m. j. kalciferolu každé dva týdny v celkovém počtu tří dávek, nebo placebo; hodnotila se inzulinová senzitivita [28]. Ze studie byli vyloučeni diabetici a hypertoniici. Výchozí koncentrace 25(OH)D byla 14 ± 6 ng/ml v intervenované skupině oproti 12 ± 5 ng/ml ve skupině placebové ($p = 0,046$). Po přibližně měsíční léčbě nebyl rozdíl ani v STK (ve skupině s 25(OH)D $0,6 \pm 9,82$ mm Hg a ve skupině placebové $-3,35 \pm 7,21$ mm Hg; $p = 0,058$), ani v DTK (ve skupině s 25(OH)D $0,43 \pm 7,66$ mm Hg a ve skupině placebové $-1,26 \pm 5,97$ mm Hg; $p = 0,31$). Tato studie měla velmi malý počet účastníků, což může vysvětlovat výchozí rozdíly v koncentracích 25(OH)D. Při analýze navíc autoři neprovedli korekci na výchozí krevní tlak či změnu medikace.

Celkové tělesné ozáření ultrafialovým světlem spektra B (UVB) u 18 pacientů s neléčenou hypertenzí zvýšilo koncentraci 25(OH)D o 162 % v porovnání s ultrafialovým světlem spektra A (UVA), které bylo použito jako kontrolní [29]. V této randomizované studii ozáření pomocí UVB významně snížilo STK (-6 mm Hg; 95% CI: -14 až -1 mm Hg) i DTK (-6 mm Hg; 95% CI: -12 až -2 mm Hg) v porovnání s UVA (STK: 0 mm Hg; 95% CI: -1 až 10 mm Hg; $p < 0,001$; DTK: 2 mm Hg; 95% CI: -1 až 3 mm Hg; $p < 0,001$) [29].

V rozsáhlejší studii bylo randomizováno 438 dospělých pacientů s nadváhou či obezitou k podávání buď 40 000 m. j. cholekalciferolu týdně, nebo 20 000 m. j. cholekalciferolu týdně, nebo placebo; byly hodnoceny změny kardiovaskulárních rizikových faktorů včetně hypertenze po ročním sledování [30]. Při zahájení studie užívalo 21 % pacientů antihypertenziva. Průměrná výchozí koncentrace 25(OH)D byla ve skupině s vysokou i nízkou dávkou 25(OH)D 23 ng/ml a v placebové skupině 24 ng/ml. Koncentrace 25(OH)D po léčbě vysokou dávkou významně vzrostly – na hodnotu 56 ng/ml, ve skupině s nízkou dávkou se zvýšily na 40,56 ng/ml a ve skupině placebové zůstaly na hodnotě 24 ng/ml ($p < 0,001$). V hodnotách STK a DTK nebyl mezi skupinami významný rozdíl.

Ve většině randomizovaných studií byla při léčbě hypertenze kombinována léčba kalcie a 25(OH)D [31–34]. V malé studii bylo randomizováno 148 žen s koncentracemi 25(OH)D nižšími než 20 ng/ml k osmitýdennímu podávání buď 800 m. j. cholekalciferolu a kalcia denně, nebo placebo [31]. STK poklesl v aktivně léčené větvi o 9,3 % v porovnání s placebovou větvi ($p = 0,02$); v DTK nebyly zjištěny významné rozdíly. Avšak ve většině randomizovaných studií, v nichž byly použity kalcium a 25(OH)D, nebyl podobný vztah nalezen [31–33].

Ve studii Women's Health Initiative Calcium/Vitamin D Trial bylo 36 282 postmenopauzálních žen náhodně přiřazeno k podávání buď 100 mg kalcia a 400 m. j. cholekalciferolu denně, nebo placebo; medián sledování byl sedm let [32]. Po sedmi letech léčby nebyl zjištěn významný rozdíl v STK (0,22 mm Hg; 95% CI: $-0,05$ až 0,49 mm Hg) ani v DTK (0,11 mm Hg; 95% CI: $-0,04$ až 0,27 mm Hg). Výsledky se nezměnily ani po korekci na nízkou adherenci k léčbě. Riziko rozvoje hypertenze u 17 122 pacientek bez hypertenze bylo 1,01 (95% CI: 0,96–1,06). Jedná se o nejrozsáhlejší dosud publikovanou randomizovanou studii hodnotící význam 25(OH)D pro hypertenzi. Negativní výsledky lze vysvětlit několika faktory: dávka 400 m. j./den byla nízká, zvláště pro přibližně 75 % pacientek s výchozí koncentrací 25(OH)D nižší než 25 ng/ml; více než polovina pacientek v placebové větvi užívala obdobné dávky vitaminu D ve volně prodejných přípravcích; studie zahrnovala pouze ženy, zatímco v observačních studiích byl prokázán silný vztah mezi koncentrací 25(OH)D a krevním tlakem u mužů. A konečně studie nezohledňovala změnu antihypertenzní medikace u pacientek léčených s hypertenzí.

V několika studiích se zkoumala úloha aktivních analogů vitaminu D, která jsou přibližně 1 000krát účinnější než 25(OH)D. Studie Selective Vitamin D Receptor Activator (Paricalcitol) for Albuminuria Lowering Study (VITAL) byla placebem kontrolovaná, dvojité zaslepená studie, zahrnující 281 pacientů s diabetem 2. typu a albuminurií, v níž byli nemocní randomizováni k podávání buď paricalcitolu (ak-

tivního analoga vitaminu D) v dávce 2 µg denně, nebo parikalcitolu v dávce 1 µg denně, nebo placebo [35]. Primárním cílovým ukazatelem studie bylo vyhodnocení změny albuminurie. Byl zjištěn na dávce závislý pokles STK v obou větvích s parikalcitolem v porovnání s placebovou větví (v rozmezí -3 až -9 mm Hg; $p = 0,03$). Je zajímavé, že téměř 100 % účastníků mělo při zahájení studie hypertenzi. Změna antihypertenzní medikace nebyla do analýzy zahrnuta, což může zapříčinit zkreslení směrem k nule. Naopak v malé studii, v níž bylo 50 pacientů s IgA-nefropatií randomizováno k 48týdennímu podávání buď kalcitriolu 0,5 µg dvakrát týdně, nebo placebo, nebyl nalezen rozdíl v krevním tlaku v souvislosti s léčbou [36]. Dávka kalcitriolu však zde byla nižší než ve studii VITAL. Obdobně ve studii Paricalcitol Capsules Benefits in Renal Failure Induced Cardiac Morbidity in Subjects With Chronic Kidney Disease Stage 3/4 (PRIMO), v níž bylo randomizováno 227 pacientů k podávání buď 2 µg parikalcitolu denně, nebo placebo, nebyl zjištěn žádný rozdíl v krevním tlaku mezi skupinami [37]. Téměř 100 % pacientů mělo při zahájení studie hypertenzi a přibližně 80 % z nich užívalo inhibitor systému angiotensin–aldosteron. Do analýzy opět nebyla zahrnuta změna antihypertenzní medikace, což může vysvětlit negativní výsledky.

METAANALÝZY

Čtyři publikované metaanalýzy posuzovaly vliv vitaminu D na krevní tlak [38,39,40]. Jedna metaanalýza zahrnovala 28 studií s koncentracemi 25(OH)D jakožto ovlivňujícím faktorem a hypertenzi jakožto výsledným ukazatelem [38]. Sloučený OR činil 0,73 (95% CI: 0,63–0,84) s nárůstem rizika o 0,84 (95% CI: 0,8–0,9) na vzestup koncentrace 25(OH)D o 16 ng/ml. Šedesát šest procent zahrnutých studií tvořily studie průřezové a pouze jedna byla prospektivní. Heterogenitu koncentrací 25(OH)D zapříčinovaly patrně etnické rozdíly.

Jedenáct randomizovaných studií bylo zahrnuto do druhé metaanalýzy studií, v nichž byly ovlivňujícími faktory ergokalciferol, cholekalciferol (s kalcielem či bez něj), α -kalcidol a ozáření pomocí UVB [39]. Ve skupině s vitaminem D byl zjištěn nevýznamný pokles krevního tlaku v porovnání s placebovou skupinou (-3,6 mm Hg; 95% CI: -8 až 0,7 mm Hg). Při omezení analýzy na 10 studií s jedinci s hypertenzí byl zjištěn nevýznamný pokles STK (-3,6 mm Hg; 95% CI: -8 až 0,7). V subanalýze se ukázalo, že aktivovaný vitamin D snižuje krevní tlak více než neaktivovaný vitamin D (-6,2 mm Hg; 95% CI: -12,32 až -0,04 mm Hg) oproti 0,7 mm Hg (95% CI: -4,8 až 6,2 mm Hg).

Údaje ze tří kohortových studií – Health Professionals Follow-Up Study, Nurses' Health Study I a Nurses' Health Study II – ukázaly vztah mezi koncentracemi 25(OH)D a rozvojem hypertenze po 7–8 letech sledování (RR: 1,76; 95% CI: 1,27–2,44) u pacientů s koncentracemi 25(OH)D nižšími než 20 ng/ml v porovnání s těmi, u nichž byla koncentrace 25(OH)D vyšší než 30 ng/ml [41]. Stejná metaanalýza při využití údajů z 10 klinických studií nenalezla významný vliv vitaminu D na krevní tlak. V subanalýze se však ukázalo, že ve studiích používajících aspoň 1 000 m. j. denně došlo k poklesu DTK o 1,5 mm Hg v porovnání s nižšími dávkami (0,1 mm Hg; $p = 0,04$).

Poslední metaanalýza zahrnovala čtyři dvojité zaslepené randomizované studie s perorálně podávaným cholekalciferolem a zjistila pokles STK o 4,4 mm Hg (95% CI: -4,86 až -0,02 mm Hg), ale žádné rozdíly v DTK (-0,02 mm Hg; 95% CI: -4,04 až 4,01 mm Hg).

BIOLOGICKÉ MECHANISMY

Bylo navrženo několik mechanismů, které by mohly vysvětlit vliv vitaminu D na krevní tlak. Většina studií popisuje změny v genové transkripci zahrnující několik biologických cest [42,43], ale jiné studie naznačují rychlejší mechanismy zprostředkované intracelulárním kalcielem [44,45]. Počet genetických studií je velmi omezený [46].

Vitamin D a systém renin–angiotensin–aldosteron

Renin, angiotensin (I a II) a aldosteron hrají významnou úlohu v patogenezi hypertenze a v současné době představují farmakoterapeutické cíle [47–49]. Geneticky upravené myši bez receptoru pro vitamin D mají třikrát vyšší expresi reninu a 2,5krát vyšší plazmatickou koncentraci angiotensinu II v porovnání s geneticky nemutovanými myši (tzv. divokého typu – „wild-type“) [42]. Blokáda syntézy 1,25-dihydroxyvitaminu D u nemutovaných myši také vedla ke zvýšení exprese reninu, zatímco léčba 1,25-dihydroxyvitaminem D aktivitu reninu snížila [42]. Obdobně se u geneticky upravených myši bez 1α -hydroxylázy rozvinula vysokoreninová hypertenze [50]. Koncentrace kalcia a fosforu byly u geneticky mutovaných i nemutovaných myši podobné. Při léčbě 1,25-dihydroxyvitaminem D se jak aktivita reninu, tak krevní tlak vrátily k hodnotám pozorovaným u nemutovaných myši [50]. U lidí byla zaznamenána silná negativní korelace mezi koncentrací vitaminu D a plazmatickou reninovou aktivitou ($r = -0,65$; $p < 0,001$) [51]. V jiné studii, zahrnující 184 osob s normálním krevním tlakem, byl u jedinců s koncentrací 25(OH)D nižší než 15 ng/ml zjištěn vzestup koncentrací angiotensinu II o $9,9 \pm 4,4$ pg/ml v porovnání s osobami s koncentrací 25(OH)D vyšší než 30 ng/ml [52]. Tento vztah může být modifikován obezitou [53]. Ačkoli se zde pravděpodobně uplatňují ještě jiné mechanismy, inhibice systému renin–angiotensin je zřejmě důležitým mechanismem, prostřednictvím něhož vitamin D snižuje krevní tlak.

Vitamin D a cévní systém

Na animálních modelech má vitamin D přímý vliv na endotel. Léčba aktivním analogem vitaminu D u spontánně hypertenzních potkanů snižuje cévní napětí, expresi cyklooxygenázy 1 a tvorbu volných kyslíkových radikálů [54]. Perorální léčba cholekalciferolem normalizuje u spontánně hypertenzních potkanů krevní tlak [55] ovlivněním vstupu intracelulárního kalcia do endotelových a hladkých svalových buněk cévní stěny [56,57]. Z humánních studií byla u 23 pacientů s koncentrací 25(OH)D nižší než 10 ng/ml v porovnání s pacienty s koncentrací 25(OH)D vyšší než 30 ng/ml zjištěna porušená funkce endotelu, hodnocená pomocí parametru dilatace zprostředkované průtokem („flow-mediated dilation“) [58]. Funkce endotelu se zlepšila po podání tří měsíčních dávek 300 000 m. j. cholekalciferolu [58].

Vitamin D a rizikové faktory

Faktory spojené s hypertenzí, jako jsou obezita a metabolický syndrom, jsou spojené s deficitem 25(OH)D [59,60]. V randomizované studii provedené u 200 osob s koncentracemi 25(OH)D nižšími než 12 ng/ml, které dostávaly buď 3 332 m. j. cholekalciferolu, nebo placebo, byl prokázán pokles koncentrace triglyceridů (–13,5 % oproti 3 %; $p < 0,01$) a TNF α (–10,2 % oproti –3,2 %; $p = 0,04$) [59]. Obdobně koncentrace 25(OH)D byly inverzně spojeny s obvodem pasu, se sérovou koncentrací inzulinu, s podkožní tukovou tkání a se STK [60].

ZÁVĚR

Velké množství průřezových studií prokázalo silný vztah mezi deficitem vitaminu D a zvýšením krevního tlaku a také zvýšeným rizikem hypertenze. Některé longitudinální studie došly k obdobným závěrům, avšak celkově vzato jsou údaje stále rozporuplné. Randomizovanými kontrolovanými studiemi se nepodařilo potvrdit, že užívání suplementů vitaminu D snižuje krevní tlak. Dříve než se zavede do praxe celoplošný screening a preskripce vitaminu D a jeho analog z indikace hypertenze, je třeba uskutečnit více experimentálních studií s vyššími dávkami a s delší dobou sledování.

Prohlášení

Žádné.

Střet zájmů

Dr. Thadhani má výzkumný grant od společnosti Abbott Laboratories.

ODKAZY A DOPORUČENÁ LITERATURA

Zvláště významné práce zveřejněné během roku přípravy tohoto přehledového článku jsou označeny takto:

- = významné,
 - = mimořádně významné.
1. Ginde AA, Liu MC, Camargo CA. Demographic differences and trends of vitamin D insufficiency in the US population, 1988–2004. *Arch Intern Med* 2009; 169:626–632.
 2. Tangpricha V, Pearce EN, Chen TC, Holick MF. Vitamin D insufficiency among free-living healthy young adults. *Am J Med* 2002; 112:659–662.
 3. Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, et al. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med* 1998; 338:777–783.
 4. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357:266–281.
 5. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008; 117:503–511.
 6. Zagura M, Serg M, Kampus P, et al. Aortic stiffness and vitamin D are independent markers of aortic calcification in patients with peripheral arterial disease and in healthy subjects. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011; 42:689–695.
 7. Almirall J, Vaqueiro M, Baré ML, Anton E. Association of low serum 25-hydroxyvitamin D levels and high arterial blood pressure in the elderly. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25:503–509.
 8. Burgaz A, Byberg L, Rautiainen S, et al. Confirmed hypertension and plasma 25(OH)D concentrations amongst elderly men. *J Intern Med* 2011; 269:211–218.
 - Průřezová studie, v níž byl krevní tlak přesně měřen pomocí 24hodinového monitorování, ukázala, že nízké koncentrace 25(OH)D mají spojitost s hypertenzí.
 9. Bhandari SK, Pashayan S, Liu ILA, et al. 25-hydroxyvitamin D levels and hypertension rates. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011; 13:170–177.
 - Rozsáhlá průřezová populační studie s velmi nízkými koncentracemi 25(OH)D ukázala vztah mezi hypertenzí a nízkou koncentrací 25(OH)D. Studie mohla být vzhledem ke své metodologii zatížena výběrovým zkreslením.
 10. Martins D, Wolf M, Pan D, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2007; 167:1159–1165.
 11. Williams DM, Fraser A, Lawlor DA. Associations of vitamin D, parathyroid hormone and calcium with cardiovascular risk factors in US adolescents. *Heart* 2011; 97:315–320.
 12. Fraser A, Williams D, Lawlor DA. Associations of serum 25-hydroxyvitamin D, parathyroid hormone and calcium with cardiovascular risk factors: analysis of 3 NHANES cycles (2001–2006). *PLoS ONE* 2010; 5:e13882.
 13. Forrest KYZ, Stuhldreher WL. Prevalence and correlates of vitamin D deficiency in US adults. *Nutr Res* 2011; 31:48–54.
 - Rozsáhlá průřezová populační studie s využitím databáze NHANES ukázala, že deficit vitaminu D je spojen s vyšší prevalencí hypertenze.
 14. Hintzpetzer B, Mensink GBM, Thierfelder W, et al. Vitamin D status and health correlates among German adults. *Eur J Clin Nutr* 2008; 62:1079–1089.
 15. Zhao G, Ford ES, Li C, et al. Independent associations of serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone with blood pressure among US adults. *J Hypertens* 2010; 28:1821–1828.
 16. Fiscella K, Winters P, Tancredi D, Franks P. Racial disparity in blood pressure: is vitamin D a factor? *J Gen Intern Med* 2011; 26:1105–1111.
 - Rozsáhlá průřezová studie ukázala, že nižší koncentrace vitaminu D vysvětlují část odlišností v krevním tlaku mezi Afroameričany a bělošskou populací.
 17. Snijder MB, Lips P, Seidell JC, et al. Vitamin D status and parathyroid hormone levels in relation to blood pressure: a population-based study in older men and women. *J Intern Med* 2007; 261:558–565.
 18. Reis JP, von Mühlen D, Kritiz-Silverstein D, et al. Vitamin D, parathyroid hormone levels, and the prevalence of metabolic syndrome in community-dwelling older adults. *Diabetes Care* 2007; 30:1549–1555.
 19. Chan R, Chan D, Woo J, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone levels in relation to blood pressure in a cross-sectional study in older Chinese men. *J Hum Hypertens* 2012; 26:20–27.
 - Rozsáhlá průřezová populační studie u 939 čínských pacientů, v níž se nepodařilo prokázat spojitost mezi vitaminem D a krevním tlakem. Nález je možno vysvětlit vysokou výchozí prevalencí hypertenze (74 %).
 20. Forman JP, Curhan GC, Taylor EN. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension among young women. *Hypertension* 2008; 52:828–832.
 - Malá kohortová studie sledovala 559 žen po dobu 14 let a ukázala, že nízká koncentrace 25(OH)D při zahájení studie je spojena s vyšší incidencí hypertenze.
 21. Griffin FC, Gadegbeku CA, Sowers MR. Vitamin D and subsequent systolic hypertension among women. *Am J Hypertens* 2011; 24:316–321.
 - Analýzou studie Women's Health Initiative (WHI) u 4 863 žen se nepodařilo prokázat vztah mezi koncentracemi 25(OH)D a krevním tlakem přibližně po sedmiletém sledování. Hodnocená populace nebyla vybrána náhodně.
 22. Forman JP, Giovannucci E, Holmes MD, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. *Hypertension* 2007; 49:1063–1069.
 23. Forman JP, Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, et al. Vitamin D intake and risk of incident hypertension: results from three large prospective cohort studies. *Hypertension* 2005; 46:676–682.
 24. Jorde R, Figenschau Y, Emaus N, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels are strongly related to systolic blood pressure but do not predict future hypertension. *Hypertension* 2010; 55:792–798.
 25. Margolis KL, Martin LW, Ray RM, et al. A prospective study of serum 25-hydroxyvitamin D levels, blood pressure, and incident hypertension in postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 2012; 175:22–32.
 - Analýzou studie Women's Health Initiative (WHI) u 4 863 žen se nepodařilo prokázat vztah mezi koncentracemi 25(OH)D a krevním tlakem přibližně po sedmiletém sledování. Hodnocená populace nebyla vybrána náhodně.
 26. Sugden JA, Davies JL, Witham MD, et al. Vitamin D improves endothelial function in patients with type 2 diabetes mellitus and low vitamin D levels. *Diabet Med* 2008; 25:320–325.
 27. Judd SE, Raiser SN, Kumari M, Tangpricha V. 1,25-dihydroxyvitamin D3 reduces systolic blood pressure in hypertensive adults: a pilot feasibility study. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010; 121:445–447.
 28. Nagpal J, Pande JN, Bhartiya A. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of the short-term effect of vitamin D3 supplementation on insulin sensitivity in apparently healthy, middle-aged, centrally obese men. *Diabet Med* 2009; 26:19–27.
 29. Krause R, Böhning M, Hopfenmüller W, et al. Ultraviolet B and blood pressure. *Lancet* 1998; 352:709–710.
 30. Jorde R, Sneve M, Torjesen P, Figenschau Y. No improvement in cardiovascular risk factors in overweight and obese subjects after supplementation with vitamin D3 for 1 year. *J Intern Med* 2010; 267:462–472.
 31. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, et al. Effects of a short-term vitamin D(3) and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:1633–1637.
 32. Margolis KL, Ray RM, Van Horn L, et al. Effect of calcium and vitamin D supplementation on blood pressure: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *Hypertension* 2008; 52:847–855.

33. Major GC, Alarie F, Doré J, *et al.* Supplementation with calcium + vitamin D enhances the beneficial effect of weight loss on plasma lipid and lipoprotein concentrations. *Am J Clin Nutr* 2007; 85:54–59.
34. Orwoll ES, Oviatt S. Relationship of mineral metabolism and long-term calcium and cholecalciferol supplementation to blood pressure in normotensive men. *Am J Clin Nutr* 1990; 52:717–721.
35. de Zeeuw D, 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; 376:1543–1551.
36. Liu LJ, Lv J-C, Shi S-F, *et al.* Oral calcitriol for reduction of proteinuria in patients with IgA nephropathy: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2012; 59:67–74.
 - Malá randomizovaná studie trvající 48 týdnů, v níž byla použita nízká dávka kalcitriolu, neprokázala změnu v krevním tlaku po podání aktivního analogu vitaminu D.
37. Thadhani RI, Appelbaum E, Pritchett Y, *et al.* Vitamin D therapy and cardiac structure and function in patients with chronic kidney disease: the PRIMO randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 2012; 307:674–684.
 - V randomizované, dostatečně průkazné studii se nepodařilo potvrdit účinek parikalcitolu na index hmoty levé srdeční komory. Nebyl zjištěn rozdíl v krevním tlaku mezi skupinou léčenou parikalcitolem v porovnání s placebovou skupinou, ale nebyla zde řešena změna antihypertenzní medikace u hypertenzní populace.
38. Burgaz A, Orsini N, Larsson SC, Wolk A. Blood 25-hydroxyvitamin D concentration and hypertension: a meta-analysis. *J Hypertens* 2011; 29:636–645.
 - Metaanalýza čtyř prospektivních a 14 průřezových studií ukázala negativní korelaci mezi koncentrací vitaminu D a hypertenzí.
39. Witham MD, Nadir MA, Struthers AD. Effect of vitamin D on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2009; 27:1948–1954.
40. Wu SH, Ho SC, Zhong L. Effects of vitamin D supplementation on blood pressure. *South Med J* 2010; 103:729–737.
41. Pittas AG, Chung M, Trikalinos T, *et al.* Systematic review: vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Ann Intern Med* 2010; 152:307–314.
42. Li YC, Kong J, Wei M, *et al.* 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2002; 110:229–238.
43. Bodyak N, Ayus JC, Achinger S, *et al.* Activated vitamin D attenuates left ventricular abnormalities induced by dietary sodium in Dahl salt-sensitive animals. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104:16810–16815.
44. Erne P, Bolli P, Bürgisser E, Bühler FR. Correlation of platelet calcium with blood pressure. Effect of antihypertensive therapy. *N Engl J Med* 1984; 310:1084–1088.
45. Tishkoff DX, Nibbelink KA, Holmberg KH, *et al.* Functional vitamin D receptor (VDR) in the t-tubules of cardiac myocytes: VDR knockout cardiomyocyte contractility. *Endocrinology* 2008; 149:558–564.
46. Muray S, Parisi E, Cardús A, *et al.* Influence of vitamin D receptor gene polymorphisms and 25-hydroxyvitamin D on blood pressure in apparently healthy subjects. *J Hypertens* 2003; 21:2069–2075.
47. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, *et al.* Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342:145–153.
48. Schmieder RE, Philipp T, Guerediaga J, *et al.* Long-term antihypertensive efficacy and safety of the oral direct renin inhibitor aliskiren: a 12-month randomized, double-blind comparator trial with hydrochlorothiazide. *Circulation* 2009; 119:417–425.
49. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, *et al.* The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341:709–717.
50. Zhou C, Lu F, Cao K, *et al.* Calcium-independent and 1,25(OH)2D3-dependent regulation of the renin-angiotensin system in 1alpha-hydroxylase knockout mice. *Kidney Int* 2008; 74:170–179.
51. Resnick LM, Müller FB, Laragh JH. Calcium-regulating hormones in essential hypertension. Relation to plasma renin activity and sodium metabolism. *Ann Intern Med* 1986; 105:649–654.
52. Forman JP, Williams JS, Fisher ND. Plasma 25-hydroxyvitamin D and regulation of the renin-angiotensin system in humans. *Hypertension* 2010; 55:1283–1288.
53. Vaidya A, Forman JP, Williams JS. Vitamin D and the vascular sensitivity to angiotensin II in obese Caucasians with hypertension. *J Hum Hypertens* 2011; 25:672–678.
 - Průřezová studie s využitím databáze HyperPath Project ukázala, že účinek vitaminu D na systém renin-angiotensin-aldosteron je ovlivňován obezitou.
54. Wong MSK, Delansorne R, Man RYK, *et al.* Chronic treatment with vitamin D lowers arterial blood pressure and reduces endothelium-dependent contractions in the aorta of the spontaneously hypertensive rat. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010; 299:H1226–H1234.
55. Borges AC, Feres T, Vianna LM, Paiva TB. Effect of cholecalciferol treatment on the relaxant responses of spontaneously hypertensive rat arteries to acetylcholine. *Hypertension* 1999; 34:897–901.
56. Bukoski RD, Xue H, McCarron DA. Effect of 1,25(OH)2 vitamin D3 and ionized Ca2+ on 45Ca uptake by primary cultures of aortic myocytes of spontaneously hypertensive and Wistar Kyoto normotensive rats. *Biochem Biophys Res Commun* 1987; 146:1330–1335.
57. Shan J, Resnick LM, Lewanczuk RZ, *et al.* 1,25-dihydroxyvitamin D as a cardiovascular hormone. Effects on calcium current and cytosolic free calcium in vascular smooth muscle cells. *Am J Hypertens* 1993; 6:983–988.
58. Tarcin O, Yavuz DG, Ozben B, *et al.* Effect of vitamin D deficiency and replacement on endothelial function in asymptomatic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:4023–4030.
59. Zittermann A, Frisch S, Berthold HK, *et al.* Vitamin D supplementation enhances the beneficial effects of weight loss on cardiovascular disease risk markers. *Am J Clin Nutr* 2009; 89:1321–1327.
60. Cheng S, Massaro JM, Fox CS, *et al.* Adiposity, cardiometabolic risk, and vitamin D status: the Framingham Heart Study. *Diabetes* 2010; 59:242–248.

Účel přehledu

Intradialyzační hypotenze (IDH) způsobuje pacientům nepříjemné stavy a snižuje účinnost hemodialýzy.

Nové poznatky

IDH může být příčinou trombózy cévního přístupu. Automatické řízení dialýzy na principu biologické zpětné vazby (tj. podle aktuálního zdravotního stavu – „biofeedback“) upravuje konduktivitu dialyzátu a ultrafiltraci v průběhu hemodialýzy. Autoři mnoha studií poukazují na to, že automatické „biofeedback“ řízení dialýzy snižuje výskyt IDH částečně zlepšením srdeční kontraktility a zachováním srdeční funkce. Výsledky studií s automatickým „biofeedback“ řízením dialýzy jsou nekonzistentní a zkoumané soubory jsou malé. U predisponovaných pacientů může i malé množství acetátu potencovat vznik IDH. Nízká teplota dialyzátu způsobuje vazokonstrikci, aktivuje sympatický nervový systém, udržuje centralizovaný krevní objem a snižuje výskyt IDH. Dalšími způsoby vedoucími k omezení IDH jsou prodloužení doby hemodialýzy na nejméně čtyři hodiny třikrát týdně a snížení koncentrace sodíku v dialyzátu a příjmu sodíku ve stravě. Nastavení ultrafiltračních profilů vyžaduje ještě další výzkum, ale zatím se zdá, že odstranění většího množství tekutin během první hodiny dialýzy a následné snížení objemu ultrafiltrace v průběhu dalších hodin může také snížit výskyt IDH.

Souhrn

Adekvátní předpis a frekvence hemodialýz, omezení příjmu sodíku ve stravě a při dialýze, profilování ultrafiltrace, dialýza s automatickým „biofeedback“ řízením, nepoužívání acetátu a chladný dialyzační roztok mohou účinně snižovat výskyt IDH.

Klíčová slova

dialýza, hypotenze, selhání ledvin

ÚVOD

Doporučení European Best Practice Guidelines (EBPG) definují intradialyzační hypotenzi (IDH) (tj. hypotenzi v průběhu hemodialýzy) jako pokles krevního tlaku a výskyt příznaků vyžadujících intervenci [1]. Diagnózu hypotenze určuje pokles systolického krevního tlaku nejméně o 20 mm Hg nebo pokles středního arteriálního tlaku nejméně o 10 mm Hg. Ačkoli se tato definice jeví jako poměrně přesná, takto přesně definovaná pravidla byla použita jen v některých studiích. Rozdíly v definici IDH jsou nejčastějším zdrojem variací mezi studiemi. Různé definice způsobují problémy při interpretaci výsledků studií.

IDH je spojena s řadou klinických projevů, jako jsou srdeční arytmie, trombózy cévního přístupu [2••] a ischemie mozku, mezenterického a koronárního oběhu. Uvádí se, že ischemie koronárního oběhu se může vyskytnout v nepřítomnosti makrovaskulární nemoci koronárních tepen. Dalšími faktory přispívajícími k rozvoji ischemie mohou být hypertrofie levé srdeční komory, uremické změny kapilár myokardu (myocardial-capillary mismatch) a mikrovaskulární dysfunkce [3]. Koronární ischemie se může manifestovat jako regionální porucha pohybu srdeční stěny. Studie potvrzují, že přechodné poruchy regionální motility srdeční stěny se mohou časem fixovat [4,5]. Stále zbývá potvrdit, zda IDH způsobuje dlouhodobou srdeční dysfunkci.

Je naprosto zřejmé, že IDH zmenšuje účinnost hemodialýzy a snižuje množství odstraněné tekutiny. Časté epizody IDH mohou snižovat schopnost dosažení cílové hmotnosti. Suboptimální ultrafiltrace trávající delší dobu může vést k převodnění a k mezidialyzační hypertenzi. Mezidialyzační hypertenze může podporovat vznik hypertrofie levé komory a snižovat arteriální compliance, které opět mohou vyvolat rozvoj IDH. Objemové přetížení a srdeční selhávání jsou častými příčinami hospitalizací dialyzovaných pacientů, zvyšují náklady zdravotnického systému a zvyšují mortalitu. Proto není překvapením, že IDH, mezidialyzační hypertenze, opakovaná srdeční ischemie a srdeční selhávání se často vyskytují u stejného pacienta. Počet těchto komplikací, k nimž dochází najednou u téhož pacienta, zhoršuje jeho duševní pohodu. Pacienti, u nichž se vyskytují poru-

Indiana University School of Medicine and Richard L. Roudebush VA Medical Center, Indianapolis, Indiana, USA

Adresa pro korespondenci: Rajiv Agarwal, MD, Professor of Medicine, Division of Nephrology, Department of Medicine, Indiana University and RLR VA Medical Center, 1481 West 10th Street, 111N, Indianapolis, IN 46202, USA

E-mail: ragarwal@iupui.edu

How can we prevent intradialytic hypotension?

Curr Opin Nephrol Hypertens 2012; 21:593–599

© 2012 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

chy regionální motility srdeční stěny během dialýzy, a také pacienti s častějšími IDH a s vyšší ultrafiltrací při hemodialýze [6,7**] mají zvýšenou mortalitu [4].

PATOFYZIOLOGIE INTRADIALYZAČNÍ HYPOTENZE

V následující části bude objasněna multifaktoriální patofyziologie IDH, což nám umožní lépe pochopit opatření k prevenci IDH.

Vysoké dávky ultrafiltrace

Během hemodialýzy je ultrafiltrováno několik litrů tekutiny. Tento objem často převyšuje celkový objem plazmy. Objem plazmy je částečně obnoven doplněním intravaskulárního objemu z intersticiální tekutiny. Je-li dosaženo optimální suché hmotnosti, je snížen objem intersticiální tekutiny. Výsledkem je zvýšená frekvence IDH. V krátkodobém horizontu vede dosahování suché hmotnosti ke snížení objemu krve v oběhu a tím ke zlepšení mezidialyzační hypertenze [8]. V delším horizontu může vést zlepšení objemové kontroly a hypertenze ke snížení četnosti hospitalizací pro srdeční selhávání a ke snížení morbiditu. K potvrzení této teorie bude nutné provést další randomizované kontrolované studie.

Zhoršená kardiovaskulární protekce

Někdy postihuje IDH i pacienti, kteří nedosahují své náležité suché hmotnosti. Patofyziologickým mechanismem je v tomto případě neadekvátní kardiovaskulární odpověď při zachování krevního tlaku při objemové zátěži [9]. Kardiovaskulární odpověď, která udržuje krevní tlak, zahrnuje jak faktory ze strany pacienta, tak dialyzační faktory. K faktorům ze strany pacienta, které přispívají ke vzniku IDH, patří například autonomní dysfunkce, systolické a diastolické srdeční selhávání a zvýšená arteriální tuhost. Tyto faktory často nelze ovlivnit a jsou nadále příčinou vzniku IDH.

Baroreflexe je obranný mechanismus proti IDH. Baroreflexe u pacientů s častými IDH je předmětem diskusí. U 93 chronicky hemodialyzovaných pacientů byla zkoumána baroreflexní senzitivita při 26 dialýzách bez IDH a při 70 dialýzách s IDH. Ukázalo se, že baroreflexní senzitivita se aktivuje při vzniku IDH [10]. Naproti tomu v jiné studii bylo prokázáno snížení baroreflexní senzitivity [11]. Rozdíl ve výsledcích studií může být dán věkem pacientů a tuhostí karotických tepen. Zhoršená odpověď karotických tepen je spojena se sníženou baroreflexní senzitivitou. Stále tedy zůstává neobjasněno, zda má baroreflexe vztah k IDH. Zhoršená baroreflexe pravděpodobně predisponuje ke vzniku IDH.

Pacienti, kteří trpí IDH, mohou mít normální kardiovaskulární reaktivitu v klidu, ale při zátěži může být jejich kardiovaskulární odpověď abnormální. Například při fyzickém cvičení mají pacienti s IDH neadekvátní tlakovou odpověď na zátěž a sníženou ejekční frakci levé komory [12•]. Také tkáňová dopplerovská systolická rychlost byla u pacientů s IDH při zátěži zhoršená. Uvedené údaje podtrhují důležitost srdeční systolické funkce při ochraně krevního tlaku při dialýze.

U pacientů trpících IDH koreluje koncentrace endotoxinů před dialýzou s rekurentní hypotenzí [13•]. Stěvní ischémie v důsledku IDH může spustit endotoxémií, která dále

KLÍČOVÉ BODY

- Intradialyzační hypotenze (IDH) je závažnou příčinou morbiditu u dialyzovaných pacientů.
- IDH může způsobit trombózu cévního přístupu.
- Všichni pacienti by měli podstupovat nejméně čtyřhodinovou hemodialýzu třikrát týdně, aby se zabránilo hemodynamickému stresu, který vyvolává vznik IDH.
- Pro snížení frekvence a závažnosti IDH je nutné omezit příjem sodíku ve stravě pacienta, snížit koncentrace sodíku v dialyzátu, používat profilování ultrafiltrace, využívat dialýzu s automatickým „biofeedback“ řízením, nepoužívat acetát a ochlazovat dialyzát.

zhorší kardiovaskulární funkce. Dialyzovaní pacienti mají samozřejmě vyšší koncentrace endotoxinů než pacienti s renální insuficiencí v nižších stadiích. Tato hypotéza je nová ve vztahu ke vzniku IDH; k jejímu potvrzení nebo vyvrácení bude nutné získat další údaje.

POSTUPY KE SNÍŽENÍ INCIDENCE INTRADIALYZAČNÍ HYPOTENZE

Některé postupy mohou potenciálně snížit incidenci IDH – jsou uvedeny v následujícím přehledu a krátce okomentovány:

- snížit mezidialyzační přírůstky hmotnosti – omezit příjem sodíku ve stravě
- zvýšit suchou hmotnost
- vyhnout se příjmu potravy během dialýzy
- nastavit ultrafiltrační profil
- nastavit sodíkový profil
- upravit složení dialyzačního roztoku: sodík, bikarbonát, vápník, draslík
- ochladit dialyzační roztok
- provádět hemodiafiltraci
- provádět izolovanou ultrafiltraci
- prodloužit hemodialýzu nebo zvýšit frekvenci dialýz
- změnit medikaci – vyvarovat se krátce působících anti-hypertenziv před dialýzou
- různé: například midodrin, karnitin

Obecná opatření

Snížení přírůstků hmotnosti mezi dialýzami omezením příjmu sodíku vede k nižší ultrafiltraci při dialýze a následně k nižšímu hemodynamickému stresu při dialýze. Omezení příjmu sodíku ve stravě se velmi doporučuje především u pacientů, kteří mají vyšší mezidialyzační přírůstky hmotnosti (> 2 kg). Na druhou stranu omezování příjmu tekutin nemá velký význam a mělo by být opuštěno [14]. Místo omezení příjmu sodíku ke snížení výskytu IDH je často zvyšována suchá hmotnost. Zvýšení suché hmotnosti snižuje objem ultrafiltrace, ale zvyšuje riziko převodnění a hypertenze. Proto by mělo být zvyšování suché hmotnosti zvažováno s vědomím těchto rizik.

Omezením příjmu potravy během hemodialýzy – zejména vynecháním potravin bohatých na karbohydráty – se sníží frekvence hypotenzí, které by mohly být spuštěny příjmem potravy [15].

Profilování sodíku a ultrafiltrace

Vzniku IDH může předcházet jak profilování sodíku, tak profilování ultrafiltrace. V randomizované zkřížené studii provedené v Číně u osmi dlouhodobě dialyzovaných pacientů s frekventními hypotenzemi byl sledován vliv obou zmíněných metod – modelování profilu sodíku a ultrafiltrace – na hemodynamickou stabilitu [16]. Koncentrace sodíku v dialyzačním roztoku byla udržována na 138 mmol/l nebo byla lineárně snižována od 148 mmol/l do 131 mmol/l, tak aby ztráty sodíku během dialýzy byly stejné v obou sledovaných skupinách. Ultrafiltrace byla také buď udržována konstantní, nebo se lineárně snižovala v průběhu dialýzy, aby se dosáhlo podobných ultrafiltrovaných objemů. Při použití 2 × 2 faktoriálního uspořádání byli pacienti přiřazeni buď do skupiny s dialýzou s profilací sodíku, nebo do skupiny s profilací ultrafiltrace, nebo do skupiny s kombinací obou způsobů léčby, nebo do skupiny, v níž byla ultrafiltrace a koncentrace sodíku konstantní. Každé schéma léčby bylo použito u 10 hemodialyzačních procedur. Lepší hemodynamická stabilita byla pozorována při použití kombinace obou způsobů léčby. Nedostatkem studie byla malá velikost zkoumaného vzorku pacientů, měření mnoha výsledných ukazatelů a nedostatečná statistická analýza. Výsledky studie je nyní nutné potvrdit většími studiemi.

Dialýza s automatickým „biofeedback“ řízením

Dialýza s automatickým „biofeedback“ řízením využívá technologie, která mění konduktivitu dialyzátu a ultrafiltraci během hemodialýzy v závislosti na tělesné hmotnosti a na koncentraci sodíku [17•]. Použitím této nové technologie je možné zabránit vzniku IDH a některé studie potvrzují její účinnost [18–22].

V randomizované studii provedené u 55 dlouhodobě dialyzovaných italských pacientů se sklonem k hypotenzi byl hodnocen „fuzzy logic“ systém (pozn. red.: „fuzzy logic“ je moderní technologie, která umožňuje přístrojům pomocí senzorů zjistit, jak probíhá vykonávaná činnost, a podle výsledků upravit její průběh), který měnil ultrafiltraci v závislosti na krevním tlaku, aby zabránil vzniku IDH. Závažná IDH byla pozorována v 13,8 % dialýz v kontrolní skupině, ale jen v 8,3 % dialýz s „fuzzy logic“ systémem (39% relativní snížení; $p = 0,01$) [19]. V další randomizované studii, trvající šest měsíců, se zkoumalo očekávání, že dialýza s automatickým „biofeedback“ řízením zlepší kontrolu hypertenze v porovnání se standardní hemodialýzou [20]. Počet dialýz, kdy byla nutná intervence zdravotnického personálu, klesl v intervenované skupině o 42,9 %, zatímco v kontrolní skupině vzrostl o 35,7 % ($p = 0,04$). V jiné menší randomizované studii se 14 pacienty dialyzovanými s použitím buď automatického „biofeedback“ řízení, nebo standardní dialýzy bylo pozorováno snížení výskytu IDH při použití dialýzy s automatickým „biofeedback“ řízením [21].

V randomizované zkřížené studii u osmi hemodialyzovaných pacientů s tendencí k hypotenzi byl porovnáván rozvoj regionálních poruch kinetiky levé komory v průběhu standardní a „biofeedback“ řízené dialýzy [22]. Reverzibilní poruchy regionální motility srdeční stěny se rozvinuly během dialýzy s ultrafiltrací ve 42 oblastech u všech osmi pacientů v porovnání se 23 regionálními poruchami motility, které se objevily u sedmi pacientů během „biofeedback“

řízené dialýzy [poměr šancí (odds ratio, OR) pro regionální poruchy motility u kontrolní skupiny: 1,8; 95% interval spolehlivosti (confidence interval, CI): 1,1–3,0]. Během „biofeedback“ řízené dialýzy bylo pozorováno významně méně epizod IDH.

V relativně větší multicentrické studii s 56 pacienty se IDH nezlepšila při použití dialýzy s automatickým „biofeedback“ řízením, s výjimkou podskupiny pacientů, kteří měli časté epizody hypotenze [23]. V této skupině se snížila frekvence IDH z 1,185 na 0,979 na dialýzu ($p = 0,004$).

V nekontrolované multicentrické prospektivní studii zahrnující 55 hemodialyzovaných pacientů v Itálii s IDH nebo s disekvilibračním syndromem byly počítány epizody IDH během jednoho měsíce při standardní léčbě [17•]. Poté následovalo šest měsíců léčby novou technologií. Primárním sledovaným ukazatelem studie byla frekvence výskytu IDH. Použití nové technologie vedlo ke stabilizaci systolického i diastolického krevního tlaku a ke snížení srdeční frekvence. Četnost dialýz komplikovaných hypotenzí se snížila z 59 % při standardní hemodialýze na 1 % při intervenční léčbě. Ačkoli studie trvala šest měsíců, je obtížné potvrdit vztah příčina–následek, protože nebyla provedena randomizace.

V prospektivní randomizované zkřížené studii se 34 pacienty z devíti pracovišť byli pacienti s častými symptomatickými hypotenzemi v alespoň 33 % dialýz během šesti týdnů screeningu randomizováni buď do skupiny s ultrafiltrací s kontrolou krevního objemu, nebo do skupiny se standardní dialýzou, na dobu šesti týdnů [24]. Frekvence symptomatických hypotenzí se snížila ze 32 ± 23 % ve standardní skupině na 24 ± 21 % ve skupině intervenované ($p = 0,04$). Ke konečné analýze bylo bohužel dostupných jen 26 pacientů.

Dialýza s automatickým „biofeedback“ řízením zlepšuje snášenlivost dialýzy zlepšením srdeční činnosti, zachováním srdeční funkce a následně snížením výskytu IDH. Výsledky studií dialýzy s automatickým „biofeedback“ řízením jsou nekonzistentní a velikost zkoumaných vzorků je malá. Dříve než bude možné dialýzu s automatickým „biofeedback“ řízením doporučit jako vhodný prostředek k prevenci IDH u pacientů se sklonem k hypotenzi, bude nutné provést další studie.

Dialýza s chladným dialyzačním roztokem

U dialyzovaných pacientů se sklonem k hypotenzi zlepšuje chladný dialyzační roztok hemodynamickou stabilitu. Ve studiích se uvádí, že chladný dialyzační roztok může zlepšit subklinické projevy ischemie myokardu. V malé randomizované zkřížené studii provedené ve Velké Británii, která zahrnovala 10 pacientů se sklonem k hypotenzi, byla dialýza prováděna s teplotami roztoku buď 37 °C, nebo 35 °C [25]. Pomocí echokardiografie se měřil vznik poruch regionální motility stěny levé komory. Došlo k rozvoji 49 nových regionálních poruch motility stěny u devíti pacientů při dialýze s teplotou roztoku 37 °C a 13 regionálních poruch motility stěny srdeční u čtyř pacientů při hemodialýze s roztokem o teplotě 35 °C (regionální poruchy motility u kontrol: 3,8; 95% CI: 2,1–6,9). Většina poruch regionální motility byla přechodná a upravila se do 30 minut po ukončení hemodialýzy. Podle očekávání byl krevní tlak vyšší při hemodialýze s roztokem o teplotě 35 °C; bylo zde také méně epizod IDH, což je výsledek zvýšené periferní rezistence, ale nebyl pozorován rozdíl v srdečním výdeji. Studie potvrzuje před-

chozí nálezy reverzibilních poruch motility srdeční stěny, které vznikají v průběhu hemodialýzy [26]. Velmi důležité ovšem je, že tyto poruchy lze omezit snížením teploty dialyzačního roztoku, což je jednoduchý prostředek bez finančních nákladů. Snížení teploty dialyzačního roztoku neovlivňuje adekvátnost hemodialýzy a chladný dialyzační roztok je obecně dobře snášen [27].

Van Sande a spol. [28] provedli randomizovanou zkříženou studii u 14 hemodialyzovaných pacientů, v níž porovnávali dialýzu s chladným dialyzačním roztokem a izotermickou dialýzu. Jako kontrola sloužila termoneutrální dialýza. Symptomatická IDH se vyskytla ve třech případech při izotermické dialýze, ve třech případech při termoneutrální dialýze, ale jen v jednom případě při dialýze s chladným roztokem. Přestože počet případů je velmi nízký, a proto není možné provést statistickou analýzu, uvedené údaje potvrzují, že IDH lze předcházet ochlazením dialyzačního roztoku, čímž se udrží tělesná teplota. Chladný dialyzační roztok lépe uchovává centrální krevní objem pacientů. Ve studii však bylo také konstatováno, že pacienti mohou trpět chladem [28]. K potvrzení výhod použití chladného dialyzátu pro dlouhodobé výsledné ukazatele dialyzovaných pacientů je potřeba uskutečnit další studie.

Složení dialyzačního roztoku

Již bylo konstatováno, že acetát může způsobovat vznik IDH. Acetát je přítomen v malém množství – přibližně 3 mmol/l – dokonce i při bikarbonátové dialýze. Ve zkřížené studii zahrnující 25 pacientů byla prováděna hemodiafiltrace pomocí bikarbonátu buď s acetátem, nebo bez něj [29[•]]. Při použití bezacetátové hemodiafiltrace se snížila koncentrace srdečního troponinu T. Při použití acetátové hemodiafiltrace se koncentrace troponinu T zvýšila. Při použití acetátového dialyzačního roztoku dále došlo k výraznějšímu poklesu krevního tlaku a zvýšení srdeční frekvence. Tyto výsledky potvrzují, že acetát může i v nízké koncentraci způsobit vznik IDH.

Již určitou dobu je známo, že zvýšení koncentrace vápníku v dialyzačním roztoku zlepšuje kontraktilitu myokardu a omezuje vznik IDH. Úloha různých sérových koncentrací bikarbonátu je méně jasná. Gabutti a spol. [30] provedli jednoduše zaslepenou randomizovanou zkříženou studii k objasnění vlivu bikarbonátu a vápníku na hemodynamickou stabilitu. Randomizovali 21 dlouhodobě dialyzovaných pacientů do dvou skupin – s vysokým a s nízkým obsahem vápníku v dialyzátu (1,25 mmol/l oproti 1,5 mmol/l) nebo s vysokým a s nízkým obsahem bikarbonátu (rozmezí 26–29 mmol/l pro roztok s nízkým obsahem bikarbonátu a 32–35 mmol/l pro roztok s vysokým obsahem bikarbonátu). Roztok s vyšším obsahem vápníku podle očekávání zlepšil srdeční výdej, systolický i diastolický krevní tlak a zvýšil koncentraci ionizovaného kalcia po dialýze. Roztok s vyšším obsahem bikarbonátu snížil koncentraci ionizovaného kalcia po dialýze a snížil systolický i diastolický krevní tlak. Různé koncentrace vápníku nebo bikarbonátu ale neovlivnily vznik IDH. To, zda roztok s vyšším obsahem bikarbonátu a nízkým obsahem vápníku potencuje vznik IDH u predisponovaných pacientů, je předmětem výzkumu.

K objasnění vlivu draslíku na změny krevního tlaku během dialýzy byla provedena mnohosměrná („multiway“) zkřížená studie, která zahrnovala 24 dlouhodobě dialyzovaných pacientů [31[•]]. Ve studii se prokázalo, že nízká koncentrace

draslíku v dialyzačním roztoku je doprovázena snížením systolického i diastolického krevního tlaku v důsledku snížení periferní cévní rezistence. Celkem bylo pozorováno 18 epizod IDH se systolickým krevním tlakem nižším než 90 mm Hg. Při dialýzách s nízkým obsahem draslíku v dialyzačním roztoku byl pozorován zvýšený výskyt symptomatické i asymptomatické IDH. Bylo zaznamenáno, že u dialýz s nízkou koncentrací draslíku v dialyzačním roztoku byl výskyt IDH 72 %, u dialýz s vyšší koncentrací draslíku 17 % IDH a u dialýz s běžnou koncentrací draslíku 11 % IDH. Ačkoli draslík působí vazodilatačně, stále není jasné, jak může způsobit pokles krevního tlaku.

Farmakologická opatření

V randomizované studii [32] se zkoumal vliv hemodialýzy na plazmatické koncentrace vazopresinu a vliv exogenně podávaného vazopresinu na kardiovaskulární stabilitu u chronicky hemodialyzovaných pacientů. Předpokladem, který vedl autory k této hypotéze, bylo pozorování, že sérová koncentrace vazopresinu se během hemodialýzy významně nemění. Plazmatická koncentrace vazopresinu byla $3,1 \pm 0,7$ pg/ml před dialýzou a $5,0 \pm 1,5$ pg/ml na konci dialýzy. Výsledky studie nedosáhly statistické významnosti, protože studie zahrnovala jen 10 pacientů. Nedostatečný nárůst koncentrace vazopresinu však může být důsledkem neschopnosti detekovat malé změny jeho koncentrace. Dále byla provedena randomizovaná dvojité zaslepená studie se dvěma větvemi – paralelními skupinami s 22 hemodialyzovanými pacienty s hypertenzí. Porovnával se účinek podané infuze vazopresinu ($0,3$ mU/kg/min; $n = 11$) a infuze fyziologického roztoku ($n = 11$) na systolický krevní tlak a na výskyt symptomatických hypotenzních příhod spuštěných snížením cílové suché hmotnosti o 0,5 kg. Symptomatická hypotenzní příhoda se objevila u jednoho pacienta s vazopresinem a u sedmi pacientů s placebem (9 % oproti 64 %; $p = 0,024$). Cílových hodnot ultrafiltrace bylo dosaženo pouze u pacientů s vazopresinem (520 ml navíc oproti 64 ml navíc u pacientů s placebem; $p = 0,01$). Nebyla známa četnost hypotenzí před zahájením studie, a proto nelze vyloučit, že ve skupině s placebem bylo zahrnuto více pacientů se sklonem k hypotenzii. V kontrolní skupině byla velmi vysoká četnost IDH. Ačkoli jsou výsledky studie provokativní, dříve než bude všeobecně akceptováno, že podávání vazopresinu může zabránit vzniku IDH, je třeba tyto výsledky ještě potvrdit ve větších studiích [33].

Karnitin se používá ke zmírnění křečí a IDH u hemodialyzovaných pacientů. Centers for Medicare and Medicaid Services hradí výdaje na tuto léčbu IDH. V metaanalýze studií týkajících se IDH a křečí a použití karnitinu u hemodialyzovaných pacientů nebylo prokázáno zmírnění ani jedné z těchto komplikací po podání karnitinu [34]. Z analýzy pěti studií vyplynul sdružený poměr šancí (OR) 0,28 (95% CI: 0,04–2,23) pro IDH jako odpověď na suplementaci karnitinem. Mezi studiemi byla významná heterogenita a nejednotnost v definici IDH. Bude zapotřebí provést další větší studie, které by potvrdily nebo zamítly vliv suplementace karnitinem na IDH.

Konvektivní metody náhrady funkce ledvin

Konvektivní metody, jako jsou hemodiafiltrace a hemofiltrace, mohou snížit výskyt symptomatické IDH u dlouhodobě

dialyzovaných pacientů [35]. Důkazy přinesla randomizovaná studie, v níž bylo sledováno 70 hemodialyzovaných pacientů, 36 léčených hemofiltrací a 40 léčených hemodiafiltrací [29[•]]. Primárním cílovým parametrem této studie byla četnost symptomatické IDH v porovnání s četností na začátku studie. U hemodialyzovaných pacientů vzrostla frekvence ze 7,1 % na 7,9 %. Při hemofiltraci klesla z 9,8 % na 8 % a při hemodiafiltraci klesla z 10,6 % na 5,2 %. Hodnota OR pro snížení rizika symptomatické IDH byla u hemofiltrace 0,69 a u hemodiafiltrace 0,6.

Rabindranath a spol. [36] systematicky zrevidovali 20 studií se 657 pacienty, aby porovnali konvektivní metody mimotělní náhrady funkce ledvin a difuzní způsoby (hemodialýza). Porovnávané studie byly malé a měly suboptimální kvalitu. Metaanalýza neprokázala významné výhody konvektivních metod oproti hemodialýze při sledování klinicky důležitých výsledných ukazatelů, jako jsou mortalita, IDH a hospitalizace.

Zvýšená četnost a délka dialýzy

Doporučení European Best Practice Guidelines navrhuje, aby se dialýza prováděla nejméně třikrát týdně a aby její celková délka byla alespoň 12 hodin týdně, pokud není ještě přítomna zbytková renální funkce [37]. Při auditu více než 32 000 dialyzovaných pacientů v USA se ukázalo, že jen 25 % z nich bylo dialyzováno uvedenou minimální doporučenou dobu [38[•]]. Prodloužením dialýzy se sníží rychlost ultrafiltrace a pravděpodobně se sníží četnost IDH u mnoha pacientů, kteří jsou dialyzováni kratší dobu než čtyři hodiny.

Jinou strategií vedoucí ke snížení frekvence IDH je provádění krátkých dialýz každý den. V malé retrospektivní studii zahrnující 12 pacientů bylo dosaženo snížení výskytu IDH při každodenních krátkých dialýzách [39]. Poměr šancí (OR) v porovnání s konvenční dialýzou byl 0,36. V jiné průřezové studii, zahrnující 46 pacientů, bylo odhaleno, že časté provádění hemodialýzy je spojeno s nižším výskytem dysfunkce myokardu (typu „myocardial stunning“) navozené dialýzou v porovnání s konvenční dialýzou [17[•]].

ZÁVĚR

IDH je závažnou příčinou morbidit dialyzovaných pacientů. Používaná definice IDH se v různých studiích liší, což komplikuje interpretaci jejich výsledků. Nedávno byla vyslovena hypotéza, že tvorba endotoxinů v ischemickém střevě vede ke vzniku IDH. IDH může být také příčinou trombózy cévního přístupu. Dialýza s automatickým „biofeedback“ řízením může zmírnit IDH zlepšením srdeční kontraktility a udržením srdeční funkce. Výsledky studií s dialýzou s automatickým „biofeedback“ řízením jsou nekonzistentní a zkoumané soubory jsou malé. Acetát může i v malém množství vyvolávat IDH, zejména u predisponovaných pacientů. Chladný dialyzační roztok navozuje vazokonstrikci, aktivuje sympatický nervový systém, udržuje centrální krevní objem a zmírňuje IDH. Velmi účinnými způsoby k omezení IDH jsou prodloužení doby hemodialýzy nejméně na čtyři hodiny třikrát týdně a omezení příjmu sodíku ve stravě. Ultrafiltrační profily bude nutné dále podrobit zkoumání, ale zatím se zdá, že odstranění většího množství tekutiny v první hodině hemodialýzy a menší ultrafiltrace v dalších hodinách může výskyt IDH snížit.

Prohlášení

Žádné.

Střet zájmů

Poradenství: Roche, Merck, Takeda, Daiichi Sankyo, Sigma Tau.

ODKAZY A DOPORUČENÁ LITERATURA

Zvláště významné práce zveřejněné během roku přípravy tohoto přehledového článku jsou označeny takto:

- = významné,
 - = mimořádně významné.
1. Kooman J, Basci A, Pizzarelli F, et al. EBPG guideline on haemodynamic instability. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 (Suppl 2):ii22–ii44.
 2. Chang TI, Paik J, Greene T, et al. Intradialytic hypotension and vascular access thrombosis. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22:1526–1533.
 - Dodatečná analýza studie HEMO prokazuje, že IDH vede k trombóze cévního přístupu.
 3. Sniderman AD, Solhpour A, Alam A, et al. Cardiovascular death in dialysis patients: lessons we can learn from AURORA. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5:335–340.
 4. McIntyre CW. Recurrent circulatory stress: the dark side of dialysis. *Semin Dial* 2010; 23:449–451.
 5. Dorairajan S, Chockalingam A, Misra M. Myocardial stunning in hemodialysis: what is the overall message? *Hemodial Int* 2010; 14:447–450.
 6. Flythe JE, Brunelli SM. The risks of high ultrafiltration rate in chronic hemodialysis: implications for patient care. *Semin Dial* 2011; 24:259–265.
 7. Flythe JE, Kimmel SE, Brunelli SM. Rapid fluid removal during dialysis is associated with cardiovascular morbidity and mortality. *Kidney Int* 2011; 79:250–257.
 - Epidemiologický přehled ukazuje spojení mezi rychlým odstraňováním tekutin a následnou kardiovaskulární morbiditou a mortalitou.
 8. Agarwal R, Alborzi P, Satyan S, Light RP. Dry-weight reduction in hypertensive hemodialysis patients (DRIP): a randomized, controlled trial. *Hypertension* 2009; 53:500–507.
 9. Palmer BF, Henrich WL. Recent advances in the prevention and management of intradialytic hypotension. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19:8–11.
 10. Sapoznikov D, Backenroth R, Rubinger D. Baroreflex sensitivity and sympathetic-vagal balance during intradialytic hypotensive episodes. *J Hypertens* 2010; 28:314–324.
 11. Chesterton LJ, Selby NM, Burton JO, et al. Categorization of the hemodynamic response to hemodialysis: the importance of baroreflex sensitivity. *Hemodial Int* 2010; 14:18–28.
 12. Fotbolcu H, Duman D, Eder SA, et al. Attenuated cardiovascular response to sympathetic system activation during exercise in patients with dialysis-induced hypotension. *Am J Nephrol* 2011; 33:491–498.
 - Změny krevního tlaku a kardiovaskulární změny při cvičení se liší mezi pacienty, kteří mívají IDH, a těmi, kteří IDH netrpí. V klidovém stavu tyto rozdíly nejsou patrné.
 13. McIntyre CW, Harrison LE, Eldehni MT, et al. Circulating endotoxemia: a novel factor in systemic inflammation and cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6:133–141.
 - Střevní ischemie může zvýšit koncentraci endotoxinů v krevním oběhu a může provokovat vznik IDH.
 14. Agarwal R, Weir MR. Dry-weight: a concept revisited in an effort to avoid medication-directed approaches for blood pressure control in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5:1255–1260.
 15. Sherman RA, Torres F, Cody RP. Postprandial blood pressure changes during hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1988; 12:37–39.
 16. Zhou YL, Liu HL, Duan XF, et al. Impact of sodium and ultrafiltration profiling on haemodialysis-related hypotension. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:3231–3237.
 17. Coli L, La MG, Comai G, et al. Automatic adaptive system dialysis for hemodialysis-associated hypotension and intolerance: a noncontrolled multicenter trial. *Am J Kidney Dis* 2011; 58:93–100.
 - Nekontrolovaná studie potvrzuje, že dialýza s automatickým „biofeedback“ řízením může přispět ke snížení výskytu IDH.
 18. Moret K, Aalten J, van den Wall BW, et al. The effect of sodium profiling and feedback technologies on plasma conductivity and ionic mass balance: a study in hypotension-prone dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:138–144.
 19. Mancini E, Mambelli E, Irapina M, et al. Prevention of dialysis hypotension episodes using fuzzy logic control system. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22:1420–1427.

20. Deziel C, Bouchard J, Zellweger M, Madore F. Impact of hemocontrol on hypertension, nursing interventions, and quality of life: a randomized, controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2:661–668.
21. Dasselaa JJ, Huisman RM, de Jong PE, *et al.* Effects of relative blood volume-controlled hemodialysis on blood pressure and volume status in hypertensive patients. *ASAIO J* 2007; 53:357–364.
22. Selby NM, Lambie SH, Camici PG, *et al.* Occurrence of regional left ventricular dysfunction in patients undergoing standard and biofeedback dialysis. *Am J Kidney Dis* 2006; 47:830–841.
23. Garzoni D, Keusch G, Kleinoeder T, *et al.* Reduced complications during hemodialysis by automatic blood volume controlled ultrafiltration. *Int J Artif Organs* 2007; 30:16–24.
24. Gabrielli D, Krystal B, Katzarski K, *et al.* Improved intradialytic stability during haemodialysis with blood volume-controlled ultrafiltration. *J Nephrol* 2009; 22:232–240.
25. Selby NM, Burton JO, Chesterton LJ, McIntyre CW. Dialysis-induced regional left ventricular dysfunction is ameliorated by cooling the dialysate. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1:1216–1225.
26. Selby NM, McIntyre CW. The acute cardiac effects of dialysis. *Semin Dial* 2007; 20:220–228.
27. Levin NW, Kotanko P. Is cool dialysis an effective and well tolerated means of reducing the frequency of intradialytic hypotension? *Nat Clin Pract Nephrol* 2006; 2:670–671.
28. Van der Sande FM, Wystrychowski G, Kooman JP, *et al.* Control of core temperature and blood pressure stability during hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4:93–98.
29. Bolasco P, Ghezzi PM, Serra A, *et al.* Effects of acetate-free haemodiafiltration (HDF) with endogenous reinfusion (HFR) on cardiac troponin levels. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26:258–263.
 - Acetát může i v malé koncentraci způsobit IDH.
30. Gabutti L, Bianchi G, Soldini D, *et al.* Haemodynamic consequences of changing bicarbonate and calcium concentrations in haemodialysis fluids. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24:973–981.
31. Gabutti L, Salvade I, Lucchini B, *et al.* Haemodynamic consequences of changing potassium concentrations in haemodialysis fluids. *BMC Nephrol* 2011; 12:14.
 - Dialýza s nízkým obsahem draslíku může provokovat vznik IDH. Důvod není jasný.
32. van der Zee S, Thompson A, Zimmerman R, *et al.* Vasopressin administration facilitates fluid removal during hemodialysis. *Kidney Int* 2007; 71:318–324.
33. Santoro A. Infusing vasopressin to prevent intradialytic hypotension. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007; 3:362–363.
34. Lynch KE, Feldman HI, Berlin JA, *et al.* Effects of L-carnitine on dialysis-related hypotension and muscle cramps: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2008; 52:962–971.
35. Locatelli F, Altieri P, Andrulli S, *et al.* Hemofiltration and hemodiafiltration reduce intradialytic hypotension in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21:1798–1807.
36. Rabinathan KS, Strippoli GF, *et al.* Haemodiafiltration, haemofiltration and haemodialysis for end-stage kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD006258.
37. Tattersall J, Martin-Malo A, Pedrini L, *et al.* EBPG guideline on dialysis strategies. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 (Suppl 2):ii5–ii21.
38. Foley RN, Gilbertson DT, Murray T, Collins AJ. Long interdialytic interval and mortality among patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 2011; 365:1099–1107.
 - Studie potvrzuje, že v USA trvá dialýza více než 240 minut jen u 25 % pacientů.
39. Murashima M, Kumar D, Doyle AM, Glickman JD. Comparison of intradialytic blood pressure variability between conventional thrice-weekly hemodialysis and short daily hemodialysis. *Hemodial Int* 2010; 14:270–277.

Antikoagulační léčba u dialyzovaných pacientů s fibrilací síní: stojí výhody za možná rizika?

Jenny I. Shen^a, Mintu P. Turakhia^{b,c} a Wolfgang C. Winkelmayer^a

Účel přehledu

Fibrilace síní se vyskytuje poměrně často i u dialyzovaných pacientů. Ačkoli u většiny z nich se doporučuje podávání perorálních antikoagulancií v prevenci cévních mozkových příhod, je k dispozici jen omezené množství důkazů o léčebných doporučeních u hemodialyzovaných pacientů s arytmiemi. V tomto přehledovém článku shrnujeme současné informace o epidemiologii fibrilace síní u dialyzovaných pacientů a přinášíme přehled o účinnosti perorální antikoagulační léčby u této populace.

Nové poznatky

Fibrilace síní se u chronicky hemodialyzovaných pacientů vyskytuje stále častěji, zvláště pak u starších, mezi nimiž je tato arytmie diagnostikována u jednoho ze šesti. Mortalita pacientů s fibrilací síní je v porovnání s kontrolami bez fibrilace síní dvojnásobná. Perorální antikoagulancia dostává jen omezený počet pacientů s fibrilací síní; perorální antikoagulační léčba je však významně spojována se značným rizikem hemoragické cévní mozkové příhody. V observačních studiích nebyl prokázán příznivý vliv perorální antikoagulační léčby na snížení rizika ischemické cévní mozkové příhody; v některých studiích bylo popsáno vyšší riziko hemoragické cévní mozkové příhody u jedinců užívajících warfarin. V současné době jsou k dispozici i nové léčebné možnosti, zahrnující přímý perorální inhibitor trombinu a dva perorální inhibitory faktoru Xa, ale dosud nebylo zkoušeno jejich použití u pacientů s pokročilým onemocněním ledvin.

Souhrn

U hemodialyzovaných pacientů stále častěji dochází k fibrilaci síní; dosud máme málo vědomostí o optimální léčbě těchto pacientů. Současný stav poznání nepodporuje přínos perorální antikoagulační léčby u populace dialyzovaných pacientů.

Klíčová slova

cévní mozková příhoda, fibrilace síní, hemoragie, mortalita, terminální selhání ledvin

KLÍČOVÉ BODY

- Fibrilace síní se u chronicky hemodialyzovaných pacientů vyskytuje poměrně často, ale pouze u malého počtu z nich se podává perorální antikoagulační léčba warfarinem.
- Účinnost a bezpečnost perorální antikoagulační léčby u hemodialyzovaných pacientů s fibrilací síní dosud nezkoumaly žádné randomizované studie.
- Tento klinický problém již zkoumalo několik observačních studií, ale v žádné z nich nebyly zjištěny jednoznačné výhody perorální antikoagulační léčby warfarinem.
- Rozsáhlé studie s novými antikoagulancii zaměřené na otázky účinnosti nezahrnovaly dialyzované pacienty.
- V současné době nelze vytvořit obecná doporučení ve prospěch používání perorální antikoagulační léčby u hemodialyzovaných pacientů s fibrilací síní.

^a Division of Nephrology, ^b Division of Cardiovascular Medicine a ^c Department of Medicine, Stanford University School of Medicine and Veterans Affairs Palo Alto Healthcare System, Palo Alto, Kalifornie, USA

Anticoagulation for atrial fibrillation in patients on dialysis: are the benefits worth the risks?

Curr Opin Nephrol Hypertens 2012; 21:600–606

© 2012 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

TABULKA 1. Charakteristiky a závěry tří nedávno publikovaných kohortových studií zkoumajících účinnost warfarinu u hemodialyzovaných pacientů s fibrilací síní

Studie	Populace	Fibrilace síní	Warfarin	Ischemická cévní mozková příhoda	Hemoragická cévní mozková příhoda	Jakákoli cévní mozková příhoda	Mortalita
Chan a spol. [14]	pacienti nově přijatí do ambulance velkého poskytovatele dialýzy v USA v letech 2003–2004, u nichž byla zahájena dialýza během 30 dní	prevalentní („preexistující“) FS, dokumentovaná v elektronických lékařských záznamech poskytovatele dialýzy před zahájením dialýzy v tomto zařízení; N = 1 671 (všichni); N = 1 400 (PS)	jakýkoli záznam o užívání během 90 dní po zahájení dialýzy; další analýzy mezi uživateli warfarinu podle hodnot INR	všichni pacienti: HR = 1,81 (1,12–2,92)	všichni pacienti: HR = 2,22 (1,01–4,91)	všichni pacienti: HR = 1,93 (1,29–2,90); pacienti přiřazení podle PS: HR = 2,00 (1,32–3,04); vyšší hodnoty INR byly spojeny s vyšším rizikem jakékoli cévní mozkové příhody	všichni pacienti: HR = 1,10 (0,94–1,30); pacienti přiřazení podle PS: HR = 1,10 (0,93–1,30); nebyl rozdíl v riziku krvácení během hospitalizace
Wizemann a spol. [13]	representativní vzorky hemodialyzovaných pacientů v zemích účastnících se studie DOPS I (1996–2001) a II (2002–2004)	pacienti s dříve dokumentovanou („preexistující“) FS („ano“ či „velmi pravděpodobně“ – podle lékařského dotazníku); N = 3 245 (všichni)	nebylo specifikováno v sekci metodik; užívání je zřejmě velmi časté	typ příhody nebyl zjišťován	typ příhody nebyl zjišťován	všichni pacienti podle věkové kategorie: věk < 65 let: HR = 1,29 (0,45–3,68); věk 65–75 let: HR = 1,35 (0,69–2,63); věk > 75 let: HR = 2,17 (1,04–4,53)	neuvezeno; nebyl rozdíl v riziku krvácení během hospitalizace
Winkelmayer a spol. [37••]	pacienti starší 66 let, u nichž byla zahájena hemodialýza v amerických státech New Jersey nebo Pensylvánie v letech 1994–2006 a jimž byla předepisována medikamentózní léčba hrzená státem; nebyli zahrnuti pacienti s FS	pacienti poprvé hospitalizovaní s diagnostikovanou FS; vyloučení byli pacienti předléčení warfarinem; pacienti museli přežít > 30 dní od propuštění; N = 2 313 (všichni); N = 1 185 (PS)	nové předepsání warfarinu během 30 dní po propuštění	pacienti přiřazení podle PS: HR = 0,92 (0,61–1,37)	pacienti přiřazení podle PS: HR = 2,38 (1,15–4,96)	pacienti přiřazení podle PS: HR = 1,38 (1,15–4,96)	pacienti přiřazení podle PS: HR = 1,06 (0,90–1,24); nebyl rozdíl v riziku gastrointestinálního krvácení

DOPS – Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study; FS – fibrilace síní; HR (hazard ratio) – poměr rizik (neužívání warfarinu bylo ve všech analýzách považováno za referenční); INR (international normalized ratio) – mezinárodní normalizovaný poměr; PS (propensity score) – skóre náchylnosti

Uvedené hodnoty HR byly získány z Coxových modelů s mnohozměrnou korekcí („všichni pacienti“) či s přiřazením podle skóre náchylnosti.

Intervenční přístupy v léčbě rezistentní hypertenze

Andrew C. Davidson a John D. Bisognano

Účel přehledu

Počet obyvatel USA s hypertenzí se stále zvyšuje a v této skupině i nadále roste počet pacientů s rezistentní hypertenzí. K tomuto nárůstu dochází i přes významný pokrok ve farmakoterapii a přes zavádění inovačních strategií. Rezistentní hypertenze představuje významný rizikový faktor morbiditu a mortality. Intervenční přístup k léčbě pacientů s rezistentní hypertenzí může představovat další příspěvek k terapii nemocných s obtížně kontrolovaným krevním tlakem, kteří jsou léčeni pouze farmakologicky.

Nové poznatky

Intervenční přístup k pacientům s rezistentní hypertenzí je účinný a pravděpodobně i dobře snášený. Stimulace baroreceptorů zvyšuje pravděpodobnost dosažení normálního krevního tlaku u pacientů, u nichž nebyla hypertenze v předcházejícím období uspokojivě kontrolována samotnou farmakoterapií. Renální denervace pravděpodobně účinně léčí hypertenzi u populace s předtím nekontrolovanou hypertenzí. S použitím obou uvedených metod bylo dosaženo statisticky významných cílových parametrů, s předpokladem nízkého rizika periprocedurálních komplikací, ačkoli výzkum k ověření bezpečnosti a účinnosti takového postupu dále pokračuje.

Souhrn

Intervenční způsoby léčby se mohou stát stále významnějším léčebným doplňkem pro pacienty s rezistentní hypertenzí, u nichž k dosažení dobré kontroly krevního tlaku samotná farmakoterapie selhává. V současné době se zkoumají dva mimořádně zajímavé intervenční postupy, které se zdají být účinné – elektrická stimulace karotických baroreceptorů a katérová denervace renálních sympatických nervů.

Klíčová slova

léčba aktivací baroreflexů, renální sympatická denervace, rezistentní hypertenze

KLÍČOVÉ BODY

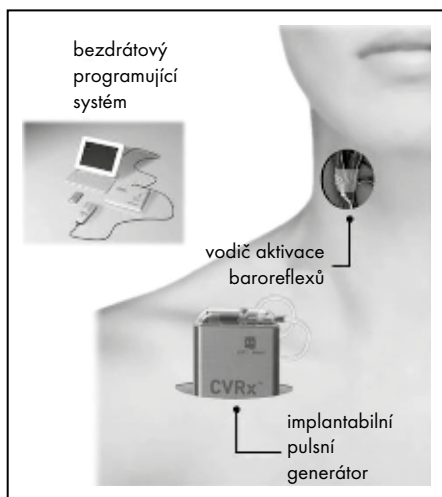
- Přes pokroky dosažené ve farmakologii stále narůstá počet pacientů s rezistentní hypertenzí, kteří mohou mít užitek z intervenčních způsobů léčby ovlivňujících sympatický nervový systém používaných jako přídavná léčba k zajištění kontroly krevního tlaku.
- V současné době se pro použití v USA zkoumají dva intervenční postupy – léčba aktivací baroreflexů a renální sympatická denervace. Obě tyto metody se považují za dobře snášené a účinné.
- Aktivace baroreflexů a renální sympatická denervace nejen snižují četnost rezistentní hypertenze, ale také poskytují další významné zdravotní výhody.

Department of Medicine, Cardiology Division, University of Rochester Medical Center, Rochester, New York, USA

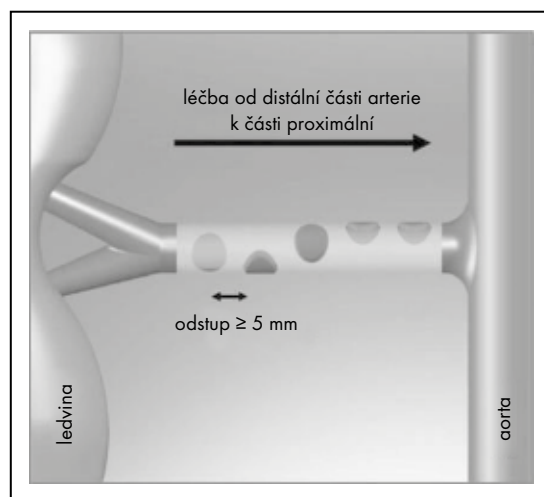
Interventional approaches for resistant hypertension

Curr Opin Nephrol Hypertens 2012; 21:475–480

© 2012 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins



OBRÁZEK 1. Implantabilní pulsní generátor Rheos® s vodičem chronicky stimulujícím karotický sinus. Je znázorněn také v bezdrátovém programujícím přístroji.



OBRÁZEK 2. K ablaci renálních sympatických nervů se používá katétr Symplicity®. Je třeba poznamenat, že léčba se zahajuje podél arterie postupně; s léčbou se postupuje od distální části k části proximální.

Magnetická rezonance pro zhodnocení orgánové perfuze u pacientů s chronickým onemocněním ledvin

Aghogho Odudu^{a,b}, Susan T. Francis^c a Christopher W. McIntyre^{a,b}

Účel přehledu

Nedávno zveřejněné údaje zdůraznily význam kvantitativního měření orgánové perfuze a funkční rezervy. Zobrazení magnetickou rezonancí umožňuje zhodnocení ukazatelů perfuze bez použití kontrastní látky. Již jistou dobu jsou dostupné metody jako „arterial spin labelling“ (ASL) a „blood oxygen level-dependent“ zobrazení (BOLD), ale pokrok v technologii a obavy o bezpečnost pacientů při podávání kontrastních látek u onemocnění ledvin znovu podnítily zájem o tyto metody a jejich rozvoj.

Nové poznatky

Metoda ASL měří perfuzi, zatímco metoda BOLD poskytuje informace o okysličení krve, vyplývající z účinku složeného z mnoha různých měření včetně perfuze, krevního objemu a spotřeby kyslíku; proto jsou tyto metody spíše doplňkové než vzájemně zaměnitelné. Původně byly vyhrazeny jen pro zobrazování mozku, neboť přirozeně nízký signál, citlivost účinků a pohyb omezily jejich použití u hrudních a břišních orgánů. Pokrok v technologii však vedl k vývoji kvalitativně lepších postupů, které mohou kvantifikovat klinicky relevantní změny a dobře je korelovat s referenčními standardy. Nové přístupy pravděpodobně urychlí jejich zavedení do klinické praxe.

Souhrn

Neinvazivnost a opakovatelnost zobrazení pomocí metod ASL a BOLD povedou pravděpodobně k jejich širšímu používání v klinickém výzkumu. Při použití vývojových algoritmů navrhuje, aby tyto metody byly validovány dříve, než se začnou obecně používat při vyšetřování hrudních a břišních orgánů. Požadavek kladený na tyto metody je pravděpodobně veden snahou vyhnout se používání kontrastních látek.

Klíčová slova

„flow-alternating inversion recovery“, magnetická rezonance, renální, srdeční, zobrazení perfuze, zobrazení pomocí „arterial spin labelling“, zobrazení pomocí „blood oxygen level-dependent“

KLÍČOVÉ BODY

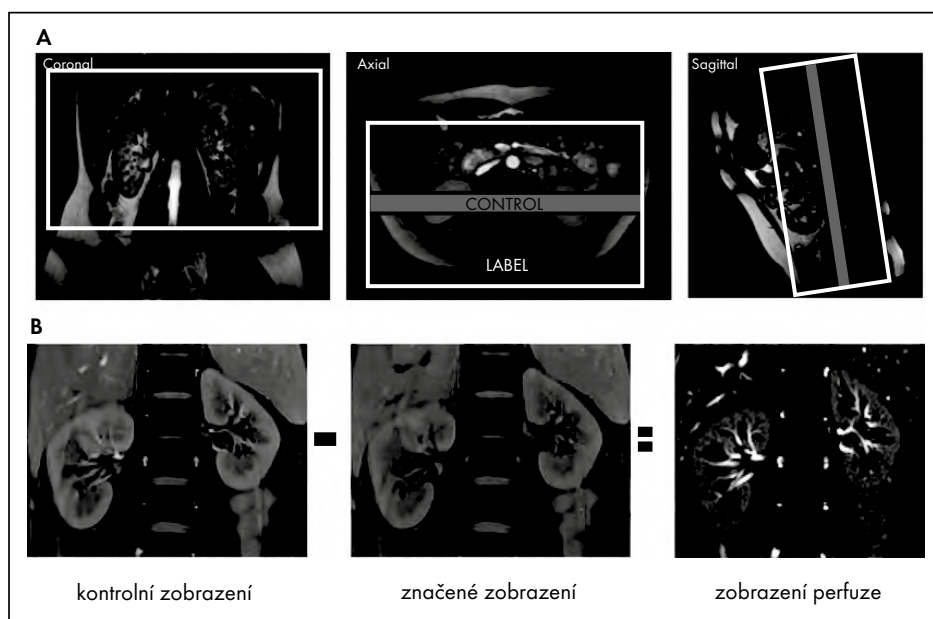
- ASL měří tkáňovou perfuzi, zatímco BOLD představuje ukazatel okysličení tkání.
- Neinvazivnost a možnost opakování činí tyto metody vhodné pro hodnocení či zkoumání orgánové ischemie a představuje alternativu použití exogenních kontrastních látek.
- ASL je přirozeně kvantitativní zobrazení, zatímco BOLD nikoli. Proto jsou smysluplnější vícečetná měření BOLD kontrastu za fyziologických a farmakologických podnětů než jednotlivá měření.
- Komerční dostupnost, technický rozvoj a motivace vyhnout se používání kontrastních látek pravděpodobně urychlí zavedení těchto metod do klinické praxe.

^a School of Graduate Entry Medicine and Health, University of Nottingham, Nottingham, ^b Department of Renal Medicine, Royal Derby Hospital, Derby, a ^c Sir Peter Mansfield Magnetic Resonance Centre, University of Nottingham, Nottingham, Velká Británie

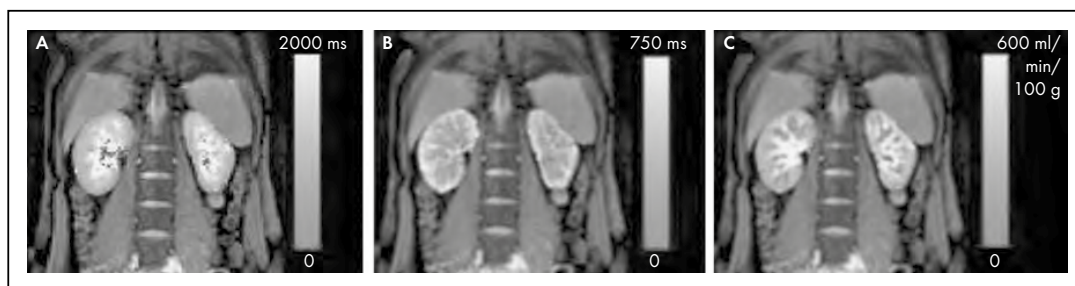
MRI for the assessment of organ perfusion in patients with chronic kidney disease

Curr Opin Nephrol Hypertens 2012; 21:647–654

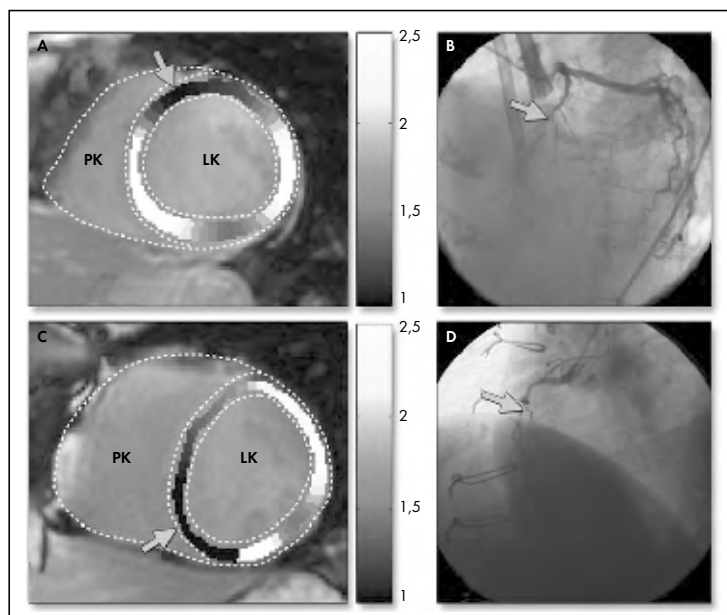
© 2012 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins



OBRÁZEK 1. Principy měření perfuze ASL pomocí metody „flow-alternating inversion recovery“. **A:** Horní řada: Obrázek byl získán tak, že voda v renálních arteriích značená magnetickou inverzí (koronární, axiální a sagitální pohled na neselektivní značenou, bíle orámovanou oblast k označení přitékající krve) je odečtena z kontrolního zobrazení (selektivní kontrolní oblast je orámována černě), čímž se získá zobrazení perfuze. **B:** Spodní řada: Rozdíl v intenzitě signálu mezi kontrolními a značenými obrázky vytváří zobrazení perfuze se signálovou intenzitou odpovídající přibližně 1–4 %. Při použití kinetického modelu může být tento rozdíl v zobrazení převeden na mapu absolutních hodnot regionální perfuze.



OBRÁZEK 2. Odhad renální perfuze byl získán na základě metod „flow-alternating inversion recovery“ / „arterial spin labelling“ s použitím mapy T1-relaxačních časů (**A**), mapy arteriálního tranzitního času (**B**) a mapy kvantitativní regionální perfuze v ml/min/100 g tkáně (**C**).



OBRÁZEK 3. Mapy rezervy perfuze myokardu měřené pomocí „arterial spin labelling“ a rentgenové angiogramy dvou pacientů. **A, B:** Pacient s totální okluzí levé přední sestupné koronární tepny (ramus interventricularis anterior). **C, D:** Pacient s totální okluzí pravé koronární tepny. Oblasti myokardu s menší perfuzní rezervou odpovídají oblastem okludovaných cév (šipky).

LK – levá komora, PK – pravá komora

Převzato se svolením ze: Zun Z, Varadarajan P, Pai RG, et al. Arterial spin labeled CMR detects clinically relevant increase in myocardial blood flow with vasodilation. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011; 4:1253–1261.

ZEMPLAR® 2 µg/mL

INJEKČNÍ ROZTOK

- Nová síla pro jednodušší titraci a přesnější dávkování
- Dostupná v ČR od 1. 1. 2013

- Selektivní
- Účinný
- Odlišný



ZEMPLAR®

ZKRÁCENÁ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU:

Zemplar 2 µg/mL

Složení: Paricalcitolum 2 µg v 1 ml přípravku. **Indikace:** Prevence a léčba sekundárního hyperparathyroidismu při chronickém selhání ledvin. **Dávkování:** obvykle centrální žilní linkou během hemodialýzy, u pacientů bez možnosti hemodialýzy se podává pomalou i.v. injekcí. **Úvodní dávka** se vypočte podle výchozích hladin iPTH: Úvodní dávka (µg) = výchozí hladina iPTH [v pg/mL] / 80 a podá se i.v., ne častěji než obden. **Titrační dávka:** hladina iPTH stejná nebo zvýšená: zvýšení dávky o 2–4 g; pokles iPTH o 30 %: zvýšení dávky o 2–4 g; pokles iPTH o 30 %, 60 %: dávka beze změn; pokles iPTH o 60 %: snížení o 2–4 µg; hladina iPTH 15,9 pmol/l (150 pg/mL): snížení o 2–4 µg. **Kontraindikace:** projevy intoxikace vitamínem D, hyperkalcémie nebo přecitlivělost na jakoukoliv složku přípravku. **Zvláštní upozornění:** Akutní předávkování parikalcitolem může způsobit hyperkalcémii a vyžaduje okamžitou léčbu. Dlouhodobé podávání může přivodit hyperkalcémii, zvýšení součinu Ca x P a metastatické kalcifikace. Během léčby je nutné pravidelně kontrolovat hladiny kalcia, fosfátů a iPTH v séru. Pacienti musí dostávat přiměřené dávky kalcia. Nejsou žádné zkušenosti s podáváním u dětí do 5 let věku. Pokud se rozvine výrazná hyperkalcémie a pacient užívá kalciové vazáče fosfátů, je vhodné snížení jejich dávek. Chronická hyperkalcémie může být spojena s generalizovanými kalcifikacemi. U predialyzovaných pacientů může paricalcitol zvyšovat hladinu kreatininu v séru, avšak beze změny hodnot glomerulární filtrace. *** Interakce:** Hyperkalcémie potencuje toxicitu digitalisu. S parikalcitolem se nesmí podávat fosfát nebo sloučeniny příbuzné vitamínu D. Pro riziko hliníkové kostní toxicity se nesmí dlouhodobě podávat s přípravky s obsahem hliníku. Vysoké dávky kalcia nebo thiazidová diuretika mohou zvyšovat riziko hyperkalcémie. Pro riziko hypermagnémie se nesmí podávat s přípravky s obsahem hořčíku. Při současném podávání s ketokonazolem je zapotřebí opatrnosti. **Těhotenství a kojení:** Zemplar se smí používat v těhotenství pouze pokud přínos léčby převáží nad potenciálními riziky pro plod. Při podávání kojícím ženám je nutná opatrnost. **Nežádoucí účinky:** nejčastěji: alergické reakce, porucha příštítných tělísek, pruritus, pachutě, hyperfosfatémie a hyperkalcémie. Léčba hyperkalcémie zahrnuje redukcí dávek nebo přerušeni léčby parikalcitolem a dietní opatření. **Předávkování:** Předávkování může vést k hyperkalcémii, hyperkalciurii, hyperfosfatémii a nadměrné supresi PTH. *** Léčba** spočívá ve snížení dávky přípravku až přerušeni léčby, snížení přísunu kalcia a vysazení kalciových suplementů. Paricalcitol nelze významně odstranit dialýzou. **Podmínky uchovávání:** žádné zvláštní požadavky. **Balení:** 5 ampulí à 1 ml. **Držitel registračního rozhodnutí:** Abbott Laboratories s.r.o., Praha, Česká republika. **Registrační číslo:** 56/391/10-C. **Datum poslední revize textu:** 17. 10. 2012. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků zdravotního pojištění. *Dříve, než přípravek předepíšete, seznáme se, prosím, s úplnou informací o přípravku. * Všímněte si, prosím, změn v informacích o přípravku.* Abbott Laboratories, s.r.o., Hadovka Office Park, Evropská 2591/33d, 160 00 Praha 6. Tel.: 267 292 111, fax: 267 292 100, www.abbott.cz ZEM/01/13/01/00

AbbVie s.r.o.

Hadovka Office Park, Evropská 2591/33d, 160 00 Praha 6
Tel.: 233 098 111, fax: 233 098 100, www.abbvie.cz

abbvie