

*Current Opinion in*  
**Nephrology  
and Hypertension**

ČESKÉ VYDÁNÍ

**Vedoucí redaktor:**

Doc. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN

 Wolters Kluwer Health | Lippincott  
Williams & Wilkins

 **MEDICAL TRIBUNE** CZ

ČLEN  
SKUPINY



Süddeutscher Verlag

Vychází za podpory  
edukačního grantu

 **Abbott**  
A Promise for Life

*Current Opinion in*

# **Nephrology and Hypertension**

ČESKÉ VYDÁNÍ

---

- 1**      **Kontrola krevního tlaku při hemodialýze – co o ní víme?**  
Aldo J. Peixoto a Sergio F. F. Santos
- 7**      **Co zvyšuje mortalitu při léčbě anémie u pacientů s chronickým onemocněním ledvin – dávka erythropoetinu, nebo koncentrace hemoglobinu?**  
Ajay K. Singh
- 12**     **Albuminurie – je vším, co potřebujeme vědět k predikci prognózy chronického onemocnění ledvin?**  
Ron T. Gansevoort, Ferdau L. Nauta a Stephan J. L. Bakker
- 18**     **Periodontální nemoc jako rizikový marker koronární srdeční nemoci a chronického onemocnění ledvin**  
Monica A. Fisher, Wenche S. Borgnakke a George W. Taylor

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

 **Abbott**  
A Promise for Life

---

**Current Opinion in Nephrology and Hypertension**

© 2011 Lippincott Williams & Wilkins  
<http://journals.lww.com/co-nephrohypertens>  
Impact factor: 3,961

**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:** doc. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN

**Vydavatel:** MEDICAL TRIBUNE CZ, s.r.o., Na Moráni 5, 12800 Praha 2  
IČ: 26158299; tel.: 224 910 766, fax: 224 922 436; e-mail: lipovskak@tribune.cz, www.tribune.cz

**Datum vydání:** leden 2011

**Periodicita:** třikrát ročně

**Redakce:** Mgr. Hana Kučerová

**Grafická úprava a zlom:** David Weil

Vychází za podpory edukačního grantu společnosti Abbott Laboratories, 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.

Pořizování 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 Abbott Laboratories neodpovídají za jejich obsah.

MEDICAL TRIBUNE CZ neodpovídá za obsah reklamy.

© 2011 MEDICAL TRIBUNE CZ, s.r.o.

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

# Kontrola krevního tlaku při hemodialýze – co o ní víme?

Aldo J. Peixoto<sup>a,b</sup> a Sergio F. F. Santos<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Medical Service, VA Connecticut Healthcare System, West Haven, Connecticut, USA; <sup>b</sup> Section of Nephrology, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut, USA; <sup>c</sup> Division of Nephrology, State University of Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazílie

Adresa pro korespondenci: Aldo J. Peixoto, MD, Medical Service – 111, West Haven, VAMC, 950 Campbell Avenue, West Haven, CT 06516, USA  
E-mail: aldo.peixoto@yale.edu

Blood pressure management in hemodialysis: what have we learned?

**Curr Opin Nephrol Hypertens** 2010; 19:561–566  
© 2010 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

## Účel přehledu

Účelem tohoto článku je shrnout nové poznatky z oblasti hypertenze u hemodialyzovaných pacientů.

## Nové poznatky

Hypertenze je nejčastější komplikací terminálního selhání ledvin, nicméně cílové hodnoty krevního tlaku (TK) nejsou pro hemodialyzované pacienty přesně definovány. Mimoto je k dispozici stále více údajů o tom, že hodnoty TK měřené mimo zdravotnické zařízení, například v domácím prostředí nebo při ambulantním monitorování, umožňují přesněji předpovídat klinické výsledky. Hypertenze v průběhu dialýzy (intradialyzáční hypertenze) je spojena se zvýšeným rizikem úmrtí nebo hospitalizace a je pravděpodobně způsobena objemovým přetížením. Při kontrole TK bychom se měli zaměřit na úpravu hydratace; dobře snášeným a účinným způsobem snižování TK je úprava suché hmotnosti. Mezi další metody snižující expanzi extracelulární tekutiny lze počítat například vyloučení používání hypernatremického dialyzátu. V tomto článku se zabýváme všemi zmíněnými otázkami.

## Souhrn

V uplynulých dvou letech byl v problematice léčby hypertenze zaznamenán jen malý pokrok. Pro správné nasměrování klinické praxe je nezbytné uskutečnit klinické studie zabývající se cílovými hodnotami TK a léčebnými možnostmi.

## Klíčová slova

hemodialýza, hypertenze, krevní tlak

## Úvod

Arteriální hypertenze představuje nejčastější komplikaci chronické hemodialýzy. Více než 80 % pacientů má v anamnéze hypertenzi a ve více než dvou třetinách případů jde o hypertenzi nekontrolovanou [1]. Přes vysokou prevalenci hypertenze jsou ale poznatky o možnostech její kontroly u hemodialyzovaných pacientů omezené. Iniciativa Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) podpořila začátkem roku 2009 setkání expertů s cílem prodiskutovat současný stav, navrhnout obecná pravidla pro vedení léčby a formulovat cíle dalšího výzkumu [2\*\*]. Pro podrobnější rozbor této problematiky odkazujeme čtenáře na uvedený dokument. V tomto přehledovém článku se soustředíme na klíčové otázky související s hypertenzí u hemodialyzovaných pacientů se zdůrazněním nejnovějších informací uplynulých dvou let. Nezabýváme se otázkami týkajícími se hypertenze u peritoneální dialýzy.

## Cílové hodnoty krevního tlaku u hemodialyzovaných pacientů

V současné době není jasné, jaké hodnoty krevního tlaku (TK) by měly být pro hemodialyzované pacienty stanove-

ny jako cílové. Iniciativa Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) doporučuje cílové hodnoty nižší než 140/90 mm Hg před dialýzou nebo nižší než 130/80 mm Hg po dialýze, nicméně tyto hodnoty nejsou podloženy jasnými důkazy [3]. Existuje několik příčin, proč nejsou určeny cílové hodnoty TK založené na důkazech. K nejdůležitějším příčinám patří nedostatek klinických studií hodnotících různé cílové hodnoty TK a klinické výsledky a také výsledky několika observačních studií, které naznačují, že nižší TK souvisí se zvýšenou mortalitou, dále že nejnižší mortalita je pozorována při rozmezí TK 140–160/70–90 mm Hg před dialýzou a že spojení mezi hypertenzí a zvýšenou mortalitou existuje pouze při nejvyšších rozmezích (před dialýzou > 180/100 mm Hg) (podrobně probráno v [4,5]). Tento profil je odlišný od obecné populace a existuje pro něj několik možných vysvětlení, zejména nedostatečná korekce na srdeční funkci [6] a krátké období sledování ve většině studií [7,8]. „Olej do ohně přilévají“ dále dvě nedávno zveřejněné práce [9,10]. Chang a spol. [10] představili sekundární analýzu studie HEMO (Hemodialysis), která hodnotila časově závislou složku TK – tedy změny TK v průběhu sledování – a její vliv na mortalitu u hemodialyzovaných pacientů. Z 1 846 osob zařazených do studie mělo výchozí systolický TK (STK) před dialýzou vyšší než 140 mm Hg celkem 70 %

osob. Po korekci na typické demografické a klinické charakteristiky včetně upraveného skóre komorbidit (ICED) byla hodnota STK před dialýzou nižší než 120 mm Hg spojována se zvýšeným rizikem úmrtí, přičemž nebyla zaznamenána souvislost mezi zvýšeným TK a mortalitou [10]. Přínosem této studie je provedení několika časově odlišných analýz včetně modelu, kdy byly z hodnocení vyloučeny změny vzniklé tři měsíce před úmrtím, aby výsledky nebyly ovlivněny akutním onemocněním vedoucím k úmrtí. Bos a spol. [9] zveřejnili údaje o 1 111 incidentních hemodialyzovaných pacientech ze studie NECOSAD (Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis). Rozdělili pacienty podle přítomnosti či nepřítomnosti komorbidit na základě uznávaného skóre komorbidit, jež je významně ovlivněno kardiovaskulárním onemocněním (Daviesova skóre). Medián přežití hemodialyzovaných pacientů byl ve skupině s vysokým počtem komorbidit 2,9 roku a ve skupině bez komorbidit 5,6 roku. Dvouletá mortalita byla ve skupině s vysokým počtem komorbidit významně vyšší (46 % oproti 20 %). V průběhu sledování byl se zvýšenou mortalitou spojován pouze nízký STK. I přes korekci na Daviesovo skóre nesouvisel vysoký TK s mortalitou v žádné z analýz [9]. Obě uvedené studie – stejně jako téměř všechny předchozí studie – neuspěly, protože do analýzy nebylo zahrnuto specifické určení srdeční funkce, které je důležitým modifikátorem vztahu v prospektivní kohortové analýze studie CREED (Cardiovascular Risk Extended Evaluation in Dialysis Patients) [6]. V samostatné observační studii se Davenport a spol. [11] snažili vyhodnotit četnost, s jakou bylo dosaženo „cílových hodnot TK“ (140/90 mm Hg před dialýzou a 130/80 mm Hg po dialýze) v 11 dialyzačních střediscích v anglickém Londýně. Cílových hodnot TK před dialýzou a po dialýze bylo dosaženo pouze v 36 %, resp. 42 %. Při zjišťování bezpečnosti cílových hodnot TK prokázali autoři vyšší frekvenci intradialyzační hypotenze u pacientů dosahujících „doporučených cílových hodnot TK“ po dialýze 130/80 mm Hg, ale neprokázali spojitost s cílovými hodnotami před dialýzou. Je zajímavé, že intradialyzační hypotenze byla výraznější u pacientů bez antihypertenzní léčby. Je tedy možné, že u této skupiny nemocných působil vliv skrytého srdečního onemocnění nebo autonomní dysfunkce. Provedení nezbytných korekcí k dosažení přesnějších analýz přináší těžko překonatelná omezení; máme tedy dojem, že observační studie nejsou tím nejvhodnějším prostředkem ke zjišťování způsobu kontroly TK při hemodialýze. Poskytly však dostatek podkladů pro různé hypotézy, a proto je nyní nutné uskutečnit prospektivní intervenční studie, které by vedly k definitivním závěrům.

Dostupné údaje z prospektivních studií snižování TK u hemodialyzovaných pacientů byly nedávno shrnuty ve dvou metaanalýzách [12\*,13\*], které hodnotily účinek antihypertenziv na výskyt kardiovaskulárních příhod a na mortalitu u hemodialyzovaných pacientů (Heerspink a spol. [13\*] zahrnuli také jednu studii peritoneální dialýzy). Z těchto publikací stojí za zmínku několik bodů. Za prvé, počet studií (a pacientů) byl malý (osm a pět, zahrnující 1 571, resp. 1 202 osob) a mezi studii byla významná heterogenita.

Za druhé, pacienti mající jen hypertenzi byli zařazeni pouze ve třech studiích. Za třetí, výchozí rozmezí TK bylo široké (134–155/75–93 mm Hg) a vlastní změna TK byla nízká (4,5/2,3 mm Hg). Obecně však byly výsledky studií jednotné v tom, že léčba látkami snižujícími TK byla prospěšná [poměr rizik: 0,59 pro mortalitu nebo kardiovaskulární příhodu (95% interval spolehlivosti: 0,38–0,91) [12\*]], snížil se počet kardiovaskulárních příhod [relativní riziko: 0,71 (0,55–0,92) [13\*]]; poměr rizik: 0,62 (0,45–0,86) [12\*]], snížila se kardiovaskulární mortalita [relativní riziko: 0,71 (0,50–0,99) [13\*]] i mortalita ze všech příčin [relativní riziko: 0,80 (0,66–0,96) [13\*]]; relativní riziko: 0,77 (0,56–1,04) [12\*]]. Navíc Agarwal a Sinha [12\*] provedli samostatnou analýzu výsledků podle toho, zda byli nebo nebyli do studií zařazeni i normotoničtí pacienti. Tato stratifikovaná analýza naznačila významný ochranný účinek léčby ve studiích pouze s hypertoničtími pacienty [relativní riziko: 0,55 (95% interval spolehlivosti: 0,42–0,73)], ne však ve studiích, do nichž byli zařazeni i normotoničtí pacienti [relativní riziko: 0,65 (0,27–1,56)].

Tyto údaje svědčí o tom, že antihypertenzní léčba a snižování TK u hemodialyzovaných pacientů jsou bezpečné, zejména u hypertoničtích osob. Zdůrazňují ale i skutečnost, že pro vedení léčby jsou informace z publikovaných prací omezené. Tuto otázku vyřeší pouze randomizovaná klinická studie s pacienty s hypertenzí a s předem stanovenými cílovými hodnotami TK pro jednotlivé osoby.

### Jak zjišťovat krevní tlak: měřením v ordinaci, domácím měřením, nebo ambulantním monitorováním?

Jedním z hlavních problémů, pro který jsou kritizovány všechny studie týkající se výše uvedené diskuse a který vede k nesprávné klasifikaci jednotlivých osob, je nízká kvalita měření TK v dialyzačním středisku [14]. V porovnání s ambulantním monitorováním TK (AMTK) představuje měření TK v dialyzačním středisku nepřesné měření celkové tlakové zátěže [15], a proto je žádoucí používat alternativní metody měření TK. Měření TK mimo zdravotnické zařízení (domácí měření TK nebo AMTK) lépe předpovídá poškození cílového orgánu a mortalitu u pacientů s esenciální hypertenzí i u pacientů s onemocněním ledvin [16]. V nejvýznamnější dosud provedené studii [17\*\*] použil Agarwal prospektivní typ kohorty s 326 hemodialyzovanými pacienty pro vyhodnocení prognostického významu měření TK v dialyzačním středisku, v domácím prostředí a AMTK. Po provedení základních měření TK v dialyzačním středisku (průměrně za dva týdny) a v domácím prostředí (tříkrát denně po dobu jednoho týdne) a po 44hodinovém AMTK byli pacienti sledováni až šest let (medián 29 měsíců) a hodnoceným výsledným ukazatelem byla mortalita ze všech příčin. Zvyšující se kvartily STK měřeného ambulantně a v domácím prostředí byly spojeny s mortalitou ze všech příčin (korigované poměry rizik pro zvyšující se kvartily STK měřeného ambulantně: 2,51; 3,43; 2,62; TK měřeného v domácím prostředí: 2,15; 1,7; 1,44). Pro následující diskusi je podstat-

né, že mortalita byla nejnižší v případě, kdy STK naměřený v domácím prostředí byl 120–130 mm Hg a ambulantně měřený STK byl 110–120 mm Hg. Predikční schopnost byla přibližně stejná u domácího měření TK i u AMTK a v obou případech byla lepší než u TK měřeného v dialyzačním středisku (podle testu poměru věrohodností;  $p = 0,009$ ). Z hlediska mortality byl predikční pouze STK. Určité pochybnosti vznikají ohledně generalizace výsledků na jinou populaci, jelikož 66 % účastníků této studie tvořili muži a 87 % příslušníci černošského etnika. Nicméně tato studie je důležitá pro znázornění odlišného prognostického významu hodnot TK měřených v dialyzačním středisku a mimo něj.

Jedna malá randomizovaná klinická studie hodnotila regulaci titrace antihypertenzní léčby na základě domácího měření TK [18\*]. Da Silva a spol. [18\*] randomizovali 65 hemodialyzovaných pacientů k léčebné titraci podle TK před dialýzou a TK měřeného v domácím prostředí (týdenní průměr získaný jednou měsíčně). Po šesti měsících léčby měli pacienti randomizovaní k domácímu měření nižší TK v průběhu 24hodinového AMTK (135/76 mm Hg oproti 147/79 mm Hg;  $p < 0,05$ ) a dostávali více antihypertenzní medikace (2,9 oproti 2,4;  $p < 0,05$ ). Ve skupině s domácím měřením TK se vyskytlo více nežádoucích účinků – většinou hypotenzních příhod a křečí v průběhu hemodialýzy. Během krátkého období sledování nebyly zaznamenány rozdíly v kardiovaskulárních příhodách ani ve změnách tloušťky levé srdeční komory. Tyto výsledky spolu s pozorováním, že TK měřený v domácím prostředí a AMTK zachytí odpověď na intenzifikaci ultrafiltrace lépe než TK měřený v dialyzačním středisku [19], podporují prosazování rozsáhlejších studií, které by zkoumaly použití TK měřeného mimo dialyzační středisko při úpravě hypertenze u hemodialyzovaných pacientů [20]. My jsme mnoho let používali TK měřený v domácím prostředí jako součást hodnocení tlakového profilu a pro jeho kontrolu u hemodialyzovaných pacientů a shledali jsme jej velmi informativním, pro pacienty více příjemným a nenákladným způsobem měření. Průzkum Gallupova ústavu v roce 2005 odhalil, že domácí tlakoměr vlastní v USA až 64 % hypertenzních pacientů [21]; další výzkum v oblasti domácího měření TK nám umožní využít tento zdroj, který je dostupný prostřednictvím našich pacientů.

U hemodialyzovaných pacientů je běžná noční hypertenze [16], kterou lze zjistit pouze pomocí AMTK v období mezi dialýzami. Je prokázáno, že noční TK [17\*\*] a poměr nočního a denního TK [22] jsou u hemodialyzovaných pacientů prediktory rizika mortality. Vzhledem k tomu, že AMTK je komplikovanější a nákladnější, v nejbližší době nepředpokládáme jeho rutinní používání u hemodialyzovaných pacientů. Nicméně výzkum zaměřený na kontrolu noční hypertenze (např. nočním podáváním antihypertenziv) na zlepšení léčebných výsledků je určitě vítán a může být impulsem pro širší využívání tohoto postupu.

### Intradialyzační hypertenze

Velké výkyvy TK v průběhu dialýzy jsou neobvyklým, nicméně dobře rozpoznávaným klinickým problémem. Nedávno provedené studie zkoumaly prognostický význam mírnějších in-

tradialyzačních vzestupů TK ( $> 10$  mm Hg), které se vyskytují u 12–13 % hemodialyzovaných pacientů [23,24\*]. Při sekundárních analýzách údajů od 438 hemodialyzovaných pacientů zařazených do klinické studie monitorování krevního objemu při hemodialýze byl u pacientů s intradialyzační hypertenzí (definovanou jako hodnota rozdílu STK po dialýze a před ní  $> 10$  mm Hg) zaznamenán 2,2násobný vzestup počtu hospitalizací nebo úmrtí po šesti měsících [23]. Na každé zvýšení intradialyzačního STK o 10 mm Hg připadlo 20% zvýšení šestiměsíčního rizika hospitalizace nebo úmrtí [poměr šancí: 1,02/mm Hg (1,01–1,03)]. V analýzách citlivosti se tyto údaje potvrdily bez ohledu na hodnotu TK před dialýzou a po ní, stav hypertenze nebo užívání antihypertenzních léčiv [23]. V jiné studii, hodnotící velkou kohortu 1 748 incidentních hemodialyzovaných pacientů, se tato pozorování zopakovala, ačkoli s menší velikostí účinku: každé zvýšení intradialyzačního STK o 10 mm Hg bylo spojeno s 6% vzestupem dvouleté mortality [poměr rizik: 1,06 (1,01–1,11)] [24\*]. Na rozdíl od předchozí studie [23] si však tento vztah po korekci na TK před dialýzou nezachoval svou významnost. Intradialyzační hypertenze byla spojována s mortalitou pouze u pacientů s nízkým TK před dialýzou (STK  $< 120$  mm Hg) [24\*].

Mechanistický vztah mezi intradialyzační hypertenzí a mortalitou stále není objasněn. Možná vysvětlení zahrnují endoteliální dysfunkci, objemové přetížení, chronickou hyperaktivitu systému renin–angiotensin či sympatického nervového systému nebo zvýšenou tuhost tepen [25\*,26,27]. Navíc zde existuje možnost zkeslení komorbiditami, jelikož pacienti, u nichž dochází k vzestupu intradialyzačního TK, jsou typicky menších tělesných proporcí, mají nižší přírůsteky hmotnosti mezi dialýzami a vyšší hodnotu hypertenze, užívají více antihypertenziv a mají nižší sérové koncentrace albuminu a kreatininu [24\*]. Jinými slovy, je možné, že tito pacienti jsou jednoduše „více nemocní“ než ti, jež odpovídají na ultrafiltraci přiměřeným poklesem TK.

Agarwal a Light významně přispěli k této problematice vyhodnocením úlohy objemového přetížení v intradialyzační hypertenzi. Analyzovali poklesy TK v průběhu ultrafiltrace u 150 pacientů účastnících se klinické studie zabývající se léčbou hypertenze pomocí snížení tzv. suché hmotnosti při hemodialýze [25\*]. Analyzovali poklesy TK na začátku, po čtyřech a po osmi týdnech a vyhodnotili vztah mezi poklesy TK a změnami suché hmotnosti a 44hodinovým AMTK mezi dialýzami. Tito pacienti se při vyšetření zdáli být euvolemičtí, ale zkoumaný zásah spočíval v postupné skokovité ultrafiltraci s cílem dosáhnout nižší suché hmotnosti. Po stratifikaci pacientů podle velikosti změny suché hmotnosti v průběhu studie se pacienti v nejvyšším kvartilu změny (tj. pacienti, u nichž došlo k největšímu poklesu hmotnosti) na počátku vyznačovali vzestupem TK v průběhu hemodialýzy. Po účinném snížení suché hmotnosti přibližně o 1 kg se v průběhu hemodialýzy změnil sklon křivky TK o 2,6 %/h k čistému poklesu TK. Čím větší byla změna ve sklonu křivky TK (směrem k většímu poklesu TK v průběhu hemodialýzy), tím větší byl pokles AMTK mezi dialýzami (každý pokles o 1 % za hodinu ve sklonu křivky intradialyzačního STK byl spojen se snížením o 0,7 mm Hg při

44hodinové měření STK) [25\*]. V souladu s předchozí malou sérií případů [28] tyto údaje prokazují, že hlavní složkou intradialyzační hypertenze může být objemové přetížení, které může být úspěšně ovlivněno optimalizovanou ultrafiltrací. Chybějící pokles TK v průběhu hemodialýzy by měl upozornit na možné skryté objemové přetížení. U pacientů, kteří dobře nesnášejí snižování suché hmotnosti, je často užitečně přesněji vyhodnotit stav hydratace prostřednictvím bioimpedance, ultrazvukového vyšetření vena cava inferior nebo monitorování relativního krevního objemu [29–32].

### Strategie pro snížení krevního tlaku u hemodialyzovaných pacientů

Přestože cílové hodnoty TK pro hemodialyzované pacienty nejsou přesně definovány, většina klinických lékařů se shoduje v tom, že vysoký TK by měl být léčen. Dokud nebudou k dispozici definitivnější údaje, zdá se být bezpečné a prospěšné dosažení TK před dialýzou v rozmezí 130–160/80–100 mm Hg. Další snižování TK nemůže být v současnosti doporučeno. Ať už je zvolena jakákoli cílová hodnota, strategie pro její dosažení by měla být zaměřena především na regulaci množství soli a vody, jelikož regulace objemu extracelulární tekutiny je spojována s lepší kontrolou TK [33]. Tento přístup zahrnuje omezení příjmu sodíku stravou [34], zvýšenou ultrafiltraci a větší pozornost věnovanou množství sodíku v dialyzátu (viz podrobnější diskuse níže). Delší a/nebo častější dialýza vede obecně k lepší kontrole TK, a to jak v observačních, tak i v klinických studiích [35,36]. Je zajímavé, že tohoto účinku je dosahováno mechanismy, které přesahují pouhou úpravu hydratace [33,37] a které zahrnují účinnější vazodilataci (závislou i nezávislou na endotelu) a snížený tonus sympatiku [38]. Ve většině programů dlouhé denní hemodialýzy je až 80–95 % pacientů normotonických bez medikace.

Ekonomická omezení bohužel brání uplatňování dlouhé/časté dialýzy v mnohých krajinách, včetně USA. Proto je často nutné podávat antihypertenziva. Observační studie popisují variabilní výsledky a jsou silně ovlivněny zkrácením v důsledku indikace léku, tj. použitím léku k léčbě kardiovaskulárního onemocnění [39]. Z hlavních lékových skupin mají obecně příznivý vliv na mortalitu blokátory kalciových kanálů [39–41]. V několika malých studiích prokázaly příznivé výsledky inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu a beta-blokátory, nicméně ve větších studiích byly výsledky méně konzistentní [42]. V žádné studii nebyly tyto skupiny léčiv spojovány s horšími výsledky. V klinických studiích jsou výsledky smíšené, ale bez důkazů o poškození kteroukoli z těchto skupin (ani blokátory receptoru pro angiotensin) [12\*,13\*]. V placebem kontrolované randomizované klinické studii s 251 hemodialyzovanými pacienty s hypertenzí, kteří užívali buď amlodipin, nebo placebo, s mediánem sledování 1,9 roku, bylo výsledkem léčby amlodipinem 47% snížení četnosti složeného sledovaného ukazatele tvořeného úmrtím nebo kardiovaskulární příhodou ( $p = 0,03$ ) a 35% snížení počtu úmrtí ( $p = 0,19$ ) [43]. V jiné studii, také

zaměřené na hypertonické hemodialyzované pacienty, bylo 380 osob randomizováno k podávání blokátoru receptoru pro angiotensin (losartanu, valsartanu nebo candesartanu), nebo k obvyklé léčbě [44]. Studie nebyla zaslepená. Po 36 měsících sledování vedlo užívání blokátoru receptoru pro angiotensin k 49% snížení četnosti fatálních i nefatálních kardiovaskulárních příhod ( $p = 0,002$ ) a k nevýznamnému, 36% snížení počtu úmrtí ze všech příčin ( $p = 0,1$ ). Tyto výsledky nás utvrzují v tom, že použití těchto léčiv je u hemodialyzovaných pacientů bezpečné; je také možné, že příznivé účinky těchto léčiv pozorované v jiných populacích platí i v populaci hemodialyzovaných pacientů. Na druhé straně nám však tyto výsledky připomínají potřebu větších studií, které přinesou definitivní odpověď na výběr léčiv u hypertonických hemodialyzovaných pacientů.

### Úprava suché hmotnosti

Prvním krokem při kontrole TK u hemodialyzovaných pacientů je dosažení náležité suché hmotnosti. Vliv systematické úpravy suché hmotnosti na TK byl nedávno předmětem klinické studie [45\*]. Do této studie bylo zařazeno 150 hypertonických hemodialyzovaných pacientů (hypertenze definována jako výchozí 44hodinový ambulantně monitorovaný TK > 135/85 mm Hg), u nichž se zdálo, že mají svou náležitou klinickou suchou hmotnost. Tito pacienti byli randomizováni k postupnému snižování suché hmotnosti ( $n = 100$ ) nebo k obvyklé péči ( $n = 50$ ). Intervence spočívala ve zvyšování předepsané ultrafiltrace o 0,1 kg/10 kg tělesné hmotnosti/dialyzační sezení po dobu čtyř týdnů až do vzniku hypovolemických příznaků. Tato intervence vedla k průměrnému poklesu hmotnosti za čtyři týdny o 0,9 kg a za osm týdnů o 1 kg. V obou skupinách došlo za čtyři týdny k poklesu TK, ale ve skupině se zvyšováním ultrafiltrace byl 44hodinový ambulantně monitorovaný TK o 7,4/3,6 mm Hg nižší než v kontrolní skupině ( $p = 0,016/0,021$ ). Tento účinek se udržel (7,1/3,8 mm Hg) po dobu osmi týdnů trvání studie. V průběhu sledování byl u těchto prevalentních hemodialyzovaných pacientů prokázán přímý vztah mezi poklesem hmotnosti a poklesem TK a nebylo zaznamenáno vzájemné zpoždění mezi těmito poklesy. Ve skupině s intervencí bylo zaznamenáno více nežádoucích účinků souvisejících s hypotenzí, a proto používání tohoto protokolu vyžaduje pečlivé monitorování pacientů [45\*]. Tato velmi důležitá studie demonstrovala význam intenzivní ultrafiltrace při kontrole TK a potřebu uplatnění intenzivní ultrafiltrace u pacientů, kteří zůstávají hypertoničtí, přestože zdánlivě dosáhli suché hmotnosti [46]. Pacient, u něhož se při intenzivní ultrafiltraci projeví klinické příznaky a který zůstává před dialýzou hypertonický, vyžaduje objektivnější hodnocení stavu hydratace a úpravu délky dialýzy.

### Regulace koncentrace sodíku v dialyzátu

K dosažení náležitého objemu extracelulární tekutiny je zapotřebí nejen stanovit suchou hmotnost (a ultrafiltraci), ale také minimalizovat expozici sodíku, a to omezením příjmu sodíku stravou a optimalizací množství sodíku v dialyzá-

tu. Většina hemodialyzovaných pacientů má sérovou koncentraci sodíku nižší, než je normální hodnota, a poměrně pevně nastavenou na nižší hodnoty [47]. Při dialýze s typickou koncentrací sodíku 140 mmol/l v dialyzátu vzniká vzhledem k nižším sérovým koncentracím sodíku přibližně u tří čtvrtin pacientů vysoký gradient koncentrace sodíku v dialyzátu a v plazmě [48]. Tento nepříznivý gradient má za následek nižší dialyzanci sodíku, vedoucí ke zvýšení sodíkové nálože. Použití nižších koncentrací sodíku v dialyzátu (do 134–136 mmol/l) vede k vyššímu odstraňování sodíku [49] a ve většině studií, ne však ve všech, také k lepší kontrole TK [48–50]. Tento účinek je výsledkem mírného (zhruba 10%) poklesu poměru objemu extracelulární a intracelulární tekutiny [49] a také 33% snížení periferní cévní rezistence [51]. Na druhou stranu nepřiměřené snížení sodíku v dialyzátu ale může vést u pacientů s výchozí sérovou koncentrací sodíku 140 mmol/l nebo vyšší k hemodynamické nestabilitě a ke křečím. Je proto vhodnější individualizovat úpravu dialyzátu podle sérové koncentrace sodíku u konkrétního pacienta a dosáhnout tak zmírnění žízně, omezení růstu hmotnosti a snížení TK mezi dialýzami (u pacientů s nekontrolovanou hypertenzí) bez současného vzestupu nepříznivých příznaků souvisejících s vlastní dialýzou [52]. Jsme přesvědčeni o tom, že pozornost věnovaná úpravě koncentrace sodíku v dialyzátu je nepostradatelnou součástí procesu regulace hydratace u hemodialyzovaných pacientů. Snížení koncentrace sodíku v dialyzátu s ohledem na vlastní sérovou koncentraci sodíku pacienta je účinným způsobem, jak tohoto cíle dosáhnout. Pro lepší pochopení možností dlouhodobého uplatnění tohoto přístupu a jeho prognostického významu je nezbytné uskutečnit další studie.

## Perspektivy

Na téma hypertenze u hemodialyzovaných pacientů stále trvá potřeba provést studie, které by se řadou klinických otázek zabývaly s více definitivními závěry [2\*\*]. To vyžaduje nesmírné úsilí celé nefrologické veřejnosti, která je nechvalně známá nízkou výkonností v oblasti klinických studií [53,54]. Při hledání sousloví „hypertenze a dialýza“ v registru klinických studií [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) dne 23. června 2010 bylo objeveno pouze osm aktivních klinických studií týkajících se hypertenze při hemodialýze. Většinou šlo o pilotní studie o velikosti 12–60 zařazených osob. Pouze jedna studie je potenciálně definitivní – randomizovaná klinická studie s ramipilem u 628 pacientů s hypertenzí nebo s hypertrofií levé komory, v níž je primárním sledovaným parametrem sloučený parametr tvořený kardiovaskulárními příhodami a úmrtím (identifikátor studie: NCT00985322). Organizace a realizace potřebných studií nebude jednoduchou záležitostí. Pro tento účel se musí odborná veřejnost specializující se na hemodialýzu rozhodnout k účinnější spolupráci. Například v USA by měly být vytvořeny spolupracující skupiny pod záštitou větších organizací, jako jsou konsorcia sponzorovaná National Institutes of Health (NIH) nebo program kooperativních studií při Veterans Administration (VA), nebo vel-

ké klinické skupiny podporované dialyzačními a/nebo farmaceutickými výrobními společnostmi.

## Závěr

V oblasti hypertenze byl u hemodialyzovaných pacientů zaznamenán značný pokrok, přesto zůstává mnoho otázek stále nezodpovězeno, zejména pokud jde o cílové hodnoty TK a možnosti léčby těchto nemocných. Dříve než bude k dispozici více informací z dalšího výzkumu, měli bychom hypertenzi u hemodialyzovaných pacientů zvládat při použití obecných cílových hodnot TK razantními snahami o dosažení euvolémie – úpravou suché hmotnosti, omezením sodíkové nálože a uvážlivou aplikací medikace z tradičních lékových skupin.

## Poděkování

Tato práce byla realizována ze zdrojů a s použitím vybavení organizace Veterans Administration (VA) Connecticut Healthcare System, West Haven, Connecticut, USA (A. J. Peixoto).

## Odkazy a doporučená literatura

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

- = významné,
- = mimořádně významné.

1. Agarwal R, Nissenson AR, Battle D, *et al.* Prevalence, treatment, and control of hypertension in chronic hemodialysis patients in the United States. *Am J Med* 2003; 115:291–297.
2. Levin NW, Kotanko P, Eckardt KU, *et al.* Blood pressure in chronic kidney disease stage 5D-report from a kidney disease: improving global outcomes controversies conference. *Kidney Int* 2010; 77:273–284.
- Důležitý dokument podávající přehled aktuálního stavu a klíčových otázek výzkumu.
3. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 45:S1–S153.
4. Agarwal R. Hypertension and survival in chronic hemodialysis patients – past lessons and future opportunities. *Kidney Int* 2005; 67:1–13.
5. Lacson E Jr, Lazarus JM. The association between blood pressure and mortality in ESRD-not different from the general population? *Semin Dial* 2007; 20:510–517.
6. Zoccali C. Arterial pressure components and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18:249–252.
7. Mazzuchi N, Carbonell E, Fernandez-Cean J. Importance of blood pressure control in hemodialysis patient survival. *Kidney Int* 2000; 58:2147–2154.
8. Stidley CA, Hunt WC, Tentori F, *et al.* Changing relationship of blood pressure with mortality over time among hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:513–520.
9. Bos WJ, van Manen JG, Noordzij M, *et al.* Is the inverse relation between blood pressure and mortality normalized in 'low-risk' dialysis patients? *J Hypertens* 2010; 28:439–445.
10. Chang TI, Friedman GD, Cheung AK, *et al.* Systolic blood pressure and mortality in prevalent haemodialysis patients in the HEMO study. *J Hum Hypertens* 2010 [publikace elektronické verze před tiskem].
11. Davenport A, Cox C, Thuraisingham R. Achieving blood pressure targets during dialysis improves control but increases intradialytic hypotension. *Kidney Int* 2008; 73:759–764.
12. Agarwal R, Sinha AD. Cardiovascular protection with antihypertensive drugs in dialysis patients: systematic review and meta-analysis. *Hypertension* 2009; 53:860–866.
- Souhrn klinických studií o antihypertenzních léčivech u hemodialyzovaných pacientů.
13. Heerspink HJ, Ninomiya T, Zoungas S, *et al.* Effect of lowering blood pressure on cardiovascular events and mortality in patients on dialysis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009; 373:1009–1015.
- Souhrn klinických studií o antihypertenzních léčivech u hemodialyzovaných pacientů.
14. Rahman M, Griffin V, Kumar A, *et al.* A comparison of standardized versus 'usual' blood pressure measurements in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002; 39:1226–1230.
15. Agarwal R, Peixoto AJ, Santos SFF, Zoccali C. Pre and post dialysis blood pressures are imprecise estimates of interdialytic ambulatory blood pressure. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1:389–398.

16. Agarwal R, Peixoto AJ, Santos SF, Zoccali C. Out-of-office blood pressure monitoring in chronic kidney disease. *Blood Press Monit* 2009; 14:2–11.
17. Agarwal R. Blood pressure and mortality among hemodialysis patients. *Hypertension* 2010; 55:762–768.
  - Nejrozsáhlejší studie analyzující prognostický význam domácího měření TK a AMTK při hemodialýze.
18. Da Silva GV, de Barros S, Abensur H, *et al.* Home blood pressure monitoring in blood pressure control among haemodialysis patients: an open randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24:3805–3811.
  - TK měřeny v domácím prostředí je lepším vodítkem pro vedení léčby hypertenzních hemodialyzovaných pacientů.
19. Agarwal R, Satyan S, Alborzi P, *et al.* Home blood pressure measurements for managing hypertension in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2009; 30:126–134.
20. Agarwal R. Managing hypertension using home blood pressure monitoring among haemodialysis patients – a call to action. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25:1766–1771.
21. Pickering TG, Miller NH, Ogedegbe G, *et al.* Call to action on use and reimbursement for home blood pressure monitoring: executive summary: a joint scientific statement from the American Heart Association, American Society of Hypertension, and Preventive Cardiovascular Nurses Association. *Hypertension* 2008; 52:1–9.
22. Tripepi G, Fagugli RM, Dattolo P, *et al.* Prognostic value of 24-h ambulatory blood pressure monitoring and of night/day ratio in nondiabetic, cardiovascular events-free hemodialysis patients. *Kidney Int* 2005; 68:1294–1302.
23. Inrig JK, Oddone EZ, Hasselblad V, *et al.* Association of intradialytic blood pressure changes with hospitalization and mortality rates in prevalent ESRD patients. *Kidney Int* 2007; 71:454–461.
24. Inrig JK, Patel UD, Toto RD, Szczech LA. Association of blood pressure increases during hemodialysis with 2-year mortality in incident hemodialysis patients: a secondary analysis of the Dialysis Morbidity and Mortality Wave 2 Study. *Am J Kidney Dis* 2009; 54:881–890.
  - Intradialyzační vzestup STK > 10 mm Hg je spojován se zvýšenou mortalitou u incidentních hemodialyzovaných pacientů.
25. Agarwal R, Light RP. Intradialytic hypertension is a marker of volume excess. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25:3355–3361.
  - Objemové přetížení souvisí s intradialyzační hypertenzí – odstranění přebytečného objemu ji zmírňuje.
26. Inrig JK. Intradialytic hypertension: a less-recognized cardiovascular complication of hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2010; 55:580–589.
27. Sinha AD, Agarwal R. Peridialytic, intradialytic, and interdialytic blood pressure measurement in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2009; 54:788–791.
28. CiritM, Kacicek F, Terzioglu E, *et al.* 'Paradoxical' rise in blood pressure during ultrafiltration in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10:1417–1420.
29. Locatelli F, Cavalli A, Tucci B, *et al.* Can chronic volume overload be recognized and prevented in hemodialysis patients? Newer methods to assess volume status. *Semin Dial* 2009; 22:492–494.
30. Peixoto AJ. Can 'diagnostic markers' predict blood pressure response in hypertensive dialysis patients? *Semin Dial* 2007; 20:411–415.
31. Raimann J, Liu L, Tyagi S, *et al.* A fresh look at dry weight. *Hemodial Int* 2008; 12:395–405.
32. Sinha AD, Light RP, Agarwal R. Relative plasma volume monitoring during hemodialysis aids the assessment of dry weight. *Hypertension* 2010; 55:305–311.
33. Katzarski KS, Charra B, Luik AJ, *et al.* Fluid state and blood pressure control in patients treated with long and short haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14:369–375.
34. Kayikcioglu M, Tumuklu M, Ozkahya M, *et al.* The benefit of salt restriction in the treatment of end-stage renal disease by haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24:956–962.
35. Chan CT. Cardiovascular effects of home intensive hemodialysis. *Adv Chronic Kidney Dis* 2009; 16:173–178.
36. Walsh M, Culleton B, Tonelli M, Manns B. A systematic review of the effect of nocturnal hemodialysis on blood pressure, left ventricular hypertrophy, anemia, mineral metabolism, and health-related quality of life. *Kidney Int* 2005; 67:1500–1508.
37. Luik AJ, v d Sande FM, Weideman P, *et al.* The influence of increasing dialysis treatment time and reducing dry weight on blood pressure control in hemodialysis patients: a prospective study. *Am J Nephrol* 2001; 21:471–478.
38. Chan CT, Harvey PJ, Picton P, *et al.* Short-term blood pressure, noradrenergic, and vascular effects of nocturnal home hemodialysis. *Hypertension* 2003; 42:925–931.
39. Ishani A, Herzog CA, Collins AJ, Foley RN. Cardiac medications and their association with cardiovascular events in incident dialysis patients: cause or effect? *Kidney Int* 2004; 65:1017–1025.
40. Griffith TF, Chua BS, Allen AS, *et al.* Characteristics of treated hypertension in incident hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003; 42:1260–1269.
41. Kestenbaum B, Gillen DL, Sherrard DJ, *et al.* Calcium channel blocker use and mortality among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 2002; 61:2157–2164.
42. Wetmore JB, Shireman TI. The ABCs of cardioprotection in dialysis patients: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2009; 53:457–466.
43. Tepel M, Hopfenmueller W, Scholze A, *et al.* Effect of amlodipine on cardiovascular events in hypertensive haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23:3605–3612.
44. Suzuki H, Kanno Y, Sugahara S, *et al.* Effect of angiotensin receptor blockers on cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis: an open-label randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2008; 52:501–506.
45. 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.
  - Klinická studie demonstrující význam úpravy suché hmotnosti u hypertenzních hemodialyzovaných pacientů, kteří jsou zdánlivě euolemičti.
46. 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.
47. Peixoto AJ, Gowda N, Parikh CR, Santos SF. Long-term stability of serum sodium in hemodialysis patients. *Blood Purif* 2010; 29:264–267.
48. Santos SF, Peixoto AJ. Revisiting the dialysate sodium prescription as a tool for better blood pressure and interdialytic weight gain management in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3:522–530.
49. Manlucu J, Gallo K, Heidenheim PA, Lindsay RM. Lowering postdialysis plasma sodium (conductivity) to increase sodium removal in volume-expanded hemodialysis patients: a pilot study using a biofeedback software system. *Am J Kidney Dis* 2010; 56:69–76.
50. Thein H, Haloob I, Marshall MR. Associations of a facility level decrease in dialysate sodium concentration with blood pressure and interdialytic weight gain. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22:2630–2639.
51. Farmer CKT, Donohoe P, Dallyn PE, *et al.* Low-sodium haemodialysis without fluid removal improves blood pressure control in chronic haemodialysis patients. *Nephrology* 2000; 5:237–241.
52. De Paula FM, Peixoto AJ, Pinto LV, *et al.* Clinical consequences of an individualized dialysate sodium prescription in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2004; 66:1232–1238.
53. Strippoli GF, Craig JC, Schena FP. The number, quality, and coverage of randomized controlled trials in nephrology. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:411–419.
54. Tonelli M. Randomized trials in hemodialysis patients: time to step up to the plate. *JAMA* 2008; 299:2205–2207.

# Co zvyšuje mortalitu při léčbě anémie u pacientů s chronickým onemocněním ledvin – dávka erythropoetinu, nebo koncentrace hemoglobinu?

Ajay K. Singh

Renal Division, Brigham and Women's Hospital  
and Harvard Medical School, Boston,  
Massachusetts, USA

Adresa pro korespondenci: Ajay K. Singh, MD, Renal  
Division, Brigham and Women's Hospital, 75 Francis  
Street, Boston, MA 02115, USA  
E-mail: asingh@partners.org

What is causing the mortality in treating the anemia  
of chronic kidney disease: erythropoietin dose  
or hemoglobin level?

**Curr Opin Nephrol Hypertens** 2010; 19:420–424  
© 2010 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams  
& Wilkins

## Účel přehledu

Tento článek odhaluje možné mechanismy odpovědné za nežádoucí ukazatele pozorované ve čtyřech randomizovaných kontrolovaných studiích zabývajících se léčbou anémie u pacientů s chronickým onemocněním ledvin.

## Nové poznatky

Studie „Normal Hematocrit Study“, „Cardiovascular Risk Reduction by Early Anemia Treatment with Epoetin Beta“, „Correction of Hemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency“ a „Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy“ ukazují zvýšené riziko mortality a kardiovaskulárních komplikací u pacientů s chronickým onemocněním ledvin léčených tak, aby u nich bylo dosaženo vyšších cílových koncentrací hemoglobinu. Ačkoli byly tyto studie cíleny k dosažení vyšší koncentrace hemoglobinu, i samotná expozice látkám stimulujícím erythropoezu (ESA) může být odpovědná za pozorované vyšší riziko, a to proto, že v těchto studiích bylo dosažení normální či téměř normální koncentrace hemoglobinu spojeno s lepším přežitím a se sníženým kardiovaskulárním rizikem. Problémem se skutečně zdá být vyšší cílová koncentrace hemoglobinu dosažená pomocí ESA. Ačkoli údaje z observačních analýz jsou poněkud rozporuplné, spíše podporují koncept nebezpečnosti vyšších dávek ESA, ale vzhledem ke své povaze samozřejmě nemohou prokázat kauzalitu.

## Souhrn

Zjistíme nakonec po 20 letech používání ESA, že jsou tyto látky toxické? Jak je možné sladit rozporuplné výsledky observačních analýz s hypotézou toxicity ESA? Poskytuje biologický účinek erythropoetinu mechanistické vysvětlení? Odpovědi i na tyto otázky budou důležité pro určení budoucí úlohy ESA v léčbě anémie při chronickém onemocnění ledvin.

## Klíčová slova

anémie, chronické onemocnění ledvin, látky stimulující erythropoezu

## Úvod

Randomizované kontrolované studie (RKS) zkoumající vliv léčby anémie u pacientů s chronickým onemocněním ledvin (chronic kidney disease, CKD), jako například studie CHOIR (Correction of Hemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency) [1] a TREAT (Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy) [2\*\*] vyvolaly rozruch a dilema. Úprava anémie pomocí látek stimulujících erythropoezu (erythropoiesis-stimulating agents, ESA) je spojena s vyšším rizikem mortality a kardiovaskulárních komplikací. Na druhé straně dvacetileté zkušenosti s ESA přesvědčily mnohé o značném přínosu této léčby. Ačkoli si jistě nikdo nepřeje návrat do doby před používáním ESA, kdy byli pacienti léčeni opakovanými transfuzemi a jinými postupy, existuje zde určitá možnost, že léčba anémie pomocí ESA může být škod-

livá. Studie TREAT podnítila otázku: proč léčit anémii [3]? Americký Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration, FDA) zavedl do informačních materiálů o ESA varování ([http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2007/103234s51221bl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/103234s51221bl.pdf); [http://www.aranesp.com/pdf/aranesp\\_pi.pdf](http://www.aranesp.com/pdf/aranesp_pi.pdf)). V této poslední verzi doporučil FDA používání nejnižších možných dávek ESA (<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm200297.htm>) a povinnost poskytnout všem pacientům podrobné informace o možných rizicích léčby pomocí ESA. Některé studie ukazují na toxicitu ESA, jsou-li užívány ve vysokých dávkách [4\*\*]. Cílem tohoto článku je krátce shrnout dosavadní důkazy ukazující na zvýšené riziko spojené s úpravou anémie a probrat otázku, zda lze tuto toxicitu vysvětlit působením ESA, nebo zvýšením koncentrace hemoglobinu.

## Důkazy o škodlivosti vyšších cílových hodnot hemoglobinu při léčbě látkami stimulujícími erythropoezu

Mnoho studií zkoumalo, zda úprava anémie pomocí ESA zlepšuje výsledky; nicméně pouze čtyři studie adekvátně sledovaly vliv vyšších koncentrací hemoglobinu (Hb) na tvrdé výsledné ukazatele – úmrtí a kardiovaskulární či renální komplikace. Jednalo se o studie Normal Hematocrit Study [5], CREATE (Cardiovascular Risk Reduction by Early Anemia Treatment with Epoetin Beta) [6], CHOIR [1] a TREAT [2\*\*]. Výsledky těchto studií již byly shrnuty v dřívějších publikacích [7\*\*]; nyní je jen stručně probereme.

Studie Normal Hematocrit Study [5] zahrnovala symptomatické dlouhodobě dialyzované pacienty s vysokým rizikem a testovala hypotézu, zda léčba anémie pomocí epoetinu  $\alpha$  směřující k dosažení vyšších cílových hodnot Hb (130–150 g/l) s použitím průměrné dávky epoetinu 460 U/kg/týden povede k lepším výsledkům v porovnání s léčbou směřující k nižším cílovým hodnotám Hb (90–110 g/l) s použitím průměrné dávky epoetinu 160 U/kg/týden. Tato studie prokázala vyšší mortalitu a četnost infarktu myokardu u pacientů zařazených do skupiny s vyššími cílovými hodnotami Hb [relativní riziko (RR): 1,3; 95% interval spolehlivosti (confidence interval, CI): 0,9–1,9]. V této větvi studie se také častěji vyskytla trombóza.

Z dalších tří RKS byly jak CREATE, tak CHOIR studie otevřené a porovnávaly dvě různé cílové koncentrace Hb u pacientů bez diabetes mellitus i u diabetiků. Naopak studie TREAT byla dvojité zaslepenou studií, zahrnující pouze pacienty s diabetem 2. typu. Studie TREAT porovnávala aktivní léčbu darbepoetinem  $\alpha$  s užíváním placeba.

Studie CREATE [6] hodnotila vliv úplné úpravy anémie oproti úpravě částečné a vliv časně léčby oproti léčbě pozdní na snížení mortality a kardiovaskulárního rizika u 603 pacientů s CKD. Pacienti byli rozděleni do dvou skupin podle cílové koncentrace Hb – 130–150 g/l a 105–115 g/l. Medián dávky epoetinu  $\beta$  ve skupině léčené k dosažení vyšší cílové koncentrace Hb byl 5 000 U/týden, zatímco ve skupině s nižší cílovou koncentrací Hb byl pouze 2 000 U/týden. Za čtyři roky sledování došlo k 22% nárůstu četnosti první kardiovaskulární příhody u časně léčených pacientů s vyšší cílovou koncentrací Hb [poměr rizik (hazard ratio, HR): 0,78;  $p=0,2$ ]. Sekundární analýza také ukázala vyšší riziko potřeby dialýzy u pacientů léčených k vyšším cílovým hodnotám Hb ( $p=0,03$ ).

Studie CHOIR [1] zahrnovala 1 432 pacientů s CKD a anémií a porovnávala vliv úpravy anémie k cílové koncentraci Hb 135 g/l oproti 113 g/l. Pacienti léčení k vyšší koncentraci Hb dostávali dávku epoetinu  $\alpha$  s mediánem 10 952 U/týden, zatímco pacienti léčení k nižší cílové koncentraci Hb dostávali 5 506 U/týden. Ve skupině s vyšší cílovou koncentrací Hb byl v porovnání s druhou skupinou pozorován vyšší výskyt příhod ze sloučeného ukazatele (úmrtí, infarkt myokardu, hospitalizace pro městnavé srdeční selhání a cévní mozková příhoda) (125 příhod ze sloučeného

ukazatele oproti 97 příhodám; HR: 1,337;  $p=0,03$ ). Vyšší výskyt příhod z tohoto sloučeného ukazatele byl vysvětlen vyšší mortalitou (zvýšení rizika o 48 %;  $p=0,07$ ) a vyšším počtem hospitalizací pro městnavé srdeční selhání (zvýšení rizika o 41 %;  $p=0,07$ ).

Do studie TREAT [2\*\*] bylo zařazeno 4 038 pacientů, kteří dostávali darbepoetin nebo placebo k dosažení cílových hodnot Hb 130 g/l v aktivně léčené skupině. Záchraná léčba darbepoetinem byla podávána i pacientům v placebové skupině s poklesem koncentrace Hb pod 90 g/l. Ve větvi s aktivní léčbou byla podávána dávka darbepoetinu s mediánem 176  $\mu\text{g}$ /měsíc, zatímco v placebové skupině nebyl darbepoetin podáván. Primární sloučené sledované parametry vyšly ve studii neutrálně: úmrtí či kardiovaskulární příhoda (HR pro darbepoetin oproti placebu: 1,05;  $p=0,41$ ) a úmrtí nebo terminální selhání ledvin (HR pro darbepoetin oproti placebu: 1,06; 95% CI: 0,95–1,19;  $p=0,29$ ). Nicméně u pacientů léčených darbepoetinem byla významně vyšší četnost cévních mozkových příhod (HR: 1,92;  $p<0,001$ ). Ve skupině léčené darbepoetinem byla také pozorována vyšší četnost tromboembolických příhod a úmrtí ve spojení s nádorovým onemocněním mezi pacienty s anamnézou nádorového onemocnění.

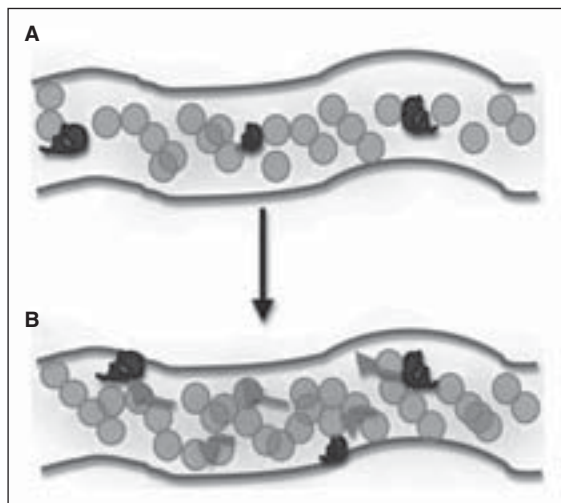
Ačkoli se stále věnuje velká pozornost stanovení cílové koncentrace Hb, výše popsané RKS položily dobré základy pro obrácení pozornosti od koncentrace Hb k expozici ESA. Částečně je tomu tak proto, že Hb je špatnou náhražkou klinických výsledků [8]. Ve všech čtyřech RKS byla intervence primárně cílena k vyšším koncentracím Hb s nutností použití vyšších dávek ESA. Byl-li hodnocen vliv dosažené, nikoli cílové hodnoty Hb na výsledný ukazatel, ukázalo se, že vyšší koncentrace Hb je spojena s lepšími výslednými ukazateli a nižší koncentrace s horšími ukazateli. Tato skutečnost podporuje hypotézu, že v určení výsledných ukazatelů je pravděpodobně klíčové samotné cílení k vyšší koncentraci Hb, tj. užívání ESA, spíše než samotná výše koncentrace Hb. Ačkoli někteří autoři oponovali, že vztah mezi dosaženou hodnotou Hb a lepšími výslednými ukazateli, který byl zveřejněn v těchto RKS, může odrážet tzv. zkreslení přeživších (survivor bias) [9], je tento nálezkonzistentní s podobnými závěry četných observačních analýz [10–13].

## Možné mechanismy nepříznivých ukazatelů pozorovaných v randomizovaných kontrolovaných studiích

Dosud bylo navrženo několik možných mechanismů, které by vysvětlovaly nepříznivé působení vyšších cílových koncentrací Hb. Fishbane a spol. [9,14] spekulovali o vyšší viskozitě a hemokoncentraci, vlivu ESA na krevní tlak, toxickém účinku železa a nefyziologickém používání ESA vedoucím k jejich toxicitě.

Fyziologickým podkladem hypotézy o vyšší viskozitě a hemokoncentraci je pozorování, že nižší koncentrace Hb je spojena s dysfunkcí trombocytů [15] a prodlužuje dobu krvácení. Zvýšení hodnoty hematokritu tak vede k vyšší viskozitě

**Obrázek 1** Zvýšení hodnoty hematokritu potenciálně způsobuje vyšší adhezenci trombocytů a jejich pohyb podél cévní stěny, což vede k aktivaci jak trombocytů, tak endotelových buněk tvořících výstelku cévní stěny.



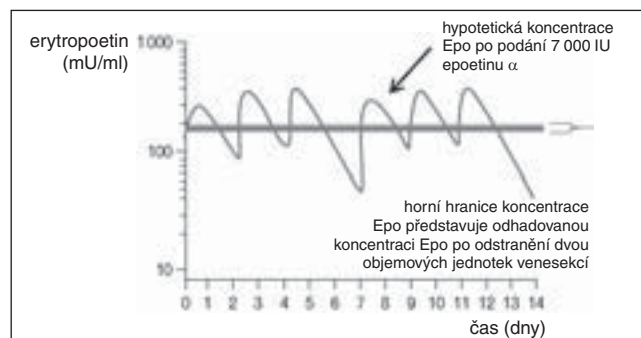
a následně k vyššímu riziku tromboembolismu [16]. Někteří autoři naznačili, že expozice ESA vede k aktivaci trombocytů, pravděpodobně z důvodu vyšších hodnot hematokritu [17–19]. Nové údaje porovnávající rekombinantní lidský erythropoetin (recombinant human erythropoietin, rhEpo) s karbamylovaným erythropoetinem podporují hypotézu, že rhEpo má významně vyšší prokoagulační a vazoaktivní potenciál než jeho karbamylovaný protějšek [20]. Vyšší hodnota hematokritu způsobuje aktivaci trombocytů prostřednictvím zvýšené interakce mezi endotelem krevních cév (samotné endotelové buňky se takto mohou aktivovat) a trombocytů – trombocyty jsou viskóznější krví tlačeny ke stěnám cév (obr. 1). Vyšší hodnota hematokritu samotná či ve spojení s ESA vede k vyšší reaktivitě trombocytů. Hemokoncentrace je fenomén častěji pozorovaný u dialyzovaných pacientů, u kterých odstranění velkého objemu tekutin během dialýzy vede k hemokoncentraci po dialýze, ale pravděpodobně nevysvětluje výsledky studií CREATE, CHOIR a TREAT. Několik observačních studií ukázalo, že vyšší dosažená koncentrace Hb je spojena s nižším rizikem komplikací [9–12].

Vztah mezi ESA a hypertenzí byl extenzivně zkoumán a kauzalita mezi těmito dvěma faktory se jeví jako pravděpodobná [21]. Situace se ovšem komplikuje, předpokládáme-li, že hypertenze navozená působením ESA vede k nežádoucím příhodám pozorovaným v případě cílení na vyšší koncentrace Hb. Ve studiích Normal Hematocrit Study a CREATE se hodnoty systolického krevního tlaku a diastolického krevního tlaku mezi skupinami významně nelišily [22]. Ve studiích CHOIR a TREAT byly hodnoty systolického krevního tlaku mezi aktivně léčenými a kontrolními skupinami srovnatelné, ale hodnoty diastolického krevního tlaku byly mírně vyšší u pacientů randomizovaných k vyšší koncentraci Hb. Ačkoli může expozice ESA zvyšovat krevní tlak, nezdá se pravděpodobné, že by poměrně malé rozdíly v hodnotách diastolického krevního tlaku byly klinicky významné.

Od doby zveřejnění výsledků studie Normal Hematocrit Study se uplatňuje názor, že nepříznivé výsledky mohou být vysvětleny rozdíly v léčbě železem mezi skupinami s vyšší a nižší koncentrací Hb. Ani jedna ze studií CREATE a CHOIR nepřidává této hypotéze na věrohodnosti, protože v obou bylo použito intravenózní železo minimálně. Ve studii CHOIR byl minimální rozdíl v celkovém používání přípravků železa (52 % pro vyšší koncentraci Hb oproti 48,3 % pro nižší koncentraci;  $p = 0,18$ ). Autoři studie Normal Hematocrit Study uvedli, že ve skupině s vyšší cílovou koncentrací Hb bylo pacientům podáno více železa (526 oproti 464 ve skupině s nižší cílovou koncentrací;  $p < 0,001$ ). Korigovaný poměr rizika úmrtí byl 2,4 pro pacienty užívající dextran železa ve skupině s normálními hodnotami Hb. Údaje o podávání železa ze studie Normal Hematocrit Study by měly být interpretovány s jistou opatrností, protože mohly být shromážděny až po skončení studie. V průběhu studie TREAT nebyl zjištěn významný rozdíl v podílu pacientů užívajících železo perorálně (66,8 % ve skupině léčené darbepoetinem oproti 68,6 % v placebové skupině;  $p = 0,25$ ), nicméně v placebové skupině dostávalo více pacientů intravenózní železo (20,4 % v placebové skupině oproti 14,8 % ve skupině s darbepoetinem;  $p < 0,001$ ). Dosud není jasné, zda je železo toxické, protože se zatím neuskutečnily dlouhodobé studie bezpečnosti podávaného železa u pacientů s CKD, avšak krátkodobé studie a observační analýzy vyvíjejí celkem příznivě [23,24].

Dalším navrženým možným mechanismem byly nefyziologické dávky ESA. Jak ukázali Fishbane a Besarab [9], způsobuje exogenní podávání ESA nefyziologické vzestupy plazmatické koncentrace erythropoetinu (obr. 2). Zatím nejsou k dispozici informace o účincích velmi vysokých plazmatických koncentrací erythropoetinu u pacientů s CKD, a proto jsou další studie více než žádoucí. Nicméně významné důkazy ukazují na extrahematopoetické účinky endogenního erythropoetinu zprostředkované receptory pro erythropoetin (EpoR) distribuovanými mimo kostní dřeň [25]. Působení endogenního erythropoetinu zprostředkovávají dvě rodiny EpoR [18,26\*\*]: vysoce afinní homodimerický EpoR lokalizovaný v kostní dřeni, který je odpovědný za hemato-

**Obrázek 2** Schematické znázornění vzestupu koncentrace erythropoetinu (Epo), jak je pozorován po intravenózním podání 7 000 IU epoetinu  $\alpha$  (uvedené hodnoty jsou hypotetické)



Převzato se svolením z [5].

poetické účinky erythropoetinu, a dále nízkofinální heterodimerický receptor, skládající se z EpoR a běžného receptoru, který je obsazován také faktorem stimulujícím kolonie granulocytů a makrofágů (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF), interleukinem 3 (IL-3) a IL-5. Tento heterodimerický receptor se exprimuje krátce po poranění v buňkách kostní dřeně a v dalších tkáních, jako jsou myokard, mozek, ledviny a endotelové buňky. Existují důkazy o úloze heterodimerického receptoru při snižování účinků ničivých složek lokálních zánětlivých kaskád [26\*\*]. Zatímco homodimerický receptor může být aktivován nanomolárními koncentracemi endogenního erythropoetinu, heterodimerický receptor vyžaduje k aktivaci poměrně vysoké koncentrace erythropoetinu [18]. Panuje nejistota ohledně různého působení těchto dvou aktivovaných EpoR, zvláště v případě vysokých koncentrací endogenního či exogenního erythropoetinu. Podle jedné hypotézy si lze představit, že podání vysokých dávek ESA aktivuje a saturuje veškeré vysoce afinní EpoR na prekursorových hematopoetických buňkách a poskytuje tak antiapoptotický signál nezbytný k hematopoeze. Vysoké dávky ESA mohou také aktivovat nízkofinální heterodimerické receptory v kostní dřeni a ostatních tkáních. Následky aktivace těchto nízkofinálních receptorů a klinické situace, v nichž k aktivaci dochází, nejsou známy, ale mohou být pravděpodobně škodlivé. V jiné situaci mohou vysoké koncentrace ESA aktivovat EpoR v kostní dřeni, vést k tvorbě vysoce reaktivních trombocytů a aktivovat cévní endotel ve smyslu protrombotického stavu; může také docházet k aktivaci nízkofinálních heterodimerických receptorů, ale pravděpodobně bez klinického významu. Složitost celého systému dále narůstá, pokud připustíme dosud neznámý účinek vysokých dávek dlouhodobě působících ESA na aktivaci těchto dvou EpoR. Zohledníme-li nejistotu panující kolem možných mechanismů, pak k lepšímu porozumění vlivu vysokých dávek ESA a vysokých koncentrací Hb na výsledné ukazatele je jednoznačně třeba uskutečnit další studie.

### Existuje epidemiologická vazba mezi expozicí látkám stimulujícím erythropoezu a nepříznivými ukazateli?

Může expozice epoetinu, zvláště ve vysokých dávkách, nezávisle předpovídat nepříznivé výsledné ukazatele? Byly použity tři analytické přístupy: sekundární analýza studie CHOIR, modely instrumentálních proměnných (*pozn. překl.: instrumental variable modeling = statistická metoda používaná k odhadu kauzálních vztahů v případě, že nelze provést kontrolované experimenty*) a různé modely časových změn (time-varying models).

V sekundární analýze studie CHOIR [27] byl zkoumán vztah mezi expozicí ESA a výslednými ukazateli. Byla použita „landmarková“ (mezníková) analýza (*pozn. překl.: landmarks = homologní body na souboru objektů*), aby se zabránilo některým systematickým chybám a zkreslením spojeným s dodatečnými (*post hoc*) studiemi. V korigovaných modelech byla vysoká dávka epoetinu spojena s 57% nárůstem

rizika primárního sledovaného parametru (HR: 1,57; 95% CI: 1,04–2,36;  $p = 0,03$ ). Studie také ukázala vztah mezi vyšší dávkou epoetinu a horšími výslednými ukazateli. Brookhart a spol. [28\*\*] použili metodu instrumentálních proměnných a zkoumali vztah mezi epoetinem, expozicí železu a výslednými ukazateli u 269 717 pacientů ze 4 500 dialyzačních jednotek v USA. Zjistili, že mortalita narůstá ve střediscích, v nichž se používají vyšší dávky ESA u pacientů s hodnotou hematokritu v rozmezí 33–35,9 % (nejvyšší kvintil predikované dávky oproti nejnižšímu kvintilu: HR: 1,07; 95% CI: 1,03–1,12) a u pacientů s hodnotou hematokritu 36 % nebo vyšší (nejvyšší kvintil predikované dávky oproti nejnižšímu kvintilu: HR: 1,11; 95% CI: 1,07–1,15).

Observační analýzy používající modely časových změn (time-varying models) přinesly rozporuplné výsledky. Zhang a spol. [29] uvedli, že pro každou úroveň zkoumané hodnoty hematokritu měli pacienti užívající vyšší dávky epoetinu také vyšší mortalitu. Byl zjištěn nelineární vztah mezi vyšší dávkou epoetinu a mortalitou bez ohledu na výši hematokritu ( $p < 0,0001$ ), s nejstrmějším vzestupem relativního rizika (RR) úmrtí za 72,5. percentilem dávky. Streja a spol. [30] zkoumali kohortu z databáze hemodialyzovaných pacientů organizace DaVita a zjistili spojitost mezi expozicí epoetinu ve velmi vysokých dávkách (vyšších než 20 000 U/týden) a tříletou mortalitou (RR úmrtí: 1,59; 95% CI: 1,54–1,65;  $p < 0,001$ ). Servilla a spol. [31] použili údaje z kohorty incidentních hemodialyzovaných pacientů a uvedli, že vyšší dávky epoetinu jsou při koncentraci Hb 100–129 g/l spojeny s vyšší mortalitou.

Důkazy podporující vztah mezi expozicí ESA a horšími výslednými ukazateli nejsou všeobecně přijímány. Některé studie skutečně neprokázaly vazbu mezi expozicí ESA a výslednými ukazateli. Bradbury a spol. [32] zkoumali kohortu společnosti Fresenius North America. Pozorovali vyšší riziko úmrtí se zvyšující se dávkou epoetinu (HR: 1,31 na logaritmickou jednotku nárůstu; 95% CI: 1,26–1,36). Nicméně když se provedly izolované analýzy závislé na čase (time-dependent analyses), byly tyto rozdíly zcela zanedbatelné (HR: 1,01; 95% CI: 0,99–1,03). Zhang a spol. [33], kteří použili inverzní pravděpodobnost váženou ke korekci na časově závislý zkreslující faktor z amerického registru United States Renal Data System (USRDS), nebyli schopni prokázat vazbu mezi kumulativní průměrnou dávkou epoetinu a přežitím. Zcela nedávno v jiné analýze společnosti Amgen [34], používající marginální strukturální modely (marginal structural modeling), také nebyla zjištěna korelace mezi vysokými dávkami ESA a nepříznivými výslednými ukazateli.

### Závěr

Studie zkoumající úpravu anémie pomocí ESA prokázaly vyšší riziko mortality a/nebo kardiovaskulárních komplikací při používání ESA. Ačkoli se v těchto studiích pozornost většinou soustředila na cílovou koncentraci Hb, za zvýšené riziko může být odpovědná samotná expozice ESA. Ve zmíněných randomizovaných studiích bylo dosažení normál-

ních či téměř normálních koncentrací Hb spojeno s lepším přežitím a se snížením kardiovaskulárního rizika. Skutečně se zdá, že problém spočívá právě v cílení na vyšší koncentrace Hb s použitím ESA. Ačkoli výsledky z observačních analýz jsou rozporuplné, celkově spíše podporují koncept škodlivosti vysokých dávek ESA. Abychom mohli tento problém definitivně uzavřít, potřebujeme získat více informací o biologii a patobiologii erythropoetinu; do té doby bychom měli používat nejnižší možné dávky ESA, jak je doporučeno v materiálech o ESA.

## Prohlášení

Dr. Singh byl hlavním řešitelem studie CHOIR a členem výkonného výboru studie TREAT. Předložil problematiku ESA a anémie v září 2007 poradnímu výboru pro kardiovaskulární a renální onemocnění FDA (FDA Cardiovascular Disease and Renal Advisory Committee, CDRAC) a v prosinci 2006 a červnu 2007 rozpočtovému výboru Sněmovny reprezentantů Kongresu USA. Je členem poradního výboru Medicare pro rozvoj a krytí důkazů (Medicare Evidence Development & Coverage Advisory Committee) a v březnu 2010 byl odborným zpravodajem (referentem) na zasedání center služeb Medicare a Medicaid (Centers for Medicare and Medicaid Services Meeting) v diskusi o použití ESA u pacientů s CKD. A. K. Singh uvedl, že obdržel honoráře za poradenskou činnost od společností Amgen, Johnson and Johnson, Fibrogen a Watson a dále grantovou podporu od společností Amgen, Johnson and Johnson a Watson.

## Odkazy a doporučená literatura

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

- = významné,
- = mimořádně významné.

1. Singh AK, Szczech L, Tang KL, *et al*, CHOIR Investigators. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006; 355:2085–2098.
2. Pfeffer MA, Burdman EA, Chen CY, *et al*, TREAT Investigators. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2009; 361:2019–2032.
- TREAT byla randomizovaná, placebem kontrolovaná, dvojitě zaslepená studie, zahrnující 4 038 pacientů. Primární sloučené sledované parametry vyšly neutrálně, ale mezi pacienty léčenými darbepoetinem byla zaznamenána vyšší četnost cévních mozkových příhod (HR: 1,92;  $p < 0,001$ ). U aktivně léčených pacientů s anamnézou nádorového onemocnění byla pozorována také vyšší četnost tromboembolismu a úmrtí spojených s nádorovým onemocněním.
3. Wright RJ, Kanagasundaram NS, Quinton R. Darbepoetin alfa and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2010; 362:653, author reply 655.
4. Does TREAT give the boot to ESAs in the treatment of CKD anemia? *J Am Soc Nephrol* 2010; 21:2–6.
- Tento článek shrnuje současné poznatky získané z nedávno publikovaných studií a doporučení pro klinické nefrologie ohledně léčby anémie s použitím ESA u nedialyzovaných pacientů s CKD.
5. Besarab A, Bolton WK, Browne JK, *et al*. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med* 1998; 339:584–590.
6. Druke TB, Locatelli F, Clyne N, *et al*. CREATE Investigators. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006; 355:2071–2084.
7. Singh AK. Debate: PRO Position. Should hemoglobin targets for anemic patients with chronic kidney disease be changed? *Am J Nephrol* 2010; 31:552–556.

- V tomto článku se probírají uspořádání a výsledky rozsáhlých randomizovaných kontrolovaných studií zabývajících se léčbou anémie. Dále se zde řeší toxicita ESA.
- 8. Cotter DJ, Stefanik K, Zhang Y, *et al*. Hematocrit was not validated as a surrogate end point for survival among epoetin-treated hemodialysis patients. *J Clin Epidemiol* 2004; 57:1086–1095.
- 9. Fishbane S, Besarab A. Mechanism of increased mortality risk with erythropoietin treatment to higher hemoglobin targets. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2:1274–1282.
- 10. Ma JZ, Ebben J, Xia H, Collins AJ. Hematocrit level and associated mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:610–619.
- 11. Regidor DL, Kopple JD, Kovesdy CP, *et al*. Associations between changes in hemoglobin and administered erythropoiesis-stimulating agent and survival in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:1181–1191.
- 12. Xia H, Ebben J, Ma JZ, Collins AJ. Hematocrit levels and hospitalization risks in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:1309–1316.
- 13. Collins AJ, Li S, St Peter W, *et al*. Death, hospitalization, and economic associations among incident hemodialysis patients with hematocrit values of 36 to 39%. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:2465–2473.
- 14. Fishbane S, Nissenson AR. The new FDA label for erythropoietin treatment: how does it affect hemoglobin target? *Kidney Int* 2007; 72:806–813.
- 15. Valeri CR, Cassidy G, Pivacek LE, *et al*. Anemia-induced increase in the bleeding time: implications for treatment of nonsurgical blood loss. *Transfusion* 2001; 41:977–983.
- 16. Kwaan HC, Wang J. Hyperviscosity in polycythemia vera and other red cell abnormalities. *Semin Thromb Hemost* 2003; 29:451–458.
- 17. Stohlawetz PJ, Dzirlo L, Hergovich N, *et al*. Effects of erythropoietin on platelet reactivity and thrombopoiesis in humans. *Blood* 2000; 95:2983–2989.
- 18. Kirkeby A, Torup L, Bochsén L, *et al*. High-dose erythropoietin alters platelet reactivity and bleeding time in rodents in contrast to the neuroprotective variant carbamyl-erythropoietin (CEPO). *Thromb Haemost* 2008; 99:720–728.
- 19. Patel TV, Mittal BV, Keithi-Reddy SR, *et al*. Endothelial activation markers in anemic nondialysis chronic kidney disease patients. *Nephron Clin Pract* 2008; 110:c244–c250.
- 20. Coleman TR, Westenfelder C, Tögel FE, *et al*. Cytoprotective doses of erythropoietin or carbamylated erythropoietin have markedly different procoagulant and vasoactive activities. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103:5965–5970.
- 21. Vaziri ND. Mechanism of erythropoietin-induced hypertension. *Am J Kidney Dis* 1999; 33:821–828.
- 22. Conlon PJ, Kovalik E, Schumm D, *et al*. Normalization of hematocrit in hemodialysis patients with cardiac disease does not increase blood pressure. *Ren Fail* 2000; 22:435–444.
- 23. Singh A, Patel T, Hertel J, *et al*. Safety of ferumoxytol in patients with anemia and CKD. *Am J Kidney Dis* 2008; 52:907–915.
- 24. Feldman HI, Joffe M, Robinson B, *et al*. Administration of parenteral iron and mortality among hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:1623–1632.
- 25. Arcasoy MO. The nonhaematopoietic biological effects of erythropoietin. *Br J Haematol* 2008; 141:14–31.
- 26. Brines M. The therapeutic potential of erythropoiesis-stimulating agents for tissue protection: a tale of two receptors. *Blood Purif* 2010; 29:86–92.
- V tomto přehledovém článku autor vysvětluje, že existují dva rozdílné typy EpoR – homodimer a heterodimer – a uvádí funkce obou typů receptorů.
- 27. Szczech LA, Barnhart HX, Inrig JK, *et al*. Secondary analysis of the CHOIR trial epoetin-alpha dose and achieved hemoglobin outcomes. *Kidney Int* 2008; 74:791–798.
- 28. Brookhart MA, Schneeweiss S, Avorn J, *et al*. Comparative mortality risk of anemia management practices in incident hemodialysis patients. *JAMA* 2010; 303:857–864.
- Aby autoři zjistili vztah mezi expozicí epoetinu a železu a výslednými ukazateli u 269 717 pacientů z 4 500 dialyzačních středisek v USA, použili metodu modelování instrumentálních proměnných. Zjistili, že mortalita stoupá ve střediscích, která používají vyšší dávky ESA u pacientů s vyššími hodnotami hematokritu (nad 33 %).
- 29. Zhang Y, Thamer M, Stefanik K, *et al*. Epoetin requirements predict mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2004; 44:866–876.
- 30. Streja E, Kovesdy CP, Greenland S, *et al*. Erythropoietin, iron depletion, and relative thrombocytosis: a possible explanation for hemoglobin-survival paradox in hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2008; 52:727–736.
- 31. Servilla KS, Singh AK, Hunt WC, *et al*. Anemia management and association of race with mortality and hospitalization in a large not-for-profit dialysis organization. *Am J Kidney Dis* 2009; 54:498–510.
- 32. Bradbury BD, Danese MD, Gleeson M, Critchlow CW. Effect of epoetin alfa dose changes on hemoglobin and mortality in hemodialysis patients with hemoglobin levels persistently below 11 g/dl. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4:630–637.
- 33. Zhang Y, Thamer M, Cotter D, *et al*. Estimated effect of epoetin dosage on survival among elderly hemodialysis patients in the United States. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4:638–644.
- 34. Wang O, Kilpatrick RD, Critchlow CW, *et al*. Relationship between epoetin alfa dose and mortality: findings from a marginal structural model. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5:182–188.

# Albuminurie – je vším, co potřebujeme vědět k predikci prognózy chronického onemocnění ledvin?

Ron T. Gansevoort<sup>a</sup>, Ferdau L. Nauta<sup>a</sup> a Stephan J. L. Bakker<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Klinika nefrologie a <sup>b</sup>Interní klinika, Univerzitní lékařské centrum v Groningenu, Univerzita v Groningenu, Groningen, Nizozemsko

Adresa pro korespondenci: Ron T. Gansevoort, Department of Nephrology, University Medical Center Groningen, P.O. Box 30.001, 9700 RB Groningen, The Netherlands  
E-mail: r.t.gansevoort@int.umcg.nl

Albuminuria: all you need to predict outcomes in chronic kidney disease?

**Curr Opin Nephrol Hypertens** 2010; 19:513–518  
© 2010 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

## Účel přehledu

Screening přítomnosti chronického onemocnění ledvin často začíná hodnocením vypočítané glomerulární filtrace (eGFR). Na základě současných přístupů zahrnuje další hodnocení pouze měření albuminurie v případě eGFR nižší než 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Tento přehledový článek se zabývá otázkou, zda je tento screeningový přístup správný.

## Nové poznatky

U chronického onemocnění ledvin je albuminurie významným prediktorem kardiovaskulární i renální prognózy. Predikční hodnota albuminurie vzhledem k těmto cílovým parametrům není pouze závislá na známých rizikových faktorech, jako jsou diabetes mellitus či hypertenze, ale je také nezávislá na eGFR. Mnoho pacientů s normální hodnotou eGFR má albuminurii. Zda albuminurie, vedle eGFR, má význam v predikci prognózy, je třeba dále zkoumat. Albumin je po prostupu glomerulární bazální membránou vyloučen močí, ale také reabsorbován tubuly. Albuminurie tedy může být ukazatelem jak glomerulárního, tak tubulárního poškození, zatímco eGFR je pouze ukazatelem glomerulárního poškození.

## Souhrn

Vhledem k tomu, že mnoho osob s hodnotou eGFR vyšší než 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> má mikroalbuminurii a že albuminurie je nezávislým prediktorem renální i kardiovaskulární prognózy, mělo by být součástí screeningu přítomnosti chronického onemocnění ledvin též vyšetření albuminurie. Úkolem dalších studií bude rozhodnout, zda naši schopnost predikce výsledných ukazatelů u pacientů s chronickým onemocněním ledvin dále zlepší zahrnutí jiných ukazatelů tubulárního poškození.

## Klíčová slova

albuminurie, chronické onemocnění ledvin, kardiovaskulární onemocnění, proteinurie, terminální selhání ledvin, testovací proužky, tubulární transport proteinů, vypočítaná glomerulární filtrace (eGFR)

## Úvod

Diagnóza chronického onemocnění ledvin (chronic kidney disease, CKD) je založena na dvou kritériích: a) na přítomnosti porušené funkce ledvin, vyjádřené pomocí hodnoty glomerulární filtrace nižší než 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, b) na přítomnosti známek poškození ledvin, obvykle definovaných jako exkrece albuminu močí vyšší než 30 mg/den. Během posledních deseti let se mnohé studie pokoušely odpovědět na otázku, do jaké míry předpovídá přítomnost CKD prognózu nemocného, nikoli pouze ve smyslu mortality ze všech příčin a kardiovaskulární mortality, ale také ve smyslu renální prognózy, tj. incidence terminálního selhání ledvin (end-stage renal disease, ESRD) a/nebo progresu CKD.

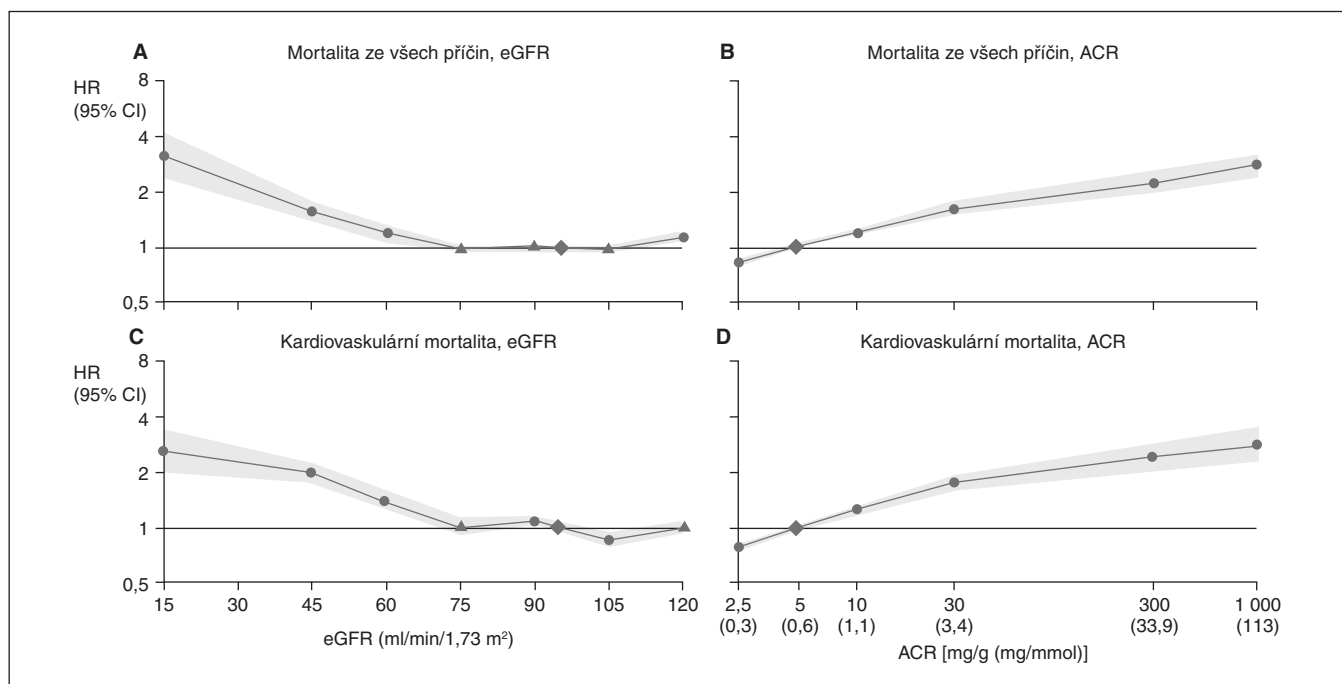
V tomto přehledovém článku se jednak zaměřujeme na dostupnost důkazů o tom, že albuminurie je predikto-

rem kardiovaskulární i renální prognózy nezávisle na hodnotě vypočítané glomerulární filtrace (estimated glomerular filtration rate, eGFR). Pokusíme se také popsat, proč albuminurie předpovídá tyto výsledné ukazatele nezávisle na hodnotě eGFR. Dále zhodnotíme, zda lze predikci rizika dále zlepšit měřením jiných parametrů renálního poškození, než jsou albuminurie a eGFR. Nakonec se dotkneme otázky položené v názvu tohoto článku: zda představuje albuminurie vše, co potřebujeme vědět k predikci prognózy CKD.

## Albuminurie a glomerulární filtrace jako prediktory kardiovaskulární prognózy

Ačkoli je mnoho let známo, že pacienti s ESRD mají horší hodnoty kardiovaskulárního přežití než zdravé kontrolní osoby odpovídajícího věku a pohlaví, teprve nedávno bylo

**Obrázek 1** Poměry rizik a 95% intervaly spolehlivosti pro mortalitu ze všech příčin a kardiovaskulární mortalitu podle křivky vypočítané glomerulární filtrace a poměru albumin/kreatinin



Poměry rizik (hazard ratio, HR) a 95% intervaly spolehlivosti (confidence interval, CI) (stínovaně) podle vypočítané glomerulární filtrace (estimated glomerular filtration rate, eGFR) (A, C) a poměru albumin/kreatinin (albumin-to-creatinine ratio, ACR) (B, D) korigované na sebe vzájemně a dále na věk, pohlaví, etnický původ, anamnézu kardiovaskulárního onemocnění, systolický krevní tlak, přítomnost diabetu, kouření a koncentraci celkového cholesterolu. Jako referenční hodnoty (kosočtverce) byly zvoleny eGFR 95 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, resp. ACR 5 mg/g (0,6 mg/mmol). Kroužky představují statisticky významné rozdíly a trojúhelníčky nevýznamné trendy. ACR je uveden v mg/g. K přepočtu ACR z mg/g na mg/mmol je třeba hodnotu vynásobit koeficientem 0,113. Přibližné přepočty na mg/mmol jsou uvedeny v závorkách. Upraveno podle [17\*\*].

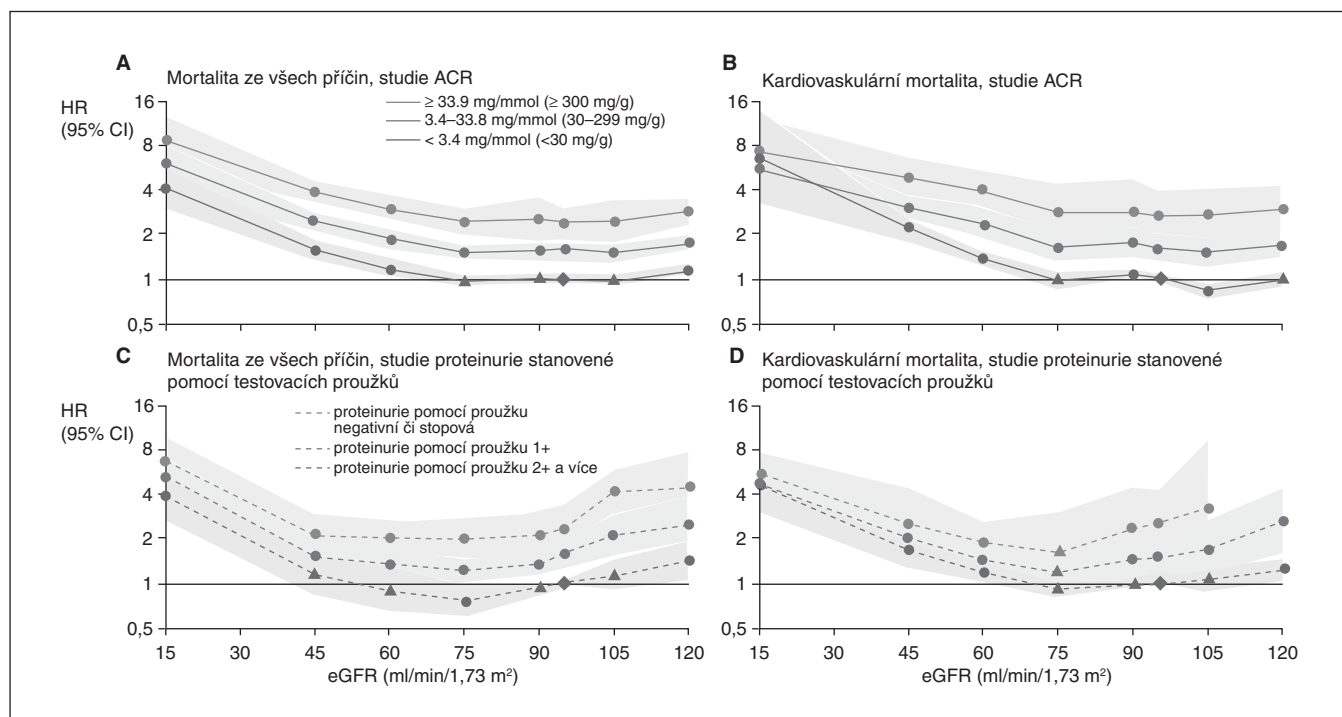
prokázáno, že již pacienti s mírným zhoršením funkce ledvin (eGFR nižší než 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) mají horší kardiovaskulární prognózu [1–7]. Většina studií, které u osob s mírným zhoršením funkce ledvin zjistily zvýšené kardiovaskulární riziko, preferenčně zahrnula osoby s vysokým kardiovaskulárním rizikem, s preexistujícím kardiovaskulárním onemocněním či s významně zhoršenou funkcí ledvin. Studie sledující vztah mezi zhoršením funkce ledvin a kardiovaskulárním onemocněním u osob bez selekce podle vyššího kardiovaskulárního rizika či zhoršené funkce ledvin došly k méně konzistentním výsledkům [8–11].

Vztah mezi albuminurií a kardiovaskulární prognózou byl popsán i v jiných studiích. Ačkoli je dlouho známo, že zvýšená albuminurie předpovídá horší kardiovaskulární přežití u osob s diabetem [12], byla v posledních letech podobná vazba pozorována i u osob s hypertenzí [13], u starších osob [14] a v obecné populaci [15]. V nedávno zveřejněné metaanalýze byla zjištěna souvislost mezi výší albuminurie a mírou rizika, konkrétně mikroalbuminurie byla spojena se 47% zvýšením rizika kardiovaskulárních onemocnění a makroalbuminurie dokonce se 117% nárůstem rizika [16].

Vyšší albuminurie a zhoršená eGFR se často vyskytují společně. Proto je důležité zkoumat význam vztahu mezi albuminurií a sníženou eGFR pro predikci horšího kardiovaskulárního přežití. Tento problém zkoumala nedávno zveřejněná metaanalýza provedená sdružením CKD Prognosis Consortium, která ukázala, že albuminurie a eGFR

jsou – nezávisle na sobě a nezávisle na tradičních kardiovaskulárních rizikových faktorech – spojeny s mortalitou ze všech příčin a s kardiovaskulární mortalitou [17\*\*]. Výše albuminurie bezprahově předpovídala vyšší mortalitu. Naproti tomu riziko mortality bylo při hodnotě eGFR 60–105 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> poměrně stabilní a kolem hodnoty 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a pod ní se začalo zvyšovat (obr. 1) [17\*\*]. Za touto hranicí neexistovala prahová hodnota. Metaanalýza dále ukázala, že riziko u jedince s normální eGFR a s mikroalbuminurií je srovnatelné s rizikem u jedince s eGFR v rozmezí 30–45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a s normoalbuminurií (obr. 2 A a B). Podobně je riziko spojené s makroalbuminurií u osoby s normální eGFR srovnatelné s rizikem u osoby s eGFR v rozmezí 15–30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a s normoalbuminurií. Tyto údaje byly získány od 105 872 osob ze 14 kohortových studií z celého světa, ve kterých byla k dispozici přesně měřená albuminurie (vyjádřená jako poměr albumin/kreatinin). Výsledky 1 128 310 osob ze sedmi kohortových studií, u nichž byla proteinurie měřena pomocí testovacích proužků, nebyly diametrálně odlišné (obr. 2 C a D) [17\*\*]. Ačkoli byly tyto údaje získány v kohortách všeobecné populace, ukázalo CKD Prognosis Consortium v jiné metaanalýze, že rizikový profil spojený se zvýšením albuminurie a se sníženou eGFR byl srovnatelný s rizikovým profilem osob, které byly vybrány z důvodu vyššího rizika rozvoje CKD (Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, rukopis se připravuje).

**Obrázek 2** Poměry rizik a 95% intervaly spolehlivosti pro mortalitu ze všech příčin a kardiovaskulární mortalitu podle křivky vypočítané glomerulární filtrace a zjevné albuminurie



Stínované oblasti představují 95% intervaly spolehlivosti. Modely zahrnují křivku vypočítané glomerulární filtrace (estimated glomerular filtration rate, eGFR), zjevné albuminurie a jejich interakce, stejně jako korekci na věk, pohlaví, etnický původ, anamnézu kardiovaskulárního onemocnění, systolický krevní tlak, přítomnost diabetu, kouření a koncentraci celkového cholesterolu. Jako referenční hodnoty (kosočtverce) byly zvoleny eGFR 95 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> + poměr albumin/kreatinin (albumin-to-creatinine ratio, ACR) menší než 3,4 mg/mmol (30 mg/g) nebo negativní či stopová proteinurie stanovená pomocí testovacích proužků. Kroužky představují statisticky významné rozdíly a trojúhelníčky nevýznamné trendy. K přepočtu ACR z mg/g na mg/mmol je třeba hodnotu vynásobit koeficientem 0,113.

HR (hazard ratio) – poměr rizik; CI (confidence interval) – interval spolehlivosti

Upraveno podle [17\*\*].

## Albuminurie a glomerulární filtrace v predikci renální prognózy

Většina údajů o hodnotě albuminurie a eGFR v predikci renální prognózy byla získána ze studií zahrnujících pacienty se známým renálním onemocněním v pokročilém stadiu, tj. s eGFR nižší než 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a/nebo s makroalbuminurií [18–20]. Teprve nedávno byly publikovány údaje o renální prognóze v kohortách všeobecné populace [21,22,23\*,24\*\*]. V těchto studiích hodnotili autoři nutnost zahájit některou z forem náhrady funkce ledvin. Výsledky ukázaly, že incidence zahájení náhrady funkce ledvin se zvyšuje nejen s nižší vstupní eGFR, ale také s vyšší vstupní albuminurií. Vyšší riziko zahájení náhrady funkce ledvin bylo zjevné již v mikroalbuminurickém rozmezí, a to jak ve studiích s použitím poměru albumin/kreatinin [22,23\*], tak ve studiích s proteinurií hodnocenou pomocí testovacích proužků [21,24\*\*].

Také další studie sledovaly incidenci progresivního CKD v kohortách všeobecné populace a většinou používaly následující kritéria: nový pokles eGFR pod 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> [25,26], zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu [24\*\*] a větší než předpokládaný pokles eGFR v průběhu času v ml/min/1,73 m<sup>2</sup> za rok [27]. Bash a spol. [28\*\*] ukázali, že existuje celkem dobrá shoda mezi definicemi založenými na určitých pevných hranicích (< 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), na určitém vzestupu sérové koncentrace kreatininu (≥ 0,4 mg/dl)

nebo na kombinaci nízké eGFR a určitého stupně poklesu eGFR (≥ 25 %). Ačkoli se všechny studie shodly na tom, že nízká eGFR byla spojena s vyšším rizikem incidence CKD, pouze několik málo studií hodnotilo, zda totéž platí i pro albuminurii [22,24\*\*,25]. Posledně zmíněné studie – obdobně jako studie s ESRD jako výsledným ukazatelem – ukázaly, že albuminurie (a proteinurie měřená pomocí testovacích proužků) předpovídá progresi CKD nezávisle na hodnotě eGFR.

Dalším potenciálně nepříznivým výsledným ukazatelem CKD může být zvýšené riziko akutního poškození ledvin. CKD Prognosis Consortium v nedávné době popsalo incidenci akutního poškození ledvin u osob ve vztahu k jejich vstupním hodnotám eGFR a vstupní albuminurii [29] se zahrnutím údajů z pěti kohortových studií. Ukázalo se, že vstupní hodnota eGFR a albuminurie nezávisle na sobě předpovídají riziko akutního poškození ledvin. Byl to očekávaný výsledek pro nízkou vstupní eGFR, ale vztah mezi makroalbuminurií a 2,7násobným nárůstem rizika akutního poškození ledvin nebyl očekávaný a je považován za velmi překvapující.

## Proč albuminurie a glomerulární filtrace předpovídají renální a kardiovaskulární prognózu nezávisle na sobě?

Jakmile bylo prokázáno, že eGFR a albuminurie nezávisle na sobě a nezávisle i na tradičních kardiovaskulárních ri-

zikových faktorech předpovídají kardiovaskulární mortalitu a renální prognózu, vyvstala otázka, proč oba tyto parametry, odvozené od ledvin, vzájemně potencují predikční hodnotu. Je samozřejmé, že zhoršená funkce ledvin a přechod albuminu přes glomerulární filtr jsou oddělené jevy. Může se stát, že snížená glomerulární filtrace přispívá k vaskulární a renální prognóze jiným způsobem než albuminurie. Přechod albuminu z krevního oběhu do moči je stále často považován za glomerulární manifestaci přítomnosti a závažnosti systémové endoteliální dysfunkce [30,31]. Je všeobecně známo, že pokud je albumin filtrován glomerulem, je jeho naprostá většina poté reabsorbována z ultrafiltrátu epitelovými buňkami proximálních tubulů [32]. Ačkoli eGFR vypovídá o glomerulární funkci, albuminurie může lépe odrážet úroveň tubulární funkce než úroveň funkce glomerulární. Tubulointersticiální poškození při histologickém vyšetření lépe koreluje s funkcí ledvin než glomerulární poškození; u mnoha onemocnění ledvin, například u diabetické nefropatie [33], může vztah mezi albuminurií a tubulární dysfunkcí vysvětlovat, proč albuminurie nabízí další zpřesnění predikce renální prognózy.

Vezmeme-li v úvahu výše uvedené skutečnosti, proč tedy albuminurie vedle eGFR přispívá k predikci kardiovaskulární prognózy? Jelikož ztráta albuminu močí pravděpodobně není kauzálně spojena s horší kardiovaskulární prognózou, zdá se pravděpodobné, že albuminurie odráží jiný přítomný fenomén vedoucí ke kardiovaskulárním příhodám. Podle hypotézy STENO je albuminurie odrazem endoteliálního poškození [31] a jako taková je spojena s generalizovanou endoteliální dysfunkcí a není omezena na endoteliální poškození pouze v ledvinách. Albuminurie (zvláště v mikroalbuminurickém rozmezí) je podle některých teorií pouze ukazatelem poškození spojeného s generalizovanou aterosklerózou, postihující zároveň ledviny [34]. Toto tvrzení je v souladu s hypotézou tubulární hypoxie [35\*\*], která předpokládá, že generalizovaná ateroskleróza může zhoršit průtok krve v peritubulárních kapilárách více než v ledvinách jako celku. Zhoršení perfuze v peritubulárních kapilárách může vést k tubulointersticiálnímu poškození a intersticiální fibróze způsobující zhoršení difuze kyslíku a jeho zásobení tubulárních buněk, což zhoršuje tubulární reabsorpci albuminu. Takto lze vysvětlit, proč albuminurie úzce souvisí s renální i vaskulární prognózou.

### **Můžeme dále zlepšit predikci rizika pomocí albuminurie a glomerulární filtrace?**

Dosud neexistují jasné důkazy o tom, že přidáním parametrů albuminurie či eGFR lze zlepšit predikční sílu stanoveného skóre kardiovaskulárního rizika, jako je například Framinghamské skóre [36]. Bylo by ovšem zajímavé zjistit, zda by u jedinců se středním rizikem, například s Framinghamským skóre rizika 10–20 %, přidání parametrů albuminurie a eGFR pomohlo reklasifikovat jedince do skupin s vysokým rizikem nebo bez něj. V takových případech by reklasifikace mohla mít význam pro léčbu.

Nedávno byla zdůrazněna potřeba skórování rizika v predikci renální prognózy [37]. Většina predikčních modelů byla vyvinuta pro populaci s vysokým rizikem, například pro jedince se známým kardiovaskulárním onemocněním [38], se stenózou renální tepny [39] nebo se specifickým onemocněním ledvin, jako je IgA-nefropatie [40] či diabetická nefropatie [20]. Pro obecnou populaci byly vytvořeny pouze dva predikční modely: k predikci prevalence CKD [41] a k predikci incidence CKD [26]. V těchto modelech předpovídaly parametry, o nichž je známo, že jsou spojeny s vyšším kardiovaskulárním rizikem, také renální prognózu. Faktory jako věk, etnický původ, pohlaví, přítomnost hypertenze, diabetu, anamnéza městnavého srdečního selhání či kardiovaskulárního onemocnění a anémie byly tedy spojeny s poklesem eGFR pod 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Za zmínku stojí, že v uvedených modelech nebyly brány v úvahu albuminurie ani eGFR. Vzhledem k těmto nedostatkům jsme predikční hodnotu albuminurie a eGFR zkoušeli pomocí kontinuálně a objektivně měřených parametrů místo dichotomických parametrů spojených s anamnézou onemocnění, které byly použity ve výše zmíněných modelech. Nejlepší predikční model nezahrnoval pouze věk, systolický krevní tlak, C-reaktivní protein a přítomnost hypertenze, ale také eGFR a albuminurii [27], což zdůrazňuje významnou nezávislou predikční úlohu těchto renálních parametrů, která je výraznější než úloha mnoha jiných, konvenčnějších prediktorů renální prognózy.

Další otázkou k zodpovězení je, zda mohou klasické kardiovaskulární rizikové faktory na jedné straně a albuminurie a eGFR na straně druhé zlepšit predikční hodnotu skóre renálního rizika. V minulosti bylo u osob s primární nefropatií prokázáno, že močová exkrece vysokomolekulárních proteinů [42], zvláště exkrece IgG [43], předpovídá renální prognózu lépe než celková proteinurie, což může platit u jedinců se zjevnou proteinurií, u nichž je většinovým proteinem (nad 70 %) albumin a pouze malá frakce je složena z vysokomolekulárních proteinů. U osob s menší proteinurií (tj. pod 500 mg/den) představuje albumin poměrně malou část (např. méně než 50 %) proteinů a zbývající část je složena z nízkomolekulárních proteinů tvořených tubuly. Zda může měření močové exkrece těchto tubulárních proteinů přispět ke zvýšení schopnosti albuminurie předpovídat renální prognózu, je v současné době předmětem výzkumu. Například v nedávné době se ukázalo, že albuminurie a nealbuminurická proteinurie předpovídají aditivním způsobem zánik funkce štěpu po transplantaci ledviny [44].

### **Screening zaměřený na identifikaci osob s vyšší albuminurií k predikci prognózy**

V jedné z metaanalýz provedených CKD Prognosis Consortium bylo ukázáno, že v kohortách všeobecné populace mělo 13,7 % osob CKD [29]. Hodnota poměru albumin/kreatinin v moči vyšší než 30 mg/g (mikroalbuminurie či makroalbuminurie) byla zaznamenána u 4,4 % osob a kombinace snížené eGFR pod 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> s poměrem albumin/krea-

tinin v moči nižším než 30 mg/g u 9,3 % osob. Za zmínku stojí, že 4,4 % pacientů s albuminurií a s CKD tvořilo 73 % případů ESRD nově vzniklých v průběhu sledování, zatímco 9,3 % osob s normoalbuminurií a s CKD tvořilo pouze 10 % nově vzniklých případů ESRD [29]. Tyto údaje naznačují, že by se vyplatilo provádět screening albuminurie ve všeobecné populaci s cílem odhalit osoby s vysokým rizikem rozvoje poruchy funkce ledvin. K praktickému lékaři by pak byli zváni pouze jedinci s poměrem albumin/kreatinin v moči vyšším než 30 mg/g, kteří by pak byli dále podrobně sledováni s ohledem na kardiovaskulární a renální rizikové faktory. Tento screeningový přístup by snížil počet osob, které by měly být vyšetřeny praktickým lékařem, a také by omezil související náklady. Testovali jsme tento přístup ve studii PREVENT, zahrnující účastníky ze všeobecné populace [45\*]. Pomocí uvedeného modelu jsme byli schopni identifikovat pacienty s CKD a s vysokým rizikem dalšího zhoršení funkce ledvin a také s vysokým rizikem vzniku kardiovaskulárních onemocnění. Část těchto osob však identifikována nebyla, konkrétně pacienti s normoalbuminurií a eGFR nižší než 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Je otázkou, zda je tato skutečnost významná, protože po korekci na věk a pohlaví neměli tito jedinci zvýšené riziko výsledných renálních ani kardiovaskulárních ukazatelů a jejich riziko bylo podobné riziku ve všeobecné populaci bez CKD. K podobným závěrům dospěla i studie provedená u diabetiků: diabetici s normoalbuminurií měli nižší riziko nepříznivých výsledných ukazatelů, dokonce i v případě, že měli nižší eGFR [46].

Screening primárně založený na měření albuminurie a následném měření ostatních rizikových faktorů je zajímavější, pokud uvážíme, že některé studie naznačily, že anti-hypertenziva a zvláště inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu (ACE) mají příznivé účinky zejména u osob s albuminurií. Čím vyšší je albuminurie, tím větší renální aardiální ochranu tyto léčebné intervence nabízejí, a to nejen u osob s primárními nefropatiemi [19], ale také u diabetiků [47] i ve všeobecné populaci [48]. Konečně se také ukázalo, že screening albuminurie ve všeobecné populaci pro prevenci renálních a kardiovaskulárních onemocnění vykazuje přijatelnou nákladovou náročnost (tedy poměr přínosu léčby k nákladům) [49,50\*].

## Závěr

Přes veškeré důkazy o tom, že je albuminurie důležitým nezávislým prediktorem výsledných kardiovaskulárních a renálních ukazatelů v různých populacích včetně všeobecné populace, bychom měli na otázku, která je položena v názvu tohoto článku (zda je albuminurie vším, co potřebujeme vědět k predikci prognózy CKD), odpovědět „ne“. Abychom mohli spolehlivě předpovědět prognózu, měli bychom samozřejmě mít k dispozici také informace o dalších parametrech, jako jsou eGFR, krevní tlak, přítomnost diabetu a typ přítomné nefropatie. Skutečnost, že albuminurie předpovídá kardiovaskulární a renální prognózu nezávisle na vstupních hodnotách eGFR, naznačuje, že měření albuminurie

by mělo být minimálně součástí programů screeningu přítomnosti CKD. Předložili jsme důvody, proč k identifikaci pacientů s vysokým rizikem CKD by se jako první krok ve screeningových programech mělo místo měření eGFR používat měření albuminurie. Albuminurie také pravděpodobně přispívá k predikční hodnotě eGFR, protože nesouvisí pouze s poškozením glomerulů, ale také s poškozením tubulů. Bylo by proto zajímavé prozkoumat, zda by potenciál albuminurie a eGFR předpovědět prognózu CKD mohly dále zlepšit další tubulární ukazatele.

## Odkazy a doporučená literatura

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

- = významné,
- = mimořádně významné.

1. Weiner DE, Tighiouart H, Amin MG, *et al.* Chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality: a pooled analysis of community-based studies. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:1307–1315.
2. Shlipak MG, Simon JA, Grady D, *et al.* Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Investigators. Renal insufficiency and cardiovascular events in postmenopausal women with coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:705–711.
3. Shlipak MG, Heidenreich PA, Noguchi H, *et al.* Association of renal insufficiency with treatment and outcomes after myocardial infarction in elderly patients. *Ann Intern Med* 2002; 137:555–562.
4. Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, *et al.* Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N Engl J Med* 2005; 352:2049–2060.
5. Shlipak MG, Fried LF, Cushman M, *et al.* Cardiovascular mortality risk in chronic kidney disease: comparison of traditional and novel risk factors. *JAMA* 2005; 293:1737–1745.
6. Go AS, Chertow GM, Fan D, *et al.* Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351:1296–1305.
7. Muntner P, He J, Hamm L, *et al.* Renal insufficiency and subsequent death resulting from cardiovascular disease in the United States. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:745–753.
8. Garg AX, Clark WF, Haynes RB, House AA. Moderate renal insufficiency and the risk of cardiovascular mortality: results from the NHANES I. *Kidney Int* 2002; 61:1486–1494.
9. Culeton BF, Larson MG, Wilson PW, *et al.* Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int* 1999; 56:2214–2219.
10. Henry RM, Kostense PJ, Bos G, *et al.* Mild renal insufficiency is associated with increased cardiovascular mortality: the Hoorn Study. *Kidney Int* 2002; 62:1402–1407.
11. Kurth T, de Jong PE, Cook NR, *et al.* Kidney function and risk of cardiovascular disease and mortality in women: a prospective cohort study. *BMJ* 2009; 338:b2392.
12. Mogensen CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N Engl J Med* 1984; 310:356–360.
13. Wachtell K, Ibsen H, Olsen MH, *et al.* Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *Ann Intern Med* 2003; 139:901–906.
14. Damsgaard EM, Frøland A, Jørgensen OD, Mogensen CE. Microalbuminuria as predictor of increased mortality in elderly people. *BMJ* 1990; 300:297–300.
15. Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, *et al.*, for the PREVENT Study Group. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002; 106:1777–1782.
16. Perkovic V, Verdon C, Ninomiya T, *et al.* The relationship between proteinuria and coronary risk: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2008; 5:1486–1495.
17. The Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, *et al.* Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010; 375:2073–2081.
- Udaje získané od více než 1 milionu osob ze všeobecné populace ukazují, že přidání parametrů albuminurie k eGFR nezávisle přispívá k predikci mortality ze všech příčin a kardiovaskulární mortality. Platí to jak pro studie, které používaly poměr albumin/kreatinin, tak pro studie stanovující proteinurii pomocí testovacích proužků.
18. Ruggenenti P, Perna A, Mosconi L, *et al.* Urinary protein excretion rate is the best independent predictor of ESRF in nondiabetic proteinuric chronic nephropathies. 'Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia' (GISEN). *Kidney Int* 1998; 53:1209–1216.
19. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, *et al.* AIPRD Study Group. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003; 139:244–252.

20. Keane WF, Zhang Z, Lyle PA, *et al*, RENAAL Study Investigators. Risk scores for predicting outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy: the RENAAL study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1:761–767.
21. Iseki K, Kinjo K, Iseki C, Takishita S. Relationship between predicted creatinine clearance and proteinuria and the risk of developing ESRD in Okinawa, Japan. *Am J Kidney Dis* 2004; 44:806–814.
22. van der Velde M, Halbesma N, de Charro FT, *et al*. Screening for albuminuria identifies individuals at increased renal risk. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:852–862.
23. Hallan SI, Ritz E, Lydersen S, *et al*. Combining GFR and albuminuria to classify CKD improves prediction of ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:1069–1077.
  - Studie pokoušející se jako první odhalit možný vztah albuminurie a eGFR v predikci renální prognózy v rozsáhlé kohortě všeobecné populace.
24. Hemmelgarn BR, Manns BJ, Lloyd A, *et al*. Relation between kidney function, proteinuria, and adverse outcomes. *JAMA* 2010; 303:423–429.
  - Korigované incidence na 1 000 osoboroků stoupají v případě ESRD jako cílového parametru strměji než v případě mortality ze všech příčin buď pro vyšší poměr albumin/kreatinin, nebo pro vyšší proteinurii stanovenou pomocí testovacích proužků, a to nezávisle na hodnotě eGFR.
25. Verhave JC, Gansevoort RT, Hillege HL, *et al*, PREVEND Study Group. An elevated urinary albumin excretion predicts de novo development of renal function impairment in the general population. *Kidney Int* 2004; 92:S18–21.
26. Kshirsagar AV, Bang H, Bombardier AS, *et al*. A simple algorithm to predict incident kidney disease. *Arch Intern Med* 2008; 168:2466–2473.
27. Halbesma N, Jansen DF, Heymans MW, *et al*. for the PREVEND study group. Development and validation of a general population Renal Risk Score [abstrakt]. *J Am Soc Nephrol* 2009 [publikace elektronické verze před tiskem].
28. Bash LD, Coresh J, Köttgen A, *et al*. Defining incident chronic kidney disease in the research setting. The ARIC study. *Am J Epidemiol* 2009; 170:414–424.
  - Používání tří různých způsobů definice incidence CKD (všechny jsou založeny na změnách sérové koncentrace kreatininu či nově vzniklého poklesu eGFR pod určitou hranici) jsou v poměrně dobré shodě, ačkoli použitá definice může ovlivnit odhad relativního rizika pro jednotlivé rizikové faktory CKD.
29. The Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with kidney outcomes: a collaborative meta-analysis of general and high risk population cohorts. *Kidney Int* 2010; 375:2073–2081.
30. Bakker SJ, Gansevoort RT, Stuveling EM, *et al*. Microalbuminuria and C-reactive protein: similar messengers of cardiovascular risk? *Curr Hypertens Rep* 2005; 7:379–384.
31. Deckert T, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, *et al*. Albuminuria reflects widespread vascular damage. The Steno hypothesis. *Diabetologia* 1989; 32:219–226.
32. Bakker SJ, Gansevoort RT, de Zeeuw D. Albuminuria: what can we expect from the determination of nonimmunoreactive albumin? *Curr Hypertens Rep* 2009; 11:111–117.
33. Dalla Vestra M, Saller A, Bortoloso E, *et al*. Structural involvement in type 1 and type 2 diabetic nephropathy. *Diabetes Metab* 2000; 26:S8–S14.
34. El Nahas M. Cardio-kidney-damage: a unifying concept. *Kidney Int* 2010; 78:14–18.
35. Nangaku M. Chronic hypoxia and tubulointerstitial injury: a final common pathway to end-stage renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:17–25.
  - Přehledový článek nabízející novou hypotézu, která by vysvětlila klinické pozorování, že u mnoha jedinců s CKD dochází ke zhoršení funkce ledvin.
36. Cook NR, Ridker PM. Advances in measuring the effect of individual predictors of cardiovascular risk: the role of reclassification measures. *Ann Intern Med* 2009; 150:795–802.
37. Taal MW, Brenner BM. Renal risk scores: progress and prospects. *Kidney Int* 2008; 73:1216–1219.
38. Bang H, Mazumdar M, Newman G, *et al*. Screening for kidney disease in vascular patients: screening for Occult Renal Disease (SCORED) experience. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24:2452–2457.
39. Fine EJ, Blaufox MD. Prediction rule for renal artery stenosis. *Ann Intern Med* 1999; 131:227–228.
40. Wakai K, Kawamura T, Endoh M, *et al*. A scoring system to predict renal outcome in IgA nephropathy: from a nationwide prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:2800–2808.
41. Bang H, Vupputuri S, Shoham DA, *et al*. Screening for Occult Renal Disease (SCORED): a simple prediction model for chronic kidney disease. *Arch Intern Med* 2007; 167:374–381.
42. Mackinnon B, Shakerdī L, Deighan CJ, *et al*. Urinary transferrin, high molecular weight proteinuria and the progression of renal disease. *Clin Nephrol* 2003; 59:252–258.
43. Reichert LJ, Koene RA, Wetzels JF. Urinary IgG excretion as a prognostic factor in idiopathic membranous nephropathy. *Clin Nephrol* 1997; 48:79–84.
44. Halimi JM, Matthias B, Al Najjar A, *et al*. Respective predictive role of urinary albumin excretion and nonalbumin proteinuria on graft loss and death in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2007; 7:2775–2781.
45. van der Velde M, de Jong PE, Gansevoort RT. Comparison of the yield of different screening approaches to detect chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25:3222–3230.
  - Studie porovnávající výsledky čtyř přístupů k selekci osob s vysokým rizikem pro screening přítomnosti CKD naznačuje, že při detekci pacientů s CKD a s vysokým renálním a kardiovaskulárním rizikem by měl být před screeningem založeným na rizikových faktorech CKD upřednostňován prescreening založený na měření albuminurie.
46. Rigalleau V, Lasseur C, Raffaitin C, *et al*. Normoalbuminuric renal-insufficient diabetic patients: a lower-risk group. *Diabetes Care* 2007; 30:2034–2039.
47. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, *et al*. Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulation* 2004; 110:921–927.
48. Boersma C, Postma MJ, Visser ST, *et al*, PREVEND Study Group. Baseline albuminuria predicts the efficacy of blood pressure-lowering drugs in preventing cardiovascular events. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 65:723–732.
49. Athobari J, Asselbergs FW, Boersma C, *et al*, PREVEND IT Study Group. Cost-effectiveness of screening for albuminuria with subsequent furosemide treatment to prevent cardiovascular events: a pharmacoeconomic analysis linked to the PREVEND study and the PREVEND IT trial. *Clin Ther* 2006; 28:432–444.
50. Boersma C, Gansevoort RT, Pechlivanoglou P, *et al*. for the PREVEND Study Group: cost-effectiveness of population-based 'Screen-and-Treat' strategies for albuminuria to prevent cardiovascular and renal disease. *Clinical Therapeut* 2010; 32:1103–1121. Study showing that a screening approach that starts off with screening for elevated albuminuria and only subsequently measuring other cardiovascular and kidney related risk factors may have an acceptable cost-effectiveness ratio.
  - Studie ukazující, že screeningový přístup, který začíná screeningem zvýšené albuminurie a pak následuje měření ostatních kardiovaskulárních a renálních rizikových faktorů, může mít přijatelnou nákladovou účinnost.

# Periodontální nemoc jako rizikový marker koronární srdeční nemoci a chronického onemocnění ledvin

Monica A. Fisher<sup>a</sup>, Wenche S. Borgnakke<sup>b</sup> a George W. Taylor<sup>b,c</sup>

<sup>a</sup> Department of Preventive Medicine and Public Health, University of Kansas School of Medicine, Wichita, Kansas, USA; <sup>b</sup> Department of Cariology, Restorative Sciences and Endodontics, University of Michigan School of Dentistry, Ann Arbor, Michigan, USA; <sup>c</sup> Department of Epidemiology, University of Michigan School of Public Health, Ann Arbor, Michigan, USA

Adresa pro korespondenci: Monica A. Fisher, DDS, MS, MPH, PhD, Department of Preventive Medicine and Public Health, University of Kansas School of Medicine, 1010 N. Kansas Street, Suite 1406, Wichita, KS 67214-3199, USA  
E-mail: mfisher2@kumc.edu

Periodontal disease as a risk marker in coronary heart disease and chronic kidney disease  
**Curr Opin Nephrol Hypertens** 2010; 19:519–526  
© 2010 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

## Účel přehledu

Více než půl milionu Američanů umírá každý rok na koronární srdeční nemoc (CHD), 26 milionů trpí chronickým onemocněním ledvin (CKD) a velká část obyvatel má periodontální nemoc, tedy chronickou infekci tkáně obklopující zuby. Chronické záněty se podílejí na výskytu a progresi CHD a CKD a periodontální nemoc přispívá ke kumulativní zátěži chronickým systémovým zánětem. Tento přehledový článek zkoumá aktuální důkazy o úloze periodontální nemoci v CHD a CKD.

## Nové poznatky

Periodontální patogeny způsobují lokální infekci a bakteriémií a vyvolávají tak lokální a systémovou zánětlivou odpověď. Periodontální nemoc je spojena se systémovým reaktantem zánětu – C-reaktivním proteinem (CRP), který patří mezi hlavní rizikové faktory pro CHD i CKD. Nechirurgická léčba periodontální nemoci zlepšuje stav periodontu, funkci endotelu, snižuje koncentraci CRP i jiných zánětlivých markerů. Vzájemnou souvislost mezi periodontální nemocí a CKD dokazuje jen několik zveřejněných prací, většinou průřezových studií. Neexistují žádné randomizované kontrolované studie mající jako primární hodnocený cílový parametr CHD nebo CKD.

## Souhrn

Podle současných důkazů existuje souvislost mezi periodontální nemocí a výskytem CHD a CKD. Zařazení péče o ústní hygienu a odeslání pacienta k odbornému periodontálnímu vyšetření a léčbě do repertoáru všeobecných doporučení pro zdravotní péči zlepší orální zdraví pacientů a může také snížit riziko rozvoje CHD a CKD.

## Klíčová slova

chronické onemocnění ledvin, koronární srdeční nemoc, periodontální nemoc, zánět

## Úvod

Koronární srdeční nemoc (coronary heart disease, CHD) a chronické onemocnění ledvin (chronic kidney disease, CKD) představují důležité aspekty veřejného zdravotnictví. CHD je vedoucí příčinou úmrtí [1]; u 26 milionů Američanů s CKD je pravděpodobnost rozvoje CHD s následným předčasným úmrtím vyšší než progresi do selhání ledvin [2]. Četné studie potvrzují podíl periodontální nemoci na chronické systémové zánětlivé zátěži u CHD i CKD. Doporučení publikovaná současně v časopisech *Journal of Periodontology* a *American Journal of Cardiology* navrhl, aby stomatologové informovali pacienty s periodontální nemocí o vyšším riziku rozvoje kardiovaskulárního onemocnění a aby kardiologové doporučovali pacientům pravidelné kontroly u stomatologa [3<sup>\*\*</sup>, 4<sup>\*\*</sup>]. Chronický zánět se podílí i na patogenezi hypertenze a diabetes mellitus – hlavních rizikových faktorů pro CHD i CKD [5]. Zdravotnický personál by měl pacientům doporučovat snížit riziko rozvoje CHD a CKD zanecháním kouření, úpravou stravy, tělesným cvičením a léčbou antihy-

pertenzivy a u diabetiků řádnou kontrolou glykémie. Tento přehledový článek zkoumá důkazy o úloze periodontální nemoci v CHD a CKD; podporuje tak poskytovatele zdravotní péče, kteří zvažují zařadit do repertoáru doporučení pro zdravotní péči také domácí péči o chrup a periodontální vyšetření a léčbu s cílem zlepšit orální zdraví pacientů a tím popřípadě snížit riziko rozvoje CHD a CKD.

## Definice

Nejprve definujeme klíčové termíny použité v tomto přehledovém článku.

## Periodontální nemoc

Termín „periodontální nemoc“ byl po léta používán k označení všech onemocnění měkkých a tvrdých tkání obklopujících zuby (tj. periodontu), včetně gingivitidy, u níž jde o reverzibilní infekci měkkých tkání bez permanentního úbytku periodontální podpory. Chronická periodontitida, dále označovaná jako periodontální nemoc, je chronická bakteriální infek-

ce, jež u hostitele způsobuje perzistentní zánětlivou odpověď s destrukcí kosti a měkkých tkání obklopujících zuby, vedoucí k viklavosti zubů a nakonec ke ztrátě chrupu. U dospělých je periodontální nemoc hlavní příčinou ztráty chrupu; bezzubost tedy může být považována za známku prodělané periodontální nemoci [6]. Observační a intervenční studie používají k upřesnění příčin periodontální nemoci různé kombinace klinických a/nebo rentgenologických vyšetření (kvantifikace gingiválního krvácení, sondáž hloubky parodontální kapsy, zhodnocení ztráty vazby zubu či rentgenologicky prokázaný úbytek kostní hmoty) s cílem určení rozsahu a/nebo závažnosti periodontální nemoci [7,8]. Co se týče úlohy periodontální nemoci u systémových onemocnění, domníváme se, že z tohoto hlediska je důležitá právě zánětlivá složka periodontální nemoci. Užitečným vyšetřením je tedy takové vyšetření, které za projev aktivní periodontální nemoci považuje krvácení při sondáži v kombinaci s klinickou ztrátou vazby [9,10<sup>\*\*</sup>,11] a/nebo při sondáži hloubky parodontální kapsy [12]. Další definice periodontální nemoci, které mohou být významné pro studie systémového vlivu periodontální nemoci, jsou založeny na sérologických titrech protilátek proti periodontálním patogenům [13<sup>\*</sup>,14,15] nebo na klinických vyšetřeních prokazujících dobrou korelaci s protilátkami proti periodontálním patogenům a se zánětlivými markery [12].

### Koronární srdeční nemoc

Pojem CHD je v tomto článku chápán jako ateroskleróza věnčitých tepen vedoucí k nedostatečnosti krevního zásobení myokardu v důsledku omezení krevního průtoku jednou či více věnčitými tepnami nebo jejich větvemi [16]. V tomto článku jsou pod CHD zahrnuty infarkt myokardu, angina pectoris a ischemická choroba srdeční [1].

### Chronické onemocnění ledvin

CKD je v současnosti definováno iniciativou „National Kidney Foundation“ v klasifikaci „Kidney Disease Outcome Quality Initiative“ do pěti stadií podle stoupající tíže poškození ledvin definovaného vyšší mikroalbuminurie a podle zhoršování funkce ledvin měřeného pomocí glomerulární filtrace [17].

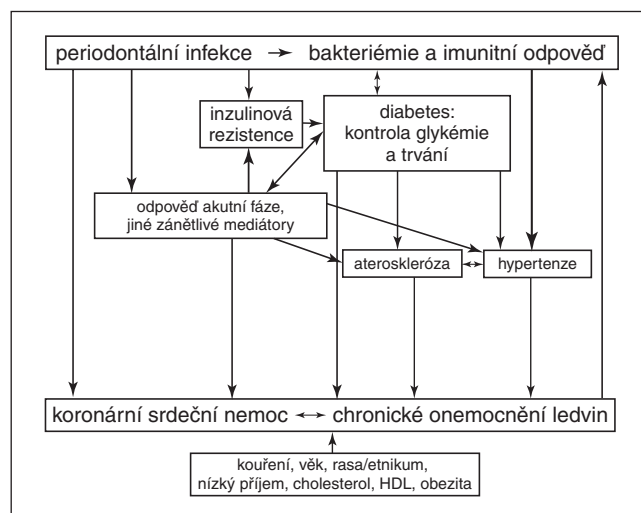
### Rizikový marker

Rizikový marker je vlastnost nebo projev, který je spojen se zvýšenou pravděpodobností vzniku nemoci, není však nezbytně kauzálním faktorem [18]. Proto může být rizikový marker určen na základě průřezových údajů. Jelikož většina studií zabývajících se souvislostí mezi periodontální nemocí a CHD a CKD je průřezového typu, označujeme tyto faktory jako „rizikové markery“.

## Koncepční model kladoucí periodontální nemoc do souvislosti s koronární srdeční nemocí a s chronickým onemocněním ledvin

Koncepční model na obrázku 1 znázorňuje zjednodušenou strukturu spojení periodontální nemoci s CHD a CKD.

**Obrázek 1** Koncepční model spojující periodontální nemoc s koronární srdeční nemocí a chronickým onemocněním ledvin



HDL (high density lipoprotein) – lipoprotein o vysoké hustotě

Chronický zánět vyvolává odpověď reaktantů akutní fáze a jiných zánětlivých mediátorů, jež jsou obecnými rizikovými markery pro CHD a CKD [5], a sehrává podstatnou a trvalou úlohu v ateroskleróze [19]. Periodontální nemoc jakožto chronická infekce přispívá ke kumulativní zátěži chronickým zánětem, a sice prostřednictvím systémové diseminace zánětlivých mediátorů, které jsou vytvářeny imunitní zánětlivou reakcí na periodontální patogeny v průběhu lokální tkáňové destrukce, a také systémovou diseminací periodontálních patogenů a jejich produktů (např. lipopolysacharidů) [20].

Spojení mezi periodontální nemocí a CKD je pravděpodobně obousměrné, jelikož důkazy jasně naznačují, že u dialyzovaných pacientů se urémie může podílet na zvýšeném gingiválním zánětu [21<sup>\*</sup>]. Stojí za zmínku, že tato obousměrná spojitost je podobná oboustrannému vztahu mezi periodontální nemocí a diabetem [22]. Onemocnění ledvin může být díky urémii nebo jiným mechanismům predispozicí k rozvoji periodontální nemoci. Systémová zánětlivá zátěž při periodontální nemocí se může podílet na poškození endotelu a na ateriogenezi [23<sup>\*</sup>,24]. Vztah mezi CHD a CKD může být rovněž obousměrný. CKD je dobře známým rizikovým faktorem pro CHD [2,5,17,25] a nedávno se prokázalo, že klinická ateroskleróza a srdeční selhání jsou nezávisle spojeny s rychlým zhoršením funkce ledvin [26<sup>\*</sup>]. Je pozoruhodné, že u dospělých s CKD je rozvoj kardiovaskulárních příhod včetně CHD a srdečního selhání pravděpodobnější než progresse do selhání ledvin [25].

## Empirické důkazy podporující konceptuální model

Dále stručně popíšeme vědecké důkazy podporující každou jednotlivou složku našeho konceptuálního modelu.

## Bakteriémie

Periodontální patogenní bakterie a jejich produkty (např. lipopolysacharidy) lehce pronikají do zanícené, ulcerované gingivální tkáně obklopující zuby, dostávají se do krevního oběhu, kterým jsou systémově rozšířeny, a vyvolávají odpověď hostitele ve vzdálených tkáních a orgánech. Periodontální patogenní bakterie byly nalezeny i v aterosklerotických plátech [27,28] a ve stěnach tepen [29,30]. Periodontální patogeny souvisejí s endoteliální dysfunkcí [31].

## Periodontopatogenně specifická imunitní odpověď

Bylo prokázáno, že s periodontální nemocí jsou nezávisle spojeny zvýšené titry protilátek proti *Porphyromonas gingivalis* a se stavem periodontu jsou spojeny vysoké titry *Eubacterium nodatum* [13<sup>\*</sup>]. Další dvě studie také prokázaly u osob s periodontální nemocí i u osob s CHD vyšší titry protilátek proti *P. gingivalis* [32<sup>\*</sup>,33]. Ukázalo se, že titry protilátek proti periodontálním patogenům souvisejí se subklinickou aterosklerózou stanovenou měřením tloušťky vrstvy intima-media (intima-media thickness, IMT) karotických tepen [20] a dále s CHD a s úmrtím na CHD [34]. Vzhledem k tomu, že při akutním koronárním syndromu a při onemocnění věnčitých tepen (coronary artery disease, CAD) byly nalezeny vyšší koncentrace protilátek proti *P. intermedia*, lze předpokládat, že spouštěcím mechanismem akutního koronárního syndromu může být infekce aterosklerotickými patogeny [11]. Je zajímavé, že nezávislá negativní [6] a pozitivní spojitost [35] s CKD byla popsána u titrů protilátek proti dalšímu periodontálnímu patogenu – *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. Důkazy z těchto několika studií stále nejsou jednoznačné, nicméně podporují další úsilí k určení významu titrů protilátek proti periodontálním patogenním bakteriím v rámci zkoumání úlohy periodontální nemoci v patogenezi CHD a CKD.

## Trvání diabetu, kontrola glykémie a inzulinová rezistence

Při hodnocení vztahu mezi periodontální nemocí a CHD a CKD se musí vzít v úvahu i přítomnost diabetu, jelikož všechna tři onemocnění představují jeho prokázané komplikace. Přísná kontrola glykémie navíc u diabetiků snižuje riziko rozvoje CHD a CKD [36] a objevují se důkazy o tom, že nechirurgická periodontální léčba významně přispívá ke zlepšení kontroly glykémie [36,37<sup>\*\*</sup>]. Jak bylo uvedeno v koncepčním modelu (viz obr. 1), vliv diabetu na CHD a/nebo CKD je přímý i nepřímý. Nepřímý vliv se uplatňuje prostřednictvím hypertenze [38] a aterosklerózy [39]. Předmětem diskuse byla rovněž inzulinová rezistence jako metabolická vazba na periodontální nemoc přispívající u diabetu k horší kontrole glykémie [40].

## Hypertenze

Je dobře známo, že hypertenze zvyšuje riziko výskytu a progresu CHD a CKD a úmrtí na tato onemocnění [5,41<sup>\*</sup>] a stejně působí i nižší tlak u dialyzovaných pacientů. Pro tento článek je relevantní, že v průřezových studiích zabývajících se CKD středního až závažného stupně (3. a 4. stadia

[6,10<sup>\*\*</sup>,42] a transplantací ledviny [43] měli pacienti s hypertenzí dvojnásobnou pravděpodobnost rozvoje CKD v porovnání s osobami bez hypertenze; současně byly vzaty v úvahu i další statisticky významné rizikové faktory, včetně periodontální nemoci. Rozsáhlá průřezová studie poskytuje první důkazy založené na populacích o přímém vztahu mezi množstvím patogenních subgingiválních periodontálních bakterií a systolickým a diastolickým krevním tlakem a také prevalentní hypertenzí [44<sup>\*\*</sup>].

## Ateroskleróza

Tento článek se zaměřuje na dva hlavní vyšetřované parametry subklinické aterosklerózy – endoteliální dysfunkce a IMT karotid.

### Endoteliální dysfunkce

Neschopnost dilatace arterií a arteriol (endoteliální dysfunkce) je klíčovým jevem v rozvoji aterosklerózy a předchází o mnoho let klinicky zjevnou vaskulární patologii. Endoteliální dysfunkce je prediktorem infarktu myokardu. Neinvasivním způsobem měření endoteliální dysfunkce je dilatace arteria brachialis navozená průtokem. Randomizovaná kontrolovaná studie (RKS) intenzivní periodontální léčby prokázala významné zlepšení dilatace navozené průtokem [31], což naznačuje kauzální spojení mezi periodontální nemocí a endoteliální dysfunkcí jako indikátoru časně aterosklerózy u jinak zdravých osob postižených závažnou periodontální nemocí. S cílem objasnit zapojené mechanismy zkoumala jiná studie souvislost mezi periodontální nemocí a endotelyními progenitorovými buňkami v krevním oběhu jakožto markery endoteliální dysfunkce [45<sup>\*</sup>]. Tato studie jako první prokázala, že střední až závažná periodontální nemoc je spojena se zvýšenou koncentrací endotelových progenitorových buněk v krevním oběhu, které také souvisejí s C-reaktivním proteinem (CRP).

### Tloušťka vrstvy intima-media karotid

IMT karotid je vyšetřovaným parametrem subklinické aterosklerózy. V malé studii s 35 pacienty se střední až závažnou periodontální nemocí vedla nechirurgická periodontální léčba ke snížení koncentrace zánětlivých markerů a ke zmenšení IMT karotid [23<sup>\*</sup>]. Přímý vztah mezi periodontální nemocí a IMT karotid byl důkazy podložen u 657 pacientů, přičemž u jedinců s větším množstvím periodontálních patogenů byla průměrná IMT karotid větší než u osob s menším počtem patogenů. Tento vztah byl nezávislý na CRP a byl specifický pro periodontální patogenní bakterie [46].

## Obecné zánětlivé mediátory

Zánětlivá odpověď akutní fáze, vyjádřená zvýšenými koncentracemi CRP, se vyskytuje u mnoha chronických onemocnění a je součástí Framinghamského rizikového skóre používaného k predikci koronární smrti nebo infarktu myokardu [41<sup>\*</sup>]. „U.S. Preventive Services Task Force“ (operační skupina pro preventivní opatření v USA) [47<sup>\*</sup>] na základě systematických revizí usoudila, že existují přesvědčivé důka-

zy o souvislosti mezi CRP a CHD příhodami [48\*], ale není dostatek důkazů pro tvrzení, že snížením koncentrací CRP se zabrání rozvoji CHD. Významnou RKS zabývající se periodontální nemocí je multicentrická studie PAVE (Periodontitis and Vascular Events). Tato pilotní studie zhodnocením stavu periodontu a koncentrací CRP hodnotila vliv periodontální léčby na prevenci sekundárních srdečních příhod u 303 osob s anamnézou CHD [49\*\*]. Po léčbě obézních osob sice nebyla zaznamenána změna CRP, naproti tomu u neobézních pacientů bylo významně méně těch, u nichž hodnota CRP po periodontální léčbě činila alespoň 3 mg/l. U osob s výchozí hodnotou CRP nižší než 3 mg/l periodontální léčba nevedla ke snížení koncentrací CRP. Autoři došli k závěru, že obezita způsobila zvýšené koncentrace CRP a vyrušila jakýkoli účinek periodontální léčby na snížení hodnot CRP.

Kromě souvislosti s CHD jsou vyšší koncentrace CRP nezávisle spojeny i s rychlejším zhoršováním funkce ledvin [50]. Afroameričané mají vyšší riziko rozvoje CKD než nehispanští běloši. (Rasa/etnikum je dalším rizikovým markerem v koncepčním modelu znázorněném na obr. 1.) O tomto rasovém nepoměru existuje jen málo údajů; nelze jej plně vysvětlit vyšší mírou hypertenze, diabetu a obezity. Z tohoto důvodu je významná studie Jackson Heart Study – rozsáhlá průřezová studie u 4 320 Afroameričanů, která zkoumala úlohu zánětu u CKD a shledala, že CRP je spojen nezávisle s CKD, avšak nevýznamně s albuminurií [51\*]. Toto pozorování doplňuje závěry autorů, kteří již dříve popsali, že koncentrace CRP je po korekci na věk, pohlaví a index tělesné hmotnosti (BMI) dědičná [52].

Jedna z metaanalýz podala přesvědčivé důkazy o zvýšené koncentraci CRP u osob s periodontální nemocí v porovnání s jedinci bez této nemoci a méně přesvědčivé důkazy o snížení koncentrací CRP po nechirurgické periodontální léčbě [53]. Jedna malá RKS jako první popsala, že nechirurgická periodontální léčba pacientů se závažnou periodontitidou a závažnou hypertenzí nereagující na podávanou léčbu vede k současnému snížení plazmatických koncentrací CRP, interleukinu 6 (IL-6) a fibrinogenu [54\*]. V rozsáhlé populační studii se 4 830 dospělými Skoty měli jedinci, kteří si nikdy nebo jen zřídka čistili chrup, zvýšenou koncentraci CRP i fibrinogenu [55\*]. Nedávno provedená studie případů a kontrol u 68 pacientů se závažnou periodontální nemocí a 48 kontrolních osob (jedinců zdravých z hlediska periodontu) popsala spojitost periodontální nemoci se zvýšenými hodnotami CRP, glukózy, fibrinogenu a IL-18 a se sníženými koncentracemi IL-4 [56\*]. Nicméně ve studii s dialyzovanými pacienty nebyla nalezena souvislost mezi střední až závažnou periodontální nemocí a koncentrací CRP nebo albuminu v séru [57\*\*], přestože osoby se střední až závažnou periodontální nemocí měli pětkrát vyšší pravděpodobnost úmrtí na kardiovaskulární příhodu než jedinci bez periodontální nemoci nebo s její mírnou formou. Dřívější studie těchto autorů prokázala souvislost mezi závažnou periodontální nemocí a sérovou koncentrací albuminu, ne však koncentrací CRP [58]. RKS zkoumající skupinu osob s intenzivní periodontální léčbou a kontrolní populační skupiny s běžnou

periodontální péčí nenalezla mezi jednotlivými skupinami významný rozdíl v koncentracích CRP, IL-6 a inhibitoru aktivátoru plazminogenu 1 při vyšetření ve druhém a šestém měsíci sledování [31]. V jiné studii byla 30 pacientům se závažnou periodontální nemocí poskytnuta komplexní léčba vedoucí ke změnám různých zánětlivých biomarkerů, které se ovšem u jednotlivých osob výrazně a nerovnoměrně lišily. Tyto změny nesouvisely se závažností periodontální infekce a byly patrně závislé spíše na zánětlivé odpovědi hostitele. Autoři proto uzavírají, že je opodstatněné zkoumat rozsah a tíži aterosklerózy jakožto přítěžujícího faktoru [59\*\*].

### Jiné rizikové markery

Další rizikové markery společné pro CHD i CKD zahrnují kouření, věk, rasu/etnikum, nízký příjem/nízké vzdělání, cholesterol, lipoprotein o vysoké hustotě a obezitu [17,41\*]. Tradiční faktory ovšem vysvětlují pouze asi polovinu úmrtí na CHD [60] a téměř polovina srdečních příhod se vyskytuje u pacientů bez klasických rizikových faktorů popsaných ve Framinghamské studii [61].

Studie zkoumající souvislost kandidátních genů popsala, že CHD a periodontální nemoc jsou v genetické vazbě alespoň s jedním společným lokusem, který patrně nebyl ovlivněn obecnými rizikovými faktory pro CHD a periodontální nemoc. Z tohoto důvodu autoři došli k závěru, že souvislost mezi těmito častými komplexními zánětlivými onemocněními může být částečně odůvodněna společnou genetickou příčinou; naskytá se nám tak nový pohled na výchozí částečně sdílené patogenetické mechanismy těchto komplexních onemocnění [62\*\*].

### Empirické důkazy o úloze periodontální nemoci u koronární srdeční nemoci

Vliv periodontální nemoci a její léčby je popsán pod příslušnými tituly hlavních rizikových markerů. Přibývající epidemiologické důkazy podporují souvislost mezi klinicky diagnostikovanou periodontální nemocí a CHD [63] a síla důkazů pro tuto biologicky přijatelnou spojitost byla nedávno shledána nedostatečnou, nicméně naznačující kauzální vztah [64\*\*]. Metaanalýza 22 studií případů a kontrol, průřezových studií a 12 kohortových studií vyhodnotila, že u osob s periodontální nemocí bylo riziko rozvoje ischemické kardiovaskulární nemoci významně vyšší [65\*\*]. Rozsáhlá průřezová studie u žen [66] ani rozsáhlá prospektivní studie u mužů a žen s 12letou dobou sledování [67\*] neprokázaly statisticky významný vztah mezi sondáží hloubky periodontální kapsy nebo periodontální nemocí a CHD, ale prokázaly významnou souvislost mezi ztrátou chrupu a zvýšeným rizikem rozvoje CHD a zvýšenou mortalitou na CHD.

Americká kohortová studie u mužů a žen s anamnézou infarktu myokardu, v níž byla průměrná doba sledování 2,9 roku, prokázala v analýzách omezených na osoby, které nikdy nekouřily, že uvolnění periodontální vazby je nezávislým prediktorem opakovaných kardiovaskulárních příhod [68\*\*]. Podobně i longitudinální studie u pacientů s akutním

koronárním syndromem popsala silnou spojitost periodontální nemoci jak s prvním výskytem příhod, tak i s opakovaným koronárním syndromem [69\*]. Studie případů a kontrol věnovaná CAD a non-CAD prokázala, že periodontální nemoc je nezávisle spojena s CAD [70].

## Empirické důkazy o úloze periodontální nemoci u chronického onemocnění ledvin

Důkazy o úloze periodontální nemoci v prevalenci a progresi CKD vycházejí zejména z populačních průřezových studií, ze studií případů a kontrol a z menších klinických studií. Důsledky periodontální nemoci byly popsány pod odpovídajícími tituly hlavních rizikových markerů. V kontextu studií zabývajících se vztahem mezi periodontální nemocí a CKD prokázala jedna populační průřezová studie, že periodontální nemoc nebo její závažný důsledek – bezzubost – byly nezávisle spojeny s CKD po korekci na 11 jiných tradičních i netradičních rizikových faktorů [6]. Tato studie je pozoruhodná tím, že poskytla důkazy o významnosti současného hodnocení více rizikových faktorů, na rozdíl od určení podskupin s vysokým rizikem na základě jednoho rizikového faktoru. Navíc vztah mezi dávkou a odpovědí u periodontálního stavu byl popsán tak, že při vzestupu závažnosti nebo rozsahu periodontální nemoci došlo ke zvýšení „odds“ (šancí) pro CKD. Toto pozorování je podobné jako závěry dřívější longitudinální studie s 529 dospělými z „Gila River Indian Community“ s diabetem 2. typu, v níž byl popsán vztah dávky a odpovědi mezi periodontální nemocí (žádná nebo mírná periodontální nemoc, středně závažná periodontální nemoc, závažná periodontální nemoc a bezzubost) a incidencí mikroalbuminurie a terminálního selhání ledvin [71]. Další významné zjištění se týkalo predikčního modelu pro CKD, v němž byla periodontální nemoc nebo bezzubost významným prediktorem, a to i poté, co byl kromě vysoké koncentrace CRP a osmi jiných běžně zjišťovaných rizikových markerů pro CKD vyloučen i vliv diabetu (trvání nemoci) [10\*\*]. Nejdůležitější je, že koeficienty  $\beta$  a rovnice uvedené ve zmíněném článku poskytují možnost určit pravděpodobnost CKD u kohokoli na základě specifických charakteristik vyjádřených přítomností nebo nepřítomností 12 rizikových markerů.

Velmi významná studie s dialyzovanými pacienty zkoumala úlohu periodontální nemoci v CHD (zahrnula tedy všechny tři nemoci) prostřednictvím velmi dobře metodicky provedené retrospektivní studie se 168 dospělými osobami se zachovalým chrupem a sledovaných po dobu 18 měsíců. Důležitým závěrem bylo, že dialyzovaní pacienti se střední až závažnou periodontální nemocí měli pětkrát vyšší pravděpodobnost úmrtí na kardiovaskulární onemocnění než pacienti bez periodontální nemoci nebo s její mírnou formou [57\*\*].

## Nevýhody kauzálních hypotéz

Hlavní nevýhodou při formování jednoznačných prohlášení o kauzální úloze periodontální nemoci v patogenezi nebo

progresi CHD a CKD je neschopnost prokázat kauzalitu z důvodu průřezového uspořádání většiny rozsáhlých populačních studií. Jinými nevýhodami jsou malý počet a nedostatek shodných závěrů z dobře uspořádaných prospektivních studií, včetně klinických studií, jejichž výsledky byly korigovány podle přítomnosti faktorů a modifikátorů, jako jsou kouření, diabetes, hypertenze a obezita, které významně ovlivnily konečné výsledky.

## Závěr

Přestože důkazy kladoucí periodontální nemoc do souvislosti s CHD a CKD nejsou zatím přesvědčivé, nedávno získané důkazy podporují biologicky přijatelnou úlohu periodontální nemoci ve výskytu a progresi CHD a CKD. K lepšímu pochopení komplexních vztahů mezi periodontální nemocí, CHD a CKD je třeba uskutečnit další dobře uspořádané studie s prospektivními kohortami a kontrolovanou intervencí. Nicméně z hlediska zlepšení orálního zdraví pacientů a možného snížení rizika rozvoje CHD a CKD je rozumné zařadit do repertoáru všeobecných doporučení pro zdravotní péči též osobní ústní hygienu a odeslání pacienta k odbornému periodontálnímu vyšetření a léčbě.

## Poděkování

Tato práce byla zčásti podpořena grantem NIH DE016031 pro dr. Moniku A. Fisher. Autoři neuvedli žádný střet zájmů týkající se tohoto článku.

## Odkazy a doporučená literatura

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

- = významné,
- = mimořádně významné.

1. Centers for Disease Control and Prevention. Heart disease facts and statistics: deaths: final data for 2006. <http://www.cdc.gov/heartdisease/statistics.htm> [přístup 4. července 2010].
2. National Kidney Foundation: Chronic Kidney Disease (CKD). The facts about chronic kidney disease (CKD). <http://www.kidney.org/kidneydisease/ckd/index.cfm> [přístup 5. června 2010].
3. Friedewald VE, Kornman KS, Beck JD, *et al.* Journal of Periodontology editors' consensus: periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease. *J Periodontol* 2009; 80:1021–1032.
- Specifické doporučení vydané specialisty v oboru periodontální péče a kardiologie je převratné návrhem, aby poskytovatelé zdravotní a zubolékařské péče úzce spolupracovali v léčbě společných pacientů. Každý návrh doporučení se týká specifické skupiny pacientů a zahrnuje skóre hladin spolehlivosti a typ důkazu.
4. Friedewald VE, Kornman KS, Beck JD, *et al.* American Journal of Cardiology editors' consensus: periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2009; 104:59–68.
- Specifické doporučení vydané specialisty v oboru periodontální péče a kardiologie je převratné návrhem, aby poskytovatelé zdravotní a zubolékařské péče úzce spolupracovali v léčbě společných pacientů. Každý návrh doporučení se týká specifické skupiny pacientů a zahrnuje skóre hladin spolehlivosti a typ důkazu.
5. Tonelli M, Pfeffer MA. Kidney disease and cardiovascular risk. *Annu Rev Med* 2007; 58:123–139.
6. Fisher MA, Taylor GW, Papapanou PN, *et al.* Clinical and serologic markers of periodontal infection and chronic kidney disease. *J Periodontol* 2008; 79:1670–1678.
7. Borrell LN, Papapanou PN. Analytical epidemiology of periodontitis. *J Clin Periodontol* 2005; 32(Suppl 6):132–158.
8. Page RC, Eke PI. Case definitions for use in population-based surveillance of periodontitis. *J Periodontol* 2007; 78(Suppl 7):1387–1399.
9. Fisher MA, Taylor GW, Tilashalski KR. Smokeless tobacco and severe active periodontal disease, NHANES III. *J Dent Res* 2005; 84:705–710.

10. Fisher MA, Taylor GW. A prediction model for chronic kidney disease includes periodontal disease. *J Periodontol* 2009; 80:16–23.
- Vzhledem ke zjištění, že u 75 % ze 7 milionů Američanů se středním až závažným CKD není toto onemocnění diagnostikováno, je významná tato populační studie z USA s 11 955 dospělými osobami, protože prediktivním modelem byly identifikovány podskupiny s vysokým rizikem rozvoje CKD. Nejzajímavějším aspektem tohoto modelu je skutečnost, že do něj byla zahrnuta i periodontální nemoc a že umožňuje jednotlivcům nebo poskytovatelům zdravotní péče určit u kohokoli pravděpodobnost CKD pomocí uvedeného vzorce a koeficientů  $\beta$  pro všech 12 rizikových markerů: věk, rasa/etnikum, periodontální stav, kouření, trvání diabetu a přítomnost/ne-přítomnost hypertenze, makroalbuminurie, vysoká koncentrace cholesterolu, nízká koncentrace lipoproteinu u vysoké hustotě, vysoká koncentrace CRP, nižší příjem a případná hospitalizace v uplynulém roce.
11. Soejima H, Oe Y, Nakayama H, *et al.* Periodontal status and *Prevotella intermedia* antibody in acute coronary syndrome. *Int J Cardiol* 2009; 137:304–306.
12. Offenbacher S, Barros SP, Singer RE, *et al.* Periodontal disease at the bio-film-gingival interface. *J Periodontol* 2007; 78:1911–1925.
13. Dye BA, Herrera-Abreu M, Lerche-Sehm J, *et al.* Serum antibodies to periodontal bacteria as diagnostic markers of periodontitis. *J Periodontol* 2009; 80:634–647.
- Důležitá, rozsáhlá americká populační studie popisující titry periodontálních protilátek jako diagnostických markerů periodontální nemoci.
14. Colombo AP, Sakellari D, Haffajee AD, *et al.* Serum antibodies reacting with subgingival species in refractory periodontitis subjects. *J Clin Periodontol* 1998; 25:596–604.
15. Dye BA, Choudhary K, Shea S, Papananou PN. Serum antibodies to periodontal pathogens and markers of systemic inflammation. *J Clin Periodontol* 2005; 32:1189–1199.
16. Labarthe D. Epidemiology and prevention of cardiovascular disease: a global challenge. Gaithersburg, MD: Aspen Publishers; 1998.
17. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (Suppl 1):S1–S266.
18. Last J. A dictionary of epidemiology. 4th ed. New York: Oxford University Press; 2001.
19. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105:1135–1143.
20. Beck JD, Eke P, Lin D, *et al.* Association between IgG antibody to oral organisms and carotid intima-medial thickness in community-dwelling adults. *Atherosclerosis* 2005; 183:342–348.
21. Cengiz MI, Sumer P, Cengiz S, Yavuz U. The effect of the duration of the dialysis in hemodialysis patients on dental and periodontal findings. *Oral Dis* 2009; 15:336–341.
- Studie je významná svým předpokladem, že urémie se může podílet na zhoršeném gingiválním zánětu u dialyzovaných pacientů, tedy že vztah mezi periodontální nemocí a CKD může být obousměrný. Větší úbytek periodontální kostní podpory měřený ztrátou vazby byl zaznamenán až u pacientů dialyzovaných 10 let a déle.
22. Taylor GW, Borgnakke WS. Periodontal disease: associations with diabetes, glycemic control and complications. *Oral Dis* 2008; 14:191–203.
23. Piconi S, Trabattini D, Luraghi C, *et al.* Treatment of periodontal disease results in improvements in endothelial dysfunction and reduction of the carotid intima-media thickness. *FASEB J* 2009; 23:1196–1204.
- Malá, nicméně potenciálně významná studie s 35 osobami s mírnou až středně závažnou periodontální nemocí, která zkoumala jako sekundární hodnocený cílový parametr CHD, zjistila, že nechirurgická periodontální léčba vede ke snížení zánětlivých markerů a IMT karotid. Tato pozorování ale mohou souviset i s jinými faktory než jen s periodontální nemocí, jelikož tato studie zahrnuje kontrolní skupinu.
24. Basile DP. The endothelial cell in ischemic acute kidney injury: implications for acute and chronic function. *Kidney Int* 2007; 72:151–156.
25. Go AS, Chertow GM, Fan D, *et al.* Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351:1296–1305.
26. Shlipak MG, Katz R, Kestenbaum B, *et al.* Clinical and subclinical cardiovascular disease and kidney function decline in the elderly. *Atherosclerosis* 2009; 204:298–303.
- Významná studie poskytuje důkazy pro obousměrný vztah mezi CKD a CHD prostřednictvím nezávislé souvislosti pozorované mezi rychle progresujícím zhoršením funkce ledvin a klinickou aterosklerózou a srdečním selháním a IMT karotid.
27. Haraszthy VI, Zambon JJ, Trevisan M, *et al.* Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques. *J Periodontol* 2000; 71:1554–1560.
28. Kozarov EV, Dorn BR, Shelburne CE, *et al.* Human atherosclerotic plaque contains viable invasive *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25:e17–e18.
29. Deshpande RG, Khan MB, Genco CA. Invasion of aortic and heart endothelial cells by *Porphyromonas gingivalis*. *Infect Immun* 1998; 66:5337–5343.
30. Dorn BR, Dunn WA Jr, Progulsk-Fox A. Invasion of human coronary artery cells by periodontal pathogens. *Infect Immun* 1999; 67:5792–5798.
31. Tonetti MS, D'Aiuto F, Nibali L, *et al.* Treatment of periodontitis and endothelial function. *N Engl J Med* 2007; 356:911–920.
32. Bohnstedt S, Cullinan MP, Ford PJ, *et al.* High antibody levels to *P. gingivalis* in cardiovascular disease. *J Dent Res* 2010; 89:938–942.
- Svým předpokladem, že imunitní odpověď na *P. gingivalis* může hrát úlohu u CHD – nebo může sloužit jako marker periodontálního stavu ve studích CHD, podporuje tato studie případů a kontrol úlohu imunitní odpovědi na *P. gingivalis* ve vztahu mezi periodontální nemocí a CHD (infarktem myokardu nebo nestabilní anginou pectoris).
33. Holmlund A, Hedin M, Pussinen PJ, *et al.* *Porphyromonas gingivalis* (Pg) a possible link between impaired oral health and acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2009 [publikace elektronické verze před tiskem]. doi: 10.1016/j.ijcard.2009.10.034
34. Pussinen PJ, Nyyssönen K, Alftan G, *et al.* Serum antibody levels to *Actinobacillus actinomycetemcomitans* predict the risk for coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25:833–838.
35. Kshirsagar AV, Offenbacher S, Moss KL, *et al.* Antibodies to periodontal organisms are associated with decreased kidney function: the dental atherosclerosis risk in communities study. *Blood Purif* 2007; 25:125–132.
36. Taylor GW, Borgnakke WS. Treatment of established complications: periodontal disease. In: Herman WH, Kinmouth AL, Wareham NJ, Williams R, editors. The evidence base in diabetes care. 2nd ed. Singapore: Wiley; 2010. pp. 291–316.
37. Simpson TC, Needleman I, Wild SH, *et al.* Treatment of periodontal disease for glycaemic control in people with diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD004714.
- Vynikající metaanalýza z databáze Cochrane Database of Systematic Reviews poskytuje další důkazy o potenciálně příznivém účinku nechirurgické periodontální léčby na zlepšení glykémie u diabetiků. Podporuje tak konceptní model o vzájemném vztahu tří nemocí souvisejících s diabetem, vytvořený pro tento článek.
38. Franjic B, Marwick TH. The diabetic, hypertensive heart: epidemiology and mechanisms of a very high-risk situation. *J Hum Hypertens* 2009; 23:709–717.
39. D'Souza A, Hussain M, Howarth FC, *et al.* Pathogenesis and pathophysiology of accelerated atherosclerosis in the diabetic heart. *Mol Cell Biochem* 2009; 331:89–116.
40. Donahue RP, Wu T. Insulin resistance and periodontal disease: an epidemiologic overview of research needs and future directions. *Ann Periodontol* 2001; 6:119–124.
41. Framingham Heart Study, a project of the National Heart, Lung, and Blood Institute and Boston University: general cardiovascular disease risk score profile (10-year risk). <http://www.framinghamheartstudy.org/risk/cor-nary.html> [přístup 4. července 2010].
- Vynikající webová stránka studie Framingham Heart Study s 10letou předpovědí rizika rozvoje kardiovaskulárních onemocnění.
42. Fisher MA, Taylor GW, Shelton BJ, *et al.* Periodontal disease and other nontraditional risk factors for CKD. *Am J Kidney Dis* 2008; 51:45–52.
43. Ioannidou E, Shaqman M, Burleson J, Dongari-Bagtzoglou A. Periodontitis case definition affects the association with renal function in kidney transplant recipients. *Oral Dis* 2010; 16:636–642.
44. Desvarieux M, Demmer RT, Jacobs DR, *et al.* Periodontal bacteria and hypertension: the oral infections and vascular disease epidemiology study (INVEST). *J Hypertens* 2010; 28:1413–1421.
- Studie se 653 dospělými osobami se zachovalým chrupem je první populační studií spojující periodontální patogenní bakterie s hypertenzí a tudíž poskytující první přímé mikrobiologické důkazy pro účast periodontální infekce v etiologii hypertenze. Tato pozorování podporují hypotézu, že periodontální infekce se může podílet na klinické CHD, současně se zjištěním, že periodontální patogenní bakterie nejsou spojeny s hypertenzí.
45. Li X, Tse HF, Yiu KH, *et al.* Increased levels of circulating endothelial progenitor cells in subjects with moderate to severe chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2009; 36:933–939.
- První zjištění souvislosti mezi středně závažnou až závažnou periodontální nemocí a zvýšenými koncentracemi endotelových progenitorových buněk v krevním oběhu. Ty jsou podskupinou kmenových buněk odvozených z kostní dřeně, které mohou exprimovat povrchové antigeny jak hematopoetických kmenových buněk, tak i endotelových buněk a účastní se endotelální reparační cévního řečiště a udržení cévní integrity.
46. Desvarieux M, Demmer RT, Rundek T, *et al.* Periodontal microbiota and carotid intima-media thickness: the oral infections and vascular disease epidemiology study (INVEST). *Circulation* 2005; 111:576–582.
47. Helfand M, Buckley DI, Freeman M, *et al.* Emerging risk factors for coronary heart disease: a summary of systematic reviews conducted for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2009; 151:496–507.
- Vynikající aktuální přehled klinické prospěšnosti nových rizikových faktorů pro CHD.
48. Buckley DI, Fu R, Freeman M, *et al.* C-reactive protein as a risk factor for coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2009; 151:483–495.
- V tomto systematickém přehledu a metaanalýze studií o CRP jako rizikové faktoru pro CHD bylo vyvozeno, že souvislost mezi CRP a CHD příhodami je podložena pevnými, přesvědčivými důkazy. Na základě méně přesvědčivých důkazů bylo navrženo zahrnout CRP do modelů pro predikci rizika s cílem zlepšit stratifikaci rizika. Důkazy o tom, že snížení koncentrací CRP zabrání CHD příhodám, nejsou dostatečné.
49. Offenbacher S, Beck JD, Moss K, *et al.* Results from the Periodontitis and Vascular Events (PAVE) Study: a pilot multicentered, RCT to study effects of periodontal therapy in a secondary prevention model of cardiovascular disease. *J Periodontol* 2009; 80:190–201.
- Zajímavým poznatkem z této multicentrické RKS je skutečnost, že periodontální léčba měla vliv na snížení koncentrací CRP pouze u neobézních osob. Autoři předpokládají, že obezita zvýšila koncentraci CRP a zrušila účinek periodontální léčby na snížení koncentrací CRP. Práce také poskytuje důležitý pohled na uspořádání budoucích RKS ke zjištění úlohy periodontální léčby při snižování rizika rozvoje CHD.
50. Tonelli M, Sacks F, Pfeffer M, *et al.* Biomarkers of inflammation and progression of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 68:237–245.
51. Fox ER, Benjamin EJ, Sarpong DF, *et al.* The relation of C-reactive protein to chronic kidney disease in African Americans: the Jackson Heart Study. *BMC Nephrol* 2010; 11:1. <http://www.biomedcentral.com/1471-2369/11/1> [přístup 4. července 2010].
- Rozsáhlá průřezová studie poskytuje tolik potřebné údaje o rasových rozdílech, kdy Afroameričané mají vyšší riziko rozvoje CKD než nehispanští běloši. Tyto rasové rozdíly nejsou plně vysvětleny vyšší mírou hypertenze,

- diabetu a obezity, a proto další údaje – jako je toto zjištění, že CRP je nezávisle spojeno s CKD, ne však s albuminurií – nastolují nové otázky pro další studie.
52. Fox ER, Benjamin EJ, Sarpong DF, *et al.* Epidemiology, heritability, and genetic linkage of C-reactive protein in African Americans (from the Jackson Heart Study). *Am J Cardiol* 2008; 102:835–841.
  53. Paraskevas S, Huizinga JD, Loos BG. A systematic review and meta-analyses on C-reactive protein in relation to periodontitis. *J Clin Periodontol* 2008; 35:277–290.
  54. Vidal F, Figueredo CM, Cordovil I, Fischer RG. Periodontal therapy reduces plasma levels of interleukin-6, C-reactive protein, and fibrinogen in patients with severe periodontitis and refractory arterial hypertension. *J Periodontol* 2009; 80:786–791.
    - Malá studie s 11 dospělými pacienty v léčené skupině a 11 neléčenými kontrolními osobami prokázala, že nechirurgická periodontální léčba zlepšuje stav periodontu u pacientů se závažnou periodontální nemocí a se závažnou refrakterní hypertenzí léčenou déle než pět let. Periodontální léčba současně snížila hodnoty CRP, IL-6 a fibrinogenu.
  55. De Oliveira C, Watt R, Hamer M. Toothbrushing, inflammation, and risk of cardiovascular disease: results from Scottish Health Survey. *BMJ* 2010; 340:c2451. [http://www.bmj.com/cgi/content/full/340/may27\\_1/c2451](http://www.bmj.com/cgi/content/full/340/may27_1/c2451) [přístup 4. července 2010].
    - První studie, která popsala souvislost mezi čištěním chrupu udávaným pacientem a incidentním kardiovaskulárním onemocněním (zastoupeným ze 74 % CHD) v rozsáhlém reprezentativním vzorku dospělých bez zjevného kardiovaskulárního onemocnění. Ještě zbývá určit kauzální podklad této souvislosti.
  56. Buhlin K, Hultin M, Nordery O, *et al.* Risk factors for atherosclerosis in cases with severe periodontitis. *J Clin Periodontol* 2009; 36:541–549.
    - První studie o plazmatických koncentracích prozánětlivého cytokinu IL-18 u periodontální nemoci, ačkoli zvýšené koncentrace IL-18 byly zjištěny v zanícených periodontálních tkáních a při štěrbinové destrukci gingivální tkáně.
  57. Kshirsagar AV, Craig RG, Moss KL, *et al.* Periodontal disease adversely affects the survival of patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 2009; 75:746–751.
    - Významnost této retrospektivní kohortové studie spočívá v nalezení spojitosti mezi periodontální nemocí a velmi závažným důsledkem, a sice tím, že osoby se střední až závažnou periodontální nemocí mají pětinašobně vyšší pravděpodobnost úmrtí na kardiovaskulární onemocnění než osoby bez periodontální nemoci nebo s její mírnou formou.
  58. Kshirsagar AV, Craig RG, Beck JD, *et al.* Severe periodontitis is associated with low serum albumin among patients on maintenance hemodialysis therapy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2:239–244.
  59. Behle JH, Sedaghatfar MH, Demmer RT, *et al.* Heterogeneity of systemic inflammatory responses to periodontal therapy. *J Clin Periodontol* 2009; 36:287–294.
    - Klíčovým nálezem je rozsáhlá variabilita koncentrací zánětlivých markerů mezi pacienty před intervencí a pacienty po ní. Tato variabilita patrně nesouvisí se závažností periodontální infekce. Doufáme, že tyto odlišnosti v odpovědi hostitele se stanou hlavním cílem budoucího výzkumu.
  60. National Center for Health Statistics. Deaths and Mortality (Data are for the U.S.): Number of deaths for leading causes of death; Source: Deaths: Final Data for 2006, tables B, D, 7, 30. 2009. <http://www.cdc.gov/nchs/fastats/deaths.htm> [přístup 9. června 2010].
  61. Smith SC Jr. Current and future directions of cardiovascular risk prediction. *Am J Cardiol* 2006; 97(2 Suppl 1):28–32.
  62. Schaefer AS, Richter GM, Groessner-Schreiber B, *et al.* Identification of a shared genetic susceptibility locus for coronary heart disease and periodontitis. *PLoS Genetics* 2009; 5:e1000378.
    - Článek poskytuje nový pohled na zčásti společné rizikové faktory pro periodontální nemoc a CHD, jako jsou kouření a diabetes, a na uplatnění chronických zánětlivých procesů. Je zajímavé, že identifikovaný společný genetický lokus se nezdá být modifikován běžnými environmentálními a behaviorálními rizikovými faktory, které zvyšují sklon k CHD a/nebo k periodontální nemoci.
  63. Humphrey LL, Fu R, Buckley DI, *et al.* Periodontal disease and coronary heart disease incidence: a systematic review and meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2008; 23:2079–2086.
  64. Josphipura K, Zevallos JC, Ritchie CS. Strength of evidence relating periodontal disease and atherosclerotic disease. *Compend Contin Educ Dent* 2009; 30:430–439.
    - Studie zjišťovala důkazy podporující kauzální kritéria (specifitu, sílu spojitosti, vztah dávky a odpovědi, časovou posloupnost, biologickou přijatelnost, konzistenci a nezávislost na zkrslujícím faktoru) ve vztahu k periodontální nemoci a k aterosklerotické nemoci, včetně ischemické choroby srdeční.
  65. Blaizot A, Vergnes JN, Nuwwareh S, *et al.* Periodontal diseases and cardiovascular events: meta-analysis of observational studies. *Int Dent J* 2009; 59:197–209.
    - Nedávno provedená komplexní metaanalýza 34 observačních studií zkoumajících vztah periodontální nemoci k ischemické chorobě srdeční při srdeční ateroskleróze. Paradoxní zjištění, že periodontální nemoc souvisela s akutní srdeční příhodou (tj. akutním infarktem myokardu) silněji než s chronickým srdečním onemocněním (tj. CHD), je potřeba dále zkoumat v budoucích studiích.
  66. Stenman U, Wennstrom A, Ahlqwist M, *et al.* Association between periodontal disease and ischemic heart disease among Swedish women; a cross-sectional study. *Acta Odontol Scand* 2009; 67:193–199.
  67. Holmlund A, Holm G, Lind L. Number of teeth as a predictor of cardiovascular mortality in a cohort of 7,674 subjects followed for 12 years. *J Periodontol* 2010; 81:870–876.
    - V článku je popsán dávkově závislý vztah mezi počtem zubů a mortalitou ze všech příčin i kardiovaskulární mortalitou. Tento vztah naznačuje možné spojení mezi orálním zdravím a kardiovaskulárním onemocněním.
  68. Dorn JM, Genco RJ, Grossi SG, *et al.* Periodontal disease and recurrent cardiovascular events in survivors of myocardial infarction (MI): the Western New York Acute MI Study. *J Periodontol* 2010; 81:502–505.
    - Při výzkumu onemocnění souvisejících s kouřením je při zkoumání významu jiných faktorů obtížné plně vyhodnotit účinky kouření. Z toho důvodu je významná tato longitudinální studie, protože její autoři odstranili vliv kouření omezením podskupinových analýz na nikdy nekouřící osoby a tak prokázali, že periodontální nemoc je spojena s opakovanými kardiovaskulárními příhodami. Současně jde o jednu z mála studií s přímým primárním výsledným ukazatelem, na rozdíl od nepřímých vyšetření CHD.
  69. Renvert S, Ohlsson O, Pettersson T, Persson GR. Periodontitis: a future risk for acute coronary syndrome? a follow-up study over 3 years. *J Periodontol* 2010; 81:992–1000.
    - Významná švédská longitudinální studie o úloze periodontální nemoci a sérové koncentrace kreatininu u prvního i opakovaného projevu akutního koronárního syndromu.
  70. Oe Y, Soejima H, Nakayama H, *et al.* Significant association between score of periodontal disease and coronary artery disease. *Heart Vessels* 2009; 24:103–107.
  71. Shultis WA, Weil EJ, Looker HC, *et al.* Effect of periodontitis on overt nephropathy and end-stage renal disease in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30:306–311.

## **3. strana obálky**



1 mcg



2 mcg

**ZEMPLAR® TOBOLKY**  
pro pacienty s chronickým  
onemocněním ledvin



# Selektivní, účinná a odlišná terapie



- Nová forma
- Nová indikace



## Zkrácená informace o přípravku:

### Zemplar 1 µg tobolky, Zemplar 2 µg tobolky, Zemplar 4 µg tobolky

**Složení:** Parikalcitolum 1, 2 nebo 4 µg v 1 měkké tobole. **Indikace:** Prevence a léčba sekundárního hyperparathyroidismu při chronické renální insuficienci a chronickém renálním selhání u pacientů na dialýze. **Dávkování: Chronická renální insuficience:** Přípravek se buď užívá jednou denně nebo třikrát týdně, kdy se užívá každý druhý den. **Úvodní dávka:** odvodí se podle výchozích hladin iPTH. Při hladině iPTH ≤ 500 pg/ml: 1 µg denně nebo 2 µg třikrát týdně. Při iPTH > 500 pg/ml: 2 µg denně nebo 4 µg třikrát týdně. **Titrační dávky:** vždy dle vztahu k výchozím hodnotám iPTH. 1) stejná a zvýšená hladina nebo snížení o < 30%: přidat 1 µg denně nebo 2 µg třikrát týdně. 2) snížení o ≥ 30% až ≤ 60%: bez úprav dávky. 3) snížení iPTH o > 60% či iPTH ≤ 60 pg/ml: snížit o 1 µg denně nebo 2 µg třikrát týdně. **Chronické renální selhání:** Přípravek se užívá třikrát týdně každý druhý den. **Úvodní dávka:** vypočte se podle výchozích hladin iPTH (v pg/ml)/60 až do maximální úvodní dávky 32 µg. **Titrační dávky:** dle hladin iPTH a sérových hladin kalcia a fosforu. Užívá se vzorec:  $\text{Titrační dávka } (\mu\text{g}) = \frac{\text{aktuální hladina iPTH (pg/ml)}}{60}$ . Po zahájení léčby je třeba sledovat sérové hladiny kalcia a fosforu. Při hladině kalcia > 11 mg/dl (2,8 mmol/l) a součin Ca x P > 70 mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup> (5,6 mmol<sup>2</sup>/l<sup>2</sup>) nebo iPTH ≤ 150 pg/ml je třeba snížit dávku o 2-4 µg oproti dávce vypočtené dle neaktuálnějšího iPTH/60. **Kontraindikace:** projevy intoxikace vitamínem D, hyperkalcémie nebo přecitlivělost na parikalcitol či jakoukoliv složku přípravku. **Zvláštní upozornění:** Nadměrná suprese PTH může vést k zvýšení hladin Ca v séru a k nízkoobratovému metabolickému kostnímu onemocnění. Během léčby je nutné pravidelně kontrolovat hladiny kalcia, fosfátů a iPTH v séru. Pokud se rozvine výrazná hyperkalcémie a pacient užívá kalciové vazáče fosfátů, je nutné snížení jejich dávek. **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 hypermagnezémie se nesmí podávat s přípravky s obsahem hořčíku. Při současném podávání s ketokonazolem je zapotřebí opatrnosti (inhibice cytochromu P450). **Těhotenství a kojení:** Potenciální riziko u lidí není známo, proto nesmí být užíván, pokud to není nezbytně nutné. Není známo, zda je parikalcitol vylučován do lidského mateřského mléka, při podávání kojícím ženám je nutno vzít v úvahu přínos kojení pro dítě a přínos léčby přípravkem pro ženu. **Nežádoucí účinky:** nejčastější: závratě, průjem, akné a pruritus, hyper- a hypokalcémie, snížení chuti k jídlu, méně často: zácpa, sucho v ústech, přecitlivělost, svalové křeče. **Předávkování:** Léčba spočívá v snížení dávky přípravku až přerušení léčby, je nutná dieta se sníženým přísunem kalcia a vysazení kalciových suplementů. Parikalcitol nelze významně odstranit dialýzou. **Podmínky uchovávání:** žádné zvláštní podmínky. **Balení:** blistr, 7 nebo 28 tobolek v balení. **Držitel registračního rozhodnutí:** Abbott Laboratories s.r.o., Praha, Česká republika. **Registrační čísla:** Zemplar 1 µg: 56/002/08-C, Zemplar 2 µg: 56/003/08-C, Zemplar 4 µg: 56/004/08-C. **Datum poslední revize textu:** 30.1.2008. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků zdravotního pojištění.

*Dříve, než přípravek předepíšete, seznamte se, prosím, s úplnou informací 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