

POSTGRADUÁLNÍ NEFROLOGIE

VÝBĚR ZE SVĚTOVÉ LITERATURY S KLINICKÝMI KOMENTÁŘI

Ročník VII Číslo 2

Duben 2009

Řídí redakční rada:

Předseda:

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

Členové:

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

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.
Klinika gerontologická a metabolická FN,
Hradec Králové

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

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

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


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

MUDr. Štefan Vítko, CSc.
Transplantcentrum IKEM, Praha

Informační bulletin
Postgraduální nefrologie

Vydává 6x ročně

 MEDICAL TRIBUNE CZ

 SV Süddeutscher Verlag

Redakce:

Mgr. D. Lipovská, PaedDr. L. Šámalová

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

Zástupce:

MUDr. Helena Pikartová

Názory publikované v tomto periodiku
se nemusejí nutně shodovat s názory
nakladatele nebo sponsora.

Copyright © 2009

MEDICAL TRIBUNE CZ, s. r. o.

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

Registrováno pod č. MK ČR E 14238

ISSN: 1214-178X

OBSAH

- *Perspektivy: Měla by se současná klasifikace chronického onemocnění ledvin změnit?*..... 18
- *Léčba statiny nesnižuje u hemodialyzovaných pacientů kardiovaskulární morbiditu a mortalitu – výsledky studie AURORA*..... 19
- *Citrátová a jiná antikoagulační u nemocných s jaterním postižením na CRRT* 21
- *Intermitentní dialýza, či kontinuální metody u nemocných s AKI na JIP?* 22
- *Kardio-renální interakce: význam venózní kongesce v patogenezi renální dysfunkce* 24
- *Kontinuální hemofiltrace v léčbě sepse*..... 25
- *Výběr antihypertenzní léčby u nemocných s metabolickým syndromem – je čas pro změnu v doporučení?*..... 26
- *Zvýšená koncentrace kyseliny močové v séru je u osob s chorobami ledvin riziková* 27
- *Je suplementace kalcidiolu při chronických onemocněních ledvin přínosná, nebo riziková?*..... 28
- *Nové biomarkery dysfunkce transplantované ledviny*..... 30
- *Konverze nemocných z léčby kalcineurinovými inhibitory na sirolimus*..... 30
- *Březan v The New England Journal of Medicine*..... 32



www.nefrol.cz

Vydávají:

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



www.transplant.cz

Perspektivy: Měla by se současná klasifikace chronického onemocnění ledvin změnit?

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Stručná rekapitulace KDOQI klasifikace chronického onemocnění ledvin a její slabiny

Skupina expertů americké National Kidney Foundation publikovala v roce 2002 doporučení pro hodnocení, klasifikaci a stratifikaci chronického onemocnění ledvin (K/DOQI, 2002), jehož součástí je dnes nefrologie široce akceptovaná a v mnoha epidemiologických studiích používaná klasifikace chronického onemocnění ledvin do pěti stadií.

Nově zavedený pojem chronické onemocnění ledvin byl definován buď jako: a) poškození ledvin trvající minimálně tři měsíce bez ohledu na výši glomerulární filtrace manifestující se patologickými abnormalitami, abnormalitami ledvin zjištěnými zobrazovacími metodami, nebo změnami ve složení krve či moči, nebo b) glomerulární filtrací nižší než 1 ml/s/1,73 m^2 trvající minimálně tři měsíce bez ohledu na přítomnost známek poškození ledvin.

Podle výše glomerulární filtrace bylo pak chronické onemocnění ledvin rozděleno do pěti stadií a na základě údajů z epidemiologické studie NHANES (Jones et al., 1998) byl odhadnut výskyt jednotlivých stadií v americké populaci (tab. 1). Nová klasifikace byla rychle akceptována rozsáhlou nefrologickou komunitou a aplikována v řadě studií zabývajících se mj. kardiovaskulárním rizikem a rizikem terminálního selhání ledvin.

Většina těchto studií ale obvykle vycházela z průřezových informací o zastoupení osob s různou úrovní glomerulární filtrace (kalkulované dle studie MDRD, Levey et al., 2006) v jednom rozhodném okamžiku, tedy jednak bez dalšího dokladu o přítomnosti renálního onemocnění (např. bez vyšetření moči), jednak bez dokladu, že daná úroveň glomerulární filtrace opravdu trvá minimálně tři měsíce.

Navíc byl opakovaně kritizován fakt, že rovnice MDRD byla definována pro populaci pacientů s chronickým onemocněním ledvin a nebyla nikdy validována pro zdravé lidi a pro jiné etnické skupiny, zejména pro populaci asijskou (Glasscock, 2008). Pro širší veřejnost nebylo vždy snadné akceptovat, že 10 % populace trpí chronickým onemocněním ledvin. Od začátku bylo také zřejmé, že nefrologové se o takto definovaný vysoký počet pacientů s chronickým selháním ledvin nemohou postarat, mj. i z kapacitních důvodů.

Často kritizovaným aspektem také zůstává skutečnost, že KDOQI klasifikace nezohledňuje přirozený pokles glomerulární filtrace s věkem a označuje jako nemoc (chronické onemocnění ledvin) prostý pokles glomerulární filtrace byt jen těsně pod 1 ml/s/1,73 m^2 , který nejenže (zejména u starších lidí) nemusí být nenormální, ale nemusí být ani spojen s často citovaným zvýšeným kardiovaskulárním rizikem (vzestup je konzistentně pozorován až při poklesu glomerulární filtrace pod $0,75 \text{ ml/s/1,73 m}^2$). Přibývá proto kritických hlasů, které se domnívají, že by stávající klasifikace měla být v řadě ohledů modifikována (Winearls a Glasscock, 2009).

Hlavní kritické připomínky ke KDOQI klasifikaci chronického onemocnění ledvin

Winearls a Glasscock shrnuli v jednom z posledních čísel Kidney International své hlavní připomínky ke KDOQI klasifikaci i k odha-

du glomerulární filtrace pomocí rovnice ze studie MDRD a navrhl vlastní modifikaci klasifikačního systému.

Klasifikační stadia 3–5 dle KDOQI jsou závislá pouze na numerické hodnotě kalkulované glomerulární filtrace – jde tedy spíše o stupně snížení glomerulární filtrace než o klinická stadia. Problematické je zejména stadium 3, které zahrnuje jak jedince s nepochybně již výrazně sníženou glomerulární filtrací (např. $0,32 \text{ ml/s/1,73 m}^2$), tak starší pacienty s poklesem kalkulované glomerulární filtrace jen těsně pod 1 ml/s/1,73 m^2 .

Jedním ze základních předpokladů KDOQI klasifikace je, že normální je kalkulovaná glomerulární filtrace $> 1,5 \text{ ml/s/1,73 m}^2$ a že kalkulovaná glomerulární filtrace $< 1 \text{ ml/s/1,73 m}^2$ je patologická. Definice normální glomerulární filtrace přitom byla odvozena z měření inulinové clearance jen u 72 hospitalizovaných mladých mužů (Davies a Shock, 1950). Kalkulovaná glomerulární filtrace $1–1,5 \text{ ml/s/1,73 m}^2$ je hodnocena jako mírně snížená, ačkoli v populačních studiích měla většina osob (s výjimkou mladých zdravých mužů) glomerulární filtraci právě v tomto rozmezí (Rule et al., 2004).

Klasifikace vůbec nepřihlíží k věkovým změnám glomerulární filtrace. Pokles glomerulární filtrace začíná již mezi 20. a 30. rokem věku a průměrný pokles je $4,6 \text{ ml/min/dekádu}$ u mužů a $7,1 \text{ ml/min/dekádu}$ u žen (Wetzels et al., 2007). Tento pokles je zřejmě přirozený, a nikoli patologický jev, způsobený zejména změnami v prokrvení ledvin; měl by být odlišen od patologických změn vyvolaných např. diabetem nebo hypertenzí.

Odhad glomerulární filtrace na podkladě studie MDRD, která nebyla nikdy validována pro osoby různého věku, tělesné konstituce a etnické příslušnosti a nebyla také validována pro osoby bez chronického onemocnění ledvin, je velmi nepřesný. Dalším problémem je závislost kalkulace na dosud ve většině laboratorních nestandardizovaném měření sérového kreatininu, která může způsobit až 30% chybu odhadu glomerulární filtrace. Obecně se akceptuje, že zejména u normálních nebo lehce snížených hodnot glomerulární filtrace rovnice MDRD glomerulární filtraci podhodnocuje, a může proto zapříčinit falešnou diagnózu chronického onemocnění ledvin. Např. u čínských pacientů vedla kalkulace glomerulární filtrace dle původní rovnice MDRD k nesprávné klasifikaci dvou třetin pacientů, kteří měli být zařazeni do stadia 2, a byli mylně zahrnuti do stadia 3. Nedávno byla publikována modifikovaná rovnice MDRD pro čínskou populaci (Ma et al., 2006).

Poslední výtká se týká závislosti klasifikace stadií 3–5 pouze na hodnotě kalkulované glomerulární filtrace bez hodnocení anamnézy, fyzikálního nálezu a dalších laboratorních vyšetření. Hranice mezi stadii by neměly být stanovovány arbitrárně, ale na základě toho, že pokles glomerulární filtrace pod určitou úroveň přináší pacientům zjevnou nevýhodu, například poruchu homeostázy vnitřního prostředí, poruchu erythropoézy či kostního metabolismu. K takovým poruchám ale dochází až při poklesu glomerulární filtrace přibližně pod $0,5 \text{ ml/s/1,73 m}^2$. To opět zpochybňuje klasifikaci stadia 3, a zejména označení stadia 3 jako chronického onemocnění ledvin.

Návrh modifikace klasifikace CKD – příklad, jak se vyrovnat se současnými problémy

Na základě zmíněných kritických připomínek navrhuji Winearls a Glasscock svoji vlastní modifikaci klasifikace chronického onemocnění ledvin (tab. 2), která navazuje na jiné předchozí návrhy (Poggio a Rule, 2007).

Číslo stadia může být dále doplněno písmenky P (riziko progresy) nebo T (pacient po transplantaci ledvin); hranice mezi stadiem 2 a 3 má být dána spíše klinicky (rozvoj komplikací) než úrovní glomerulární filtrace.

Ve stadiu 1–2 je navíc nutno dokumentovat morfologické poškození ledvin např. přítomností proteinurie, abnormální histologií či

Tab. 1 Stadia a prevalence chronického onemocnění ledvin (pro věk nad 20 let)

Stadium	Popis	GF (ml/s/1,73 m^2)	Prevalence (%)
1	Poškození ledvin s normální nebo zvýšenou GF	$> 1,5$	3,3
2	Poškození ledvin s mírně zvýšenou GF	$1,0–1,49$	3,0
3	Středně snížená GF	$0,5–0,99$	4,3
4	Těžce snížená GF	$0,25–0,49$	0,2
5	Selhání ledvin	$< 0,25$ nebo dialýza	0,1

GF – glomerulární filtrace

Tab. 2 Nově navržená klasifikace chronického onemocnění ledvin

Stadium	Popis	GF (ml/s/1,73 m ²)
1	Poškození ledvin s normální funkcí ledvin	Kalkulovaná GF > 5. percentil zdravých osob
2	Poškození ledvin se sníženou funkcí ledvin a rezervou, bez klinických známek funkční insuficience	Kalkulovaná GF < 5. percentil zdravých osob, ale > 0,5
3	Poškození ledvin s nedostatečnou funkcí ledvin (chronická renální insuficience, chronické selhání ledvin)	0,25–0,49
4	Těžké poškození ledvin s život ohrožující nedostatečností funkce ledvin	< 0,25
5	Pokročilá/úplná destrukce ledvin	Závislost na dialýze

abnormalitami ledvin zjištěnými zobrazovacími metodami. Ve stadiu 3 by měly být dokumentovány komplikace snížené funkce ledvin (poruchy vnitřního prostředí, erytropoézy, kostního metabolismu). Je zřejmé, že i když nově navrhovaná klasifikace zachovává pět stadií, splývají stadia 1 a 2 klasifikace KDOQI se stadiem 1 nově navrhované klasifikace; pacienti klasifikováni dle KDOQI jako stadium 3 budou klasifikováni jako stadium 1–2 nově navrhované klasifikace, pokud mají známky strukturálního poškození ledvin, ale nebudou vůbec klasifikováni jako chronické onemocnění ledvin, pokud u nich morfologické poškození ledvin dokumentováno nebude. Dále stadium 4 dle KDOQI odpovídá stadiu 3 nově navrhované klasifikace a stadium 5 dle KDOQI je rozděleno v nové klasifikaci na stadium 4 (pokud pacient dosud není léčen dialýzou) a stadium 5 (pokud je dialyzován). Stav pacientů s izolovanou mikroalbuminurií dle Winemarle a Glassocka není vůbec klasifikován jako chronické onemocnění ledvin.

Je změna KDOQI klasifikace chronického onemocnění ledvin opravdu nezbytná?

Ve stejném čísle *Kidney International* odpověděl jeden z hlavních autorů klasifikace KDOQI Garabed Eknoyan na výhrady a doporučení Winemarle a Glassocka (Eknoyan, 2009). Připomíná zásadní význam zavedení klasifikace KDOQI, její široké přijetí odbornou veřejností, to, jak stimulovala studie o prevalenci chronického onemocnění ledvin, jak zvýšila zájem široké lékařské veřejnosti o nemoci ledvin, jak změnila pohled nefrologů na jejich obor a také zdůrazňuje, že i autoři KDOQI klasifikace si byli od začátku vědomi jejích určitých nedostatků (např. chybějící standardizace měření sérového kreatininu – ale právě klasifikace stimulovala probíhající standardizaci této metody, problémů s kalkulací glomerulární filtrace pomocí rovnice MDRD – ale právě klasifikace KDOQI stimulovala úsilí o validaci této rovnice v různých populačních skupinách). Eknoyan rovněž široce diskutuje koncept „nemoci“ a zdůrazňuje zvýšené kardiovaskulární riziko pacientů s CKD 3 dle definice KDOQI. Odmítá také vyřazení mikroalbuminurických pacientů z CKD klasifikace; mikroalbuminurie je jistě známkou poruchy glomerulární permeability, a tedy i strukturálního poškození ledvin. Argumentu-

je také proti zavedení věkově specifických norem glomerulární filtrace. Pokles glomerulární filtrace u starších osob je spojen se zvýšenou morbiditou a komplikovaně stanovení normální glomerulární filtrace pomocí percentilů pro daný věk by bylo v praxi kontraproduktivní. Eknoyan uznává, že KDOQI klasifikaci bude nutno po zvážení všech kritických připomínek modifikovat, ale doporučuje, aby se tak dělo uvážlivě a pokud možno konsensuálně; optimálním fórem by podle něj mělo být KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes – Levey et al., 2005).

Závěr

Klasifikace chronického onemocnění ledvin dle KDOQI znamenala zásadní průlom pro studium epidemiologie a společenské závažnosti nemoci ledvin. Výše uvedená diskuse odráží potřebu zohlednit řadu oprávněných připomínek k této klasifikaci. Přesto, že většina připomínek má skutečně zásadní význam, není zřejmě rozumné opustit dosud užívanou klasifikaci, dokud nebude její konsensuální (nepříliš komplikovaná a kontinuitu udržující) modifikace doporučena k zavedení do klinické praxe významnými světovými organizacemi, jako jsou NKF, ASN, ISN a ERA-EDTA.

Už dnes bychom ale nepochybně měli v klinické praxi výrazně odlišovat mezi staršími pacienty s mírně sníženou renální funkcí bez patologického nálezu v moči a dalších projevů poškození ledvin, kteří nevyžadují péči nefrologa, a mezi pacienty s normální anebo jen lehce sníženou glomerulární filtrací a klinickými, laboratorními a histologickými známkami poškození ledvin, kteří by měli být nefrologicky dispensarizováni.

Literatura

- Davies DF, Shock NW. Age changes in glomerular filtration rate, effective renal plasma flow, and tubular excretory capacity in adult males. *J Clin Invest* 1950;29:496–507.
- Eknoyan G. Chronic kidney disease definition and classification: no need for a rush to judgment. *Kidney Int*, advance online publication, 4 March 2009.
- Glassock RJ, Winearls CG. The global burden of chronic kidney disease: how valid are the estimates? *Nephron Clin Pract* 2008;110:c39–c46.
- Jones CA, McQuillan GM, Kusek JW, et al. Serum creatinine levels in the US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 1998;32:992–999.
- K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39(Suppl 2):S1–S246.
- Levey AS, Eckardt KU, Tsakamoto Y, et al. Definition and classification of chronic kidney disease. A position statement from the Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005;67:2089–2100.
- Levey AS, Coresh J, Greene T, et al. Using standardized serum creatinine values in the Modification of Diet in Renal Disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006;145:247–254.
- Ma YC, Zuo L, Chen JH, et al. Modified glomerular filtration rate estimating equations for Chinese patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2937–2944.
- Poggio ED, Rule AD. Can we do better than a single estimated GFR threshold when screening for chronic kidney disease? *Kidney Int* 2007;72:534–536.
- Rule AD, Gussak HM, Pond GR, et al. Measured and estimated GFR in healthy potential kidney donors. *Am J Kidney Dis* 2004;43:112–119.
- Wetzels JFM, Kiemency LALM, Swinkels DW, et al. Age- and gender specific reference values of estimated GFR in Caucasians: the Nijmegen Biochemical Study. *Kidney Int* 2007;72:632–637.
- Winearls CG, Glassock RJ. Dissecting and refining the staging of chronic kidney disease. *Kidney Int*, advance online publication, 25 February 2009.

Léčba statiny nesnižuje u hemodialyzovaných pacientů kardiovaskulární morbiditu a mortalitu – výsledky studie AURORA

Fellström, BC, Jardine, AG, Schmieder, RE, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009;360:1395–1407.

Hemodialyzovaní pacienti s chronickým selháním ledvin mají dramaticky zvýšené kardiovaskulární riziko. Ve srovnání

s běžnou populací s normální nebo jen mírně sníženou renální funkcí se ale u nich na kardiovaskulární mortalitě a morbiditě podílí daleko více náhlá smrt a srdeční selhání než akutní infarkt myokardu (Baigent et al., 2000). Na rozdíl od běžné populace u nich také nelze prokázat pozitivní korelaci mezi sérovou koncentrací cholesterolu a mortalitou – naopak nejvyšší mortalitu mají pacienti s nejnižším cholesterolem (Liu et al., 2004). Přes vysoké kardiovaskulární riziko je proto přínos léčby statiny u hemodialyzovaných pacientů nejistý a jediná velká prospektivní randomizovaná kontrolovaná studie s léčbou statiny, která u hemodialyzovaných pacientů proběhla (studie 4D), neprokázala příznivý vliv atorvastatinu na kardiovaskulární mortalitu a morbiditu u dialyzovaných diabetiků

(Wanner et al., 2005), podskupiny dialyzované populace s nejvyšším kardiovaskulárním rizikem.

Studie AURORA (An Assessment of Survival and Cardiovascular Events) měla proto zjistit účinnost a bezpečnost léčby statiny u větší populace hemodialyzovaných pacientů (diabetiků i nediabetiků). Studie AURORA byla prospektivní, randomizovanou, placebem kontrolovanou multicentrickou studií, která probíhala v 280 centrech 25 zemí Evropy (včetně České republiky), Kanady a Austrálie. Byli do ní zařazeni pacienti ve věku 50–80 let s terminálním selháním ledvin léčení alespoň tři měsíce hemodialýzou nebo hemofiltrací. Hlavními vylučovacími kritérii byly předchozí léčba statiny v průběhu posledních šesti měsíců před zvažováním zařazením, vysoká pravděpodobnost transplantace ledvin v nejbližším roce a závažná hematologická, nádorová, gastrointestinální, infekční a metabolická onemocnění (s výjimkou diabetu) s vysokou pravděpodobností dožití kratšího než jeden rok a také jakékoli nádorové onemocnění v anamnéze, jaterní onemocnění, nekontrolovaná hypotyreóza a nevysvětlené zvýšení sérové kreatininy na více než trojnásobek horní hranice normy. Zařazení pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 k léčbě rosuvastatinem nebo placebem a sledování pravidelně ve tří- až šestiměsíčních intervalech.

Primárním sledovaným parametrem (endpointem) byl čas do vývoje kardiovaskulární příhody (nefatálního infarktu myokardu, nefatální cévní mozkové příhody a smrti z kardiovaskulárních příčin). Sekundárními sledovanými parametry byly mj. celková mortalita, přežití bez kardiovaskulárního onemocnění, nefatální cévní mozkové příhody, kardiovaskulární mortalita, stenózy nebo trombozy cévního přístupu, koronární a periferní revaskularizace. Statistikové předpokládali, že pokud má být při 87% statistické síle prokázána na 5% hladině významnosti 19,5% redukce kardiovaskulárních příhod u pacientů léčených rosuvastatinem, bude potřeba vyčkat vývoje 805 kardiovaskulárních příhod.

Pro studii bylo sledováno celkem 3 021 pacientů, 2 776 pacientů bylo randomizováno k rosuvastatinu (1 391 pacientů) nebo placebo (1 385 pacientů). Hodnoceno bylo (vzhledem ke třem chybám v randomizaci) 2 773 pacientů. Pacienti léčení rosuvastatinem a placebem se v žádném ze základních parametrů (věk, pohlaví, etnicita, délka dialyzační léčby, doprovodná terapie) nelišili. Průměrná doba sledování pacientů ve studii byla 3,2 roky (maximum 5,6 let). Během doby sledování zemřelo 1 296 pacientů, 804 pacientů prodělalo závažnou kardiovaskulární příhodu. Celkem 440 pacientů (207 v rosuvastatinové a 233 v placebové větvi) vysadilo léčbu pro nežádoucí účinky (včetně sledovaných parametrů) a dalších 370 pacientů bylo transplantováno. Průměrná doba expozice studijní medikaci byla 2,4 roku (medián 2,2 roku).

Vstupní sérová koncentrace celkového cholesterolu byla 4,6 mmol/l a LDL cholesterolu 2,6 mmol/l. Rosuvastatin snížil po třech měsících LDL cholesterol o 42,9 % (1,1 mmol/l), v placebové větvi poklesl ve stejné době LDL cholesterol o 1,9 %. Rosuvastatin snížil také celkový cholesterol o 26,6 %, triglyceridy o 16,2 % a mírně zvýšil HDL cholesterol o 2,9 %. Rosuvastatin navíc snížil o 11,5 % i hodnotu vysoce senzitivního C-reaktivního proteinu (CRP). Ke konci studie bylo možno pozorovat trend ke konvergenci sérových koncentrací lipidů mezi rosuvastatinovou a placebovou větví, zřejmě v důsledku vysazení aktivní léčby u části pacientů v rosuvastatinové větvi a vzhledem k zahájení otevřené léčby statiny u části pacientů v placebové větvi.

Přes výrazné rozdíly v sérových koncentracích lipidů a CRP nebylo možno prokázat statisticky významný rozdíl mezi rosuvastatinovou a placebovou větví ve výskytu primárního ani žádného

ze sekundárních sledovaných parametrů – např. kardiovaskulární mortalita byla 7,2 vs. 7,3 na 100 paciento-roků, celková mortalita 13,5 vs. 14 na 100 paciento-roků, nefatálních infarktů myokardu připadalo 2,1 vs. 2,5 na 100 paciento-roků a nefatálních cévních mozkových příhod 1,2 vs. 1,1 na 100 paciento-roků. Chybění účinku rosuvastatinu na primární i sekundární sledované parametry bylo možno demonstrovat i ve všech předem definovaných podskupinách pacientů (diabetici, nediabetici, pacienti s anamnézou kardiovaskulárních chorob, hypertenzí, vysokým LDL cholesterolem nebo vyšším hsCRP). Nebylo možno prokázat ani vztah mezi snížením cholesterolu a prognózou pacientů.

Výskyt nežádoucích účinků se nelišil mezi rosuvastatinovou a placebovou větví, včetně vzestupu alaninaminotransferázy (u pěti pacientů v rosuvastatinové a u šesti pacientů v placebové větvi) či kreatininy (vzestup nad trojnásobek horní hranice normy u sedmi pacientů v rosuvastatinové a u šesti pacientů v placebové větvi, rabdomyolýza u tří pacientů v rosuvastatinové a u dvou pacientů v placebové větvi).

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Studie AURORA tedy neprokázala vliv léčby vysoce účinným statinem rosuvastatinem na žádný z predefinovaných kardiovaskulárních parametrů, a to přes dokumentovaný výrazný (43%) pokles LDL cholesterolu u pacientů léčených rosuvastatinem. I když průměrný LDL cholesterol nebyl u hemodialyzovaných pacientů vysoký, účinek rosuvastatinu nebylo možno prokázat ani u pacientů s vyšší vstupní hodnotou LDL cholesterolu. Tento nález je ve shodě se závěry studie 4D, kde došlo u části z 1 225 dialyzovaných diabetiků randomizovaných k léčbě atorvastatinem k poklesu LDL cholesterolu o 42 %, aniž by byl významně ovlivněn primární složený kardiovaskulární parametr. Na druhé straně např. sekundární analýzy studie CARE a TNT (Tonelli et al., 2004; Shepherd et al., 2008) ukázaly, že statiny významně snižují kardiovaskulární mortalitu i morbiditu u pacientů s mírně až středně sníženou renální funkcí v závislosti na dávce statinu (Shepherd et al., 2008).

Je tedy pravděpodobné, že kardiovaskulární onemocnění je u pacientů léčených hemodialýzou odlišné od kardiovaskulárního onemocnění v běžné populaci. V této chvíli není jasné, zda se účinnost statinů na redukci kardiovaskulární mortality a morbidity ztrácí již u pacientů s pokročilou chronickou renální insuficiencí (CKD 4) nebo až po zahájení dialyzační léčby. Chybí také informace, zda mají statiny vliv na progresi chronické renální insuficience. Na tyto otázky by měla dát odpověď právě probíhající studie SHARP (Baigent et al., 2003), jejíž výsledky by měly být k dispozici koncem příštího roku.

Jaké jsou možné příčiny chybějícího účinku rosuvastatinu na kardiovaskulární morbiditu/mortalitu (Strippoli, 2009)? Ze studie AURORA byli vyloučeni pacienti, kteří již byli léčení statiny (odhadem mohlo být tímto způsobem ze studie vyřazeno až 35–40 % dialyzovaných pacientů). Je přitom možné, že právě tito pacienti, pravděpodobně s vyšším kardiovaskulárním rizikem (velmi pravděpodobně s vyšším zastoupením nemocných s již prodělanou kardiovaskulární příhodou), mohli z užívání rosuvastatinu profitovat. Navíc mohla být léčba statiny u těchto nemocných účinnější, protože byla zahájena dříve, někdy již před začátkem léčby dialyzační. Možný účinek léčby rosuvastatinem byl jistě také oslaben přerušením aktivní terapie u části pacientů v rosuvastatinové větvi, zahájením otevřené léčby statiny u části pacientů v placebové větvi a také faktem, že poměrně velký počet

pacientů (podobně jako ve studii 4D) ukončil užívání studijní medikace pro proběhlé nežádoucí účinky (většinou komplikace nesusouvisející s léčbou) a kvůli renální transplantaci. Tato skutečnost současně ilustruje, jak obtížné je neodchýlit se od protokolu studie u tak rizikové populace, jakou nepochybně jsou hemodialyzovaní pacienti. Ze studie byli také vyloučeni mladí pacienti, jejichž kardiovaskulární riziko je vzhledem ke stejné starým osobám s normální renální funkcí ještě vyšší.

Podobně jako ve studii JUPITER (Ridker et al., 2008) snížil rosuvastatin i ve studii AURORA vysoce senzitivní CRP. Zatímco ve studii JUPITER byl tento účinek (pokles hsCRP o 37 %) provázen u převážně normocholesterolemické populace s normální renální funkcí výrazným poklesem výskytu kardiovaskulárních příhod (o 44 %), ve studii AURORA nebyl méně výrazný pokles hsCRP (o 11 %) spojen s poklesem kardiovaskulární mortality/morbidit a významný účinek rosuvastatinu na kardiovaskulární příhody nebylo možno zaznamenat ani u pacientů se vstupními vysokými hodnotami hsCRP (více než 5 mg/l). Podobně jako u hemodialyzovaných pacientů nevedlo podávání rosuvastatinu k poklesu kardiovaskulární morbidit/mortality ani u pacientů se srdečním selháním ve studii CORONA (Kjekshus et al., 2007) přes pokles sérového cholesterolu a hsCRP. U pacientů s příliš pokročilými a ireverzibilními změnami je zřejmě již léčba statiny neúčinná.

Musíme zdůraznit, že léčba rosuvastatinem byla i u hemodialyzovaných pacientů velmi bezpečná a výskyt nežádoucích účinků, včetně velmi vzácné rabdomyolýzy, byl stejný jako u pacientů užívajících placebo. Na rozdíl od studie JUPITER (Ridker et al., 2008) a jiných statinových studií nebylo ve studii AURORA zaznamenáno zvýšené riziko vzniku nového diabetu a podobně jako ve studii 4D a v interim analýze (střednědobé hodnocení v polovině období) studie SHARP nebyl ani ve studii AURORA zaznamenán u pacientů léčených statiny zvýšený výskyt nádorů. Ačkoli celkový počet cévních mozkových příhod nebyl ve studii AURORA u pacientů léčených rosuvastatinem na rozdíl od studie 4D zvýšený, byl i ve studii AURORA zaznamenán marginálně vyšší výskyt hemoragických cévních příhod u diabetiků (12 vs. 2, $p < 0,07$).

Jakým způsobem ovlivní výsledky studie AURORA naši klinickou praxi? Je zřejmé, že na základě výsledků studií 4D i AURORA není indikováno zahájení léčby statiny u všech hemodialyzovaných pacientů. Na druhé straně obě tyto studie ukázaly, že léčba statiny je i u dialyzovaných pacientů velmi bezpečná a není důvod, aby byly statiny hemodialyzovaným pacientům paušálně vysazovány. Je pravděpodobné, že s jasněji formulovanými doporučeními si budeme muset počkat na výsledky studie SHARP a na následné analýzy a metaanalýzy všech velkých statinových studií (4D, AURORA, SHARP) u pacientů s CKD.

Literatura

- Baigent C, Burbury K, Wheeler D. Premature cardiovascular disease in chronic renal failure. *Lancet* 2000;356:147–152.
- Baigent C, Landray M. Study of Heart and Renal Protection (SHARP). *Kidney Int* 2003;84:S207–S210.
- Holdaas H, Fellström B, Jardine AG, et al. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2024–2031.
- Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007;357:2248–2261.
- Liu Y, Coresh J, Eustace JA, et al. Association between cholesterol level and mortality in dialysis patients. *J Am Soc Assoc* 2004;291:451–459.
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359: 2195–2207.
- Shepherd J, Kastelein JJ, Bittner V, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with coronary heart disease and chronic kidney disease: the TNT (Treating to New Targets) study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:1448–1454.
- Strippoli GFM, Craig JC. Sunset for statins after AURORA? *N Engl J Med* 2009;360:1455–1457.

Tonelli M, Isles C, Curhan GC, et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in people with chronic kidney disease. *Circulation* 2004;110:1557–1563.

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

Citrátová a jiná antikoagulace u nemocných s jaterním postižením na CRRT

Bouchard J, Madore F. Role of citrate and other methods of anticoagulation in patients with severe liver failure requiring continuous renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant Plus* 2009;2:11–19.

V průběhu aplikace kontinuálních metod náhrady funkce ledvin (CRRT) je potřebná antikoagulační léčba k tomu, aby zajistila filtrační funkci, zamezila srážení krve ve filtru a působila preventivně na ztráty krve v důsledku srážení v mimotělním oběhu. Některé skupiny pacientů s rizikem vzniku akutního poškození ledvin (AKI) jsou zvýšeně ohroženy komplikacemi antikoagulační léčby. Cílem přehledu bylo podat charakteristiku zvláštností pacientů s poškozením jater se zaměřením na poruchy koagulace a také rozbor údajů o bezpečnosti a účinnosti metod antikoagulační léčby u těchto pacientů podstupujících CRRT.

U pacientů s jaterním selháním bývá přítomna zvýšená náchylnost ke krvácivým komplikacím, současně však vznikají i trombotické příhody. U chronického onemocnění jater se tendence ke krvácení obvykle přičítá snížené tvorbě a funkčnímu poruše trombocytů, snížené tvorbě koagulačních faktorů a nedostatku vitamínu K. U pacientů s akutním selháním jater bývá přítomen částečně reverzibilní deficit vitamínu K a snížená agregace destiček. Jako další přídatný mechanismus se může uplatnit diseminovaná intravaskulární koagulace (DIC). Antikoagulační metody používané u CRRT jsou následující:

CRRT bez antikoagulancií. Metoda bývá aplikována u pacientů s vysokým rizikem krvácení a následujícími kritérii: počet trombocytů $< 60 \times 10^9/l$, aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT) > 60 s, INR > 2 , DIC a spontánní krvácení (Bellomo, 1993). Údaje o metodě u pacientů s jaterním selháním jsou nedostatečné.

Proplachy fyziologickým roztokem a prediluce. Metoda proplachů fyziologickým roztokem v periodách 30–60 min s cílem prevence trombotických příhod je jednoduchá, její účinnost u pacientů s jaterním selháním však nebyla prokázána. Podstatou prediluce je snaha snížit viskozitu krve a tím tendenci ke srážení podáním náhradního roztoku před filtrem. Zatímco výsledky klinických studií zabývajících se CRRT u pacientů bez jaterního selhání svědčí ve prospěch této metody, zkušenosti u nemocných s jaterním selháním chybí.

Citrát. Regionální citrátová antikoagulace (RCA) je považována za vhodnou metodu antikoagulace u pacientů s rizikem krvácení, a to i v případě jaterního selhání (Bagshaw, 2005; Kramer, 2003). Z několika různých protokolů se nejčastěji používá 4% trisodium citrát podávaný před filtrem, méně často do dialyzátu. Citrát uplatňuje svůj antikoagulační účinek chelací ionizovaného vápníku (cílové hodnoty obvykle $< 0,4$ mmol/l), důležitého faktoru v každém ději krevní srážlivosti. Při použití citrátu vzniká riziko hypokalcémie a hypomagnesiémie. S cílem kompenzovat ztráty kalcia filtrem bývá kalcium dodáváno infuzemi do oběhu. Jelikož podáním citrátu dochází rovněž ke zvýšení koncentrací sodíku a cestou metabolisme citrátu rovněž k vzestupu bikarbonátu, je potřeba to zohlednit při volbě náhradního roztoku. Ve většině klinických studií zahrnujících pacienty na CRRT bez jaterního selhání byl pozorován příznivý účinek citrátu na krvácivé projevy, resp. životnost filtru ve srovnání s jinými antikoagulanciemi (zvl.

nefrakcionovaným heparinem). A jaké jsou možné nežádoucí účinky citrátu při jaterním selhání? Snížená funkce jater neumožňuje dostatečně rychlou metabolizaci kalcio-citrátových komplexů s následnou hypokalcémií a metabolickou acidózou. Pro akumulaci citrátu svědčí zvýšený poměr celkového kalcia k ionizovanému ($>2,5$). Nezbytná je pečlivá monitorace hladin vápníku a hořčíku v průběhu a po ukončení CRRT. Podávání citrátu u selhání jater může být bezpečné, jsou-li provedena příslušná opatření. Mezi ty patří především vyhodnocení rizikových faktorů (závažnost poškození ledvin, hypoxémie a množství látek obsahujících citráty), monitorace řady laboratorních ukazatelů (pH, bikarbonátů, anion gapu, hodnoty celkového a ionizovaného kalcia a jejich poměru) a preventivní a léčebná opatření zaměřená na: a) pokles dodávaného citrátu (snížení rychlosti krevního průtoku, zvýšení cílové hodnoty kalcia za filtrem, vyloučení látek obsahujících kalcium), b) odstranění citrátu (zvýšení dialyzační dávky a léčba hypoxémie), c) léčbu hypokalcémie (zvýšený přívod vápníku) a metabolické acidózy (přívod bikarbonátu infuzně či náhradním roztokem).

Nefrakcionovaný heparin. Představuje nejrozšířenější metodu antikoagulace v rámci CRRT obecně. Heparinizaci lze monitorovat pomocí aPTT, přičemž při dodržení cílového aPTT v hodnotách 1–1,4násobku normy je riziko krvácení nízké. Zvláště u pacientů s jaterním selháním je třeba počítat s tím, že i v rámci normálních hodnot aPTT se může projevit částečný antikoagulační účinek. Kontinuální aplikace heparinu před filtrem a protaminu za filtrem navíc umožňuje regionální antikoagulaci. Názory na užití této alternativy se různí, zkušenosti s touto metodou u pacientů se selháním jater jsou velmi omezené.

Nízkomolekulární heparin. Mezi hlavní nevýhody patří prodloužený poločas a neúplné zrušení účinku protaminem. Proto se pro léčbu pacientů s jaterním selháním nedoporučuje.

Prostacyklin. U pacientů s jaterním selháním způsobuje prostacyklin vzestup nitrolebního tlaku a pokles mozkového prokrvení.

Antikoagulancia při heparinem indukované trombocytopenii (HIT). Nejužívanějšími látkami jsou argatroban, hirudin a danaparoid. Užití argatrobenu se zdá být relativně bezpečné i u pacientů s poškozením jater (Levine, 2006).

Závěrem tedy autoři u pacientů s jaterním selháním doporučují: a) použít prediluci u CRRT, b) jako první krok zahájit CRRT bez antikoagulancií a c) užít RCA při opakovaných trombózách filtru (avšak pouze v centrech, která mají zkušenost s podáním citrátu). Monitorace acidobazické rovnováhy a celkového a ionizovaného kalcia jsou nezbytné k záchytu akumulace citrátu.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

U pacientů s jaterním selháním se poměrně často vyskytuje AKI a současně komplexní porucha koagulace vyznačující se kombinací krvácivé a trombotické diatézy. Krvácivé projevy jsou přítomny asi u jedné třetiny pacientů s jaterní cirhózou, přičemž zvýšené riziko krvácení představují následující faktory: vyšší věk, celkový špatný stav, recentní epizoda krvácení, porucha jaterních funkcí, sepse, koagulopatie a snížené počty trombocytů. U pacientů podstupujících CRRT navíc riziko krvácení zvyšuje dávka heparinu a poškození trombocytů navozené dialýzou. Predikce krvácivých (i trombotických) příhod u pacientů s jaterním selháním je proto velmi obtížná a zajištění antikoagulace představuje poměrně náročný úkol. Doposud nebyla stanovena optimální strategie pro prevenci srážení ve filtru, která by byla spojena s minimálním výskytem nežádoucích účinků. Situaci komplikuje skutečnost, že údajů o bezpečnosti a účinnosti antikoagulační léčby u pacientů

s jaterní poruchou je omezené množství. Lze přitom předpokládat, že počet nemocných s jaterním selháním, u kterých se rozvine AKI s nutností CRRT, bude spíše narůstat, a tím také bude nabývat na významu schopnost volit optimální antikoagulační metodu.

V komentovaném přehledu byly rozvedeny různé možné varianty antikoagulační léčby u pacientů s jaterním selháním a navržen postup vedení antikoagulační léčby. Tento výběr má povahu odstupňovaných opatření, která vycházejí z toho nejjednoduššího a nejbezpečnějšího (CRRT bez antikoagulancií) a teprve v případě jeho nedostatečného účinku se přistupuje k účinnější metodě, samozřejmě spojené s poněkud vyšším rizikem krvácení či jiných komplikací (RCA). V článku je věnována pozornost tomu, jakými mechanismy může být metabolismus citrátu ovlivněn poruchou funkce jater. Snížená funkce jater zvyšuje riziko akumulace citrátu a vývoje průvodních nežádoucích komplikací. Bezpečnost léčby i v této složité klinické situaci lze výrazně zvýšit prostřednictvím monitorace vhodných parametrů (acidobáze, ionizovaného a celkového kalcia) a volbou některých preventivních a léčebných opatření. Rozsah přijatých opatření je do značné míry závislý na stupni jaterní poruchy. Tato porucha jaterních funkcí, resp. jaterní selhání představuje významné zvýšení rizika krvácivých a dalších komplikací v rámci CRRT, jejíž míru a přesný mechanismus lze však často jen obtížně odhadnout. Autoři proto oprávněně zdůrazňují, že CRRT s použitím citrátové antikoagulace by mělo být u pacientů s jaterním selháním prováděno pouze v těch centrech, která již získala určitou předchozí zkušenost s vedením RCA. Některé metody antikoagulační léčby nelze pro nemocné s jaterním selháním léčené CRRT na podkladě současných poznatků a zkušeností bezpečně doporučit – to se týká především užití nízkomolekulárního heparinu a do určité míry prostacyklinu. Značně rozšířená antikoagulační léčba prostřednictvím nefrakcionovaného heparinu má u této skupiny místo patrně především v případech mírného a středně vysokého rizika krvácení, v případech vysokého rizika je vhodné upřednostnit RCA. Pro skupinu pacientů s HIT lze stanovit optimální terapii velmi obtížně, přičemž největší zkušenosti jsou s užitím argatrobenu. Závěrem lze uvést, že díky specifickým rysům koagulační poruchy u pacientů s jaterním selháním si volba a vedení optimální antikoagulační léčby v průběhu CRRT zasluhuje mimořádnou pozornost.

Literatura

Bagshaw SM, Laupland KB, Boiteau PJ, Godinez-Luna T. Is regional citrate superior to systemic heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy? A prospective observational study in an adult regional critical care system. *J Crit Care* 2005;20:155–161.

Bellomo R, Teede H, Boyce N. Anticoagulant regimens in acute continuous hemodiafiltration: a comparative study. *Intensive Care Med* 1993;19(6):329–332.

Kramer L, Bauer E, Joukhadar C, et al. Citrate pharmacokinetics and metabolism in cirrhotic and noncirrhotic critically ill patients. *Crit Care Med* 2003;31(10):2450–2455.

Levine RL, Hursting MJ, McCollum D. Argatroban therapy in heparin-induced thrombocytopenia with hepatic dysfunction. *Chest* 2006 May 129(5):1167–1175.

Intermitentní dialýza, či kontinuální metody u nemocných s AKI na JIP?

Lins RL, Elseviers MM, Van der Niepen P, Hoste E, Malbrain ML, Damas P, Devriendt J, for the SHARF investigators. Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute kidney injury patients admitted to the intensive care unit: results of randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transpl* 2009;24:512–518.

Akutní ledvinové poškození (acute kidney injury, AKI) je jednou z nejdůležitějších částí multiorgánového selhávání u nemocných, kteří jsou přijímáni na jednotky intenzivní péče

(JIP). Pobyt na JIP bývá u těchto nemocných spojen s vysokým rizikem mortality, a to i přesto, že jsou léčeni některou z metod náhrady funkce ledvin (RRT). Vliv různých metod RRT na celkové a renální přežívání je stále velmi kontroverzním tématem. Řada dosud publikovaných studií udává rozdílné výsledky nehledě na to, že v naprosté většině případů nejde o randomizované či prospektivní studie. Některé systematické přehledy srovnávající dostupné studie v této oblasti dospěly k závěru, že výběr dialyzační metody nemá vliv ani na frekvenci úmrtí, ani na návrat renální funkce (Kellum, 2002; Pannu, 2008).

V této prospektivní studii SHARF 4 bylo cílem posoudit vliv volby dialyzační metody (IRRT – intermitentní denní dialýza a CRRT – kontinuální metoda náhrady funkce ledvin) na celkovou mortalitu nemocných a na návrat renální funkce v době propuštění z nemocnice. Tato skupina belgických nefrologů a intenzivistů navázala na předchozí studie SHARF 1–2 (Stuivenberg Hospital Acute Renal Failure), v jejichž průběhu si vypracovala skórovací systém (SHARF) posuzující riziko hospitalizační mortality v krátkém čase po přijetí. Tento skórovací systém byl na základě dalších poznatků modifikován v multicentrické studii SHARF 3.

K účasti do studie SHARF 4 byly vybrány jen JIP velkých nemocnic, které měly více než 600 lůžek, multioborové JIP (ARO) s nejméně 12 lůžky a minimálně 30 nemocnými s AKI léčenými RRT (včetně kontinuálních technik) během posledního roku. Pacienti starší 18 let splňovali kritéria pro zařazení do studie, pokud měli vstupní sérový kreatinin > 176 $\mu\text{mol/l}$. Vyřazení naopak byli ti, u nichž byla známa anamnéza CKD s koncentrací kreatininu > 132 $\mu\text{mol/l}$ či s nálezem menších ledvin na sonografickém vyšetření. Pacienti byli podle skóre SHARF zařazeni do tří skupin – SHARF < 30 (skupina 1), 30–60 (skupina 2) a > 60 (skupina 3). V případě, že bylo nutné zahájit RRT, pak byla nemocným v jednotlivých skupinách náhodně přidělena metoda RRT – denní 4–6hodinová hemodialýza či CVVH (kontinuální venovenózní hemofiltrace). Kromě kritérií SHARF byl v době přijetí na JIP hodnocen celkový stav nemocného také podle skóre APACHE II a SOFA. Cílem studie bylo posoudit hospitalizační mortalitu, délku pobytu na JIP a v nemocnici celkem a kalkulovanou glomerulární filtraci (eGF pomocí Cockcrofta a Gaulta) v době propuštění z nemocnice.

Celkem bylo do studie zařazeno 316 nemocných s AKI z belgických center, kteří byli randomizováni k terapii IRRT v počtu 144 pacientů a CRRT v počtu 172 nemocných. Celkem bylo sledováno 650 nemocných, ale téměř polovina jich byla vyřazena pro technické problémy s randomizací či pro kontraindikaci některého ze způsobů léčby (koagulační abnormality, hemodynamická nestabilita). Průměrný věk byl 66 let (18–96), 59 % bylo mužů. Ze statistického úhlu pohledu by bylo považováno za signifikantní, pokud by se celkové přežívání ve skupinách v závislosti na metodě RRT lišilo o více než 10 %. Většina nemocných měla vstupní skóre SHARF více než 60 (204 nemocných). Průměrná sérová koncentrace kreatininu byla ve skupině IRRT 316 $\mu\text{mol/l}$ a ve skupině CRRT 299 $\mu\text{mol/l}$. Medián počtu intermitentních hemodialýz byl 4 s průměrnou délkou hemodialýzy 4 h; medián trvání CRRT byl 4 dny. Substituce byla postdiluční a v průměru se pohybovala kolem 1,8 l/h.

Celková mortalita v celém souboru byla 60,1 %. Skupina s SHARF 1 měla celkovou mortalitu 19 %, skupina SHARF 2 59 % a skupina SHARF 3 pak 69 %. Bez ohledu na stadium SHARF nebyl rozdíl v přežívání mezi skupinami v závislosti na volbě metody RRT (celková mortalita u IRRT byla 62,5 % vs. 58,1 % u CRRT). Rovněž na celkovou délku pobytu na JIP a v nemocnici neměla metoda RRT vliv. U nemocných, kteří přežili a byli propuštěni,

zůstala velmi nízká eGF (< 0,25 ml/s) u 25 % léčených IRRT a u 17 % léčených CVVH (nesignifikanční rozdíl).

Závěrem tedy autoři konstatovali, že mezi jednotlivými skupinami s různými stupni SHARF nebyl signifikantní rozdíl v celkové mortalitě vztažený k prováděné metodě RRT, stejně tak jako nebyl rozdíl v celkové délce hospitalizace či délce pobytu na JIP.

■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Tento komentovaný článek jako jeden z mála srovnává metody RRT u nemocných na JIP na podkladě randomizované a prospektivní studie. Zkušenost všech zúčastněných center s oběma metodami RRT a jejich motivace pro dokončení studie byly hlavním důvodem, proč se podařilo již během šesti měsíců do studie zařadit dostatečný počet nemocných. Nutno ale říci, že celkově bylo sledováno dvakrát tolik pacientů, ale hlavně z technických (nemedicinských) důvodů nakonec nebyli zařazeni.

Od 90. let minulého století se objevovala řada článků, které popisovaly výhody některé z metod RRT u nemocných na JIP. Některé ukazovaly na lepší přežívání nemocných na CRRT, jiné naopak. Jedním z nejčastějších důvodů, proč se zdálo, že CRRT jsou spojeny s vyšší mortalitou, byla skutečnost, že k této metodě byli indikováni nemocní v celkově horším stavu, kardiovaskulárně nestabilní, kteří by měli problémy s provedením intermitentní hemodialýzy. V několika málo randomizovaných studiích se později ukázalo, že volba metody na celkové přežívání nemá vliv. Co ale volba metody částečně ovlivnit mohla, byla rychlost reparace renální funkce a výsledná renální funkce v době propuštění nemocných z nemocnice. Zde mělo provedení CRRT lepší výsledky. Problémem celé řady těchto studií ale byla krátká doba sledování nemocných po propuštění z nemocnice. Pro lepší zhodnocení těchto výsledků by bylo nutné delší, 3–5leté sledování. Komentovaná studie neprokázala rozdíly v mortalitě mezi metodami použité RRT; neměla vliv ani na rychlost reparace renální funkce, i když zde byl nesignifikanční trend, že nemocní podstupující CRRT měli větší pravděpodobnost lepší renální funkce na konci sledovaného období (25,5 % CKD 5. stupně ve skupině léčené IHD vs. 16,9 % u nemocných na CRRT).

Autoři komentovaného článku ve své práci použili k posouzení stavu nemocných kromě běžně užívaných a akceptovaných skórovacích systémů, jako jsou APACHE II či SOFA, také systém nový, SHARF – Stuivenberg Hospital Acute Renal Failure (Lins, 2000). Tento systém je založen na hodnocení stavu a laboratorních nálezů nemocných ve dvou fázích: v době stanovení diagnózy AKI a dále po 48 h (SHARF₀ a SHARF₄₈). V původním skórovacím systému se posuzovaly pouze čtyři parametry – věk, sérový albumin, protrombinový čas a srdeční selhávání. V roce 2004 byl tento systém modifikován na základě sledování nemocných a vyhodnocení mnohorozměrové analýzy provedené v randomizované studii u 293 nemocných z osmi JIP v různých belgických nemocnicích. Ke čtyřem původním parametrům byly přidány ještě tři další – sérový bilirubin, sepsa a hypotenze (SHARF II₀ a SHARF II₄₈) (Lins, 2004). Všechny tyto hodnoty se pak dosadí do rovnice, kde jsou jednotlivé parametry násobeny určitým koeficientem podle toho, jak významnou roli tento parametr hraje v celkovém přežívání. Pro příklad uvádím rovnici pro výpočet SHARF II₀:

$$\text{SHARF II}_0 = 3,0 \times \text{věk (dekády)} + 2,6 \times \text{sérový albumin v T0} + 1,3 \times \text{protrombinový čas v T0} + 16,8 \times \text{respirační podpora v T0} + 3,9 \times \text{srdceční selhání v T0} + 2,8 \times \text{sérový bilirubin v T0} + 27 \times \text{sepsa v T0} + 21 \times \text{hypotenze v T0} - 17.$$

Průměrná hodnota skóre SHARF II u nemocných, kteří přežili ARE, byla 36 v T0 a 32 v T48, u nemocných, kteří zemřeli, to pak bylo 63 (T0) a 67 (T48). Z toho také vyplynulo rozdělení rizikovitosti. Nemocní, kteří mají skóre SHARF II v T0 < 30, mají podstatně lepší prognózu než ti, kteří mají toto skóre > 60.

Literatura

Kellum JA, Angus DC, Johnson JP, et al. Continuous versus intermittent renal replacement therapy: a meta-analysis. *Intensive Care Med* 2002;28:29–37.

Lins RL, Elseviers MM, Daelemans R, et al. Prognostic value of a new scoring system for hospital mortality in acute renal failure. *Clin Nephrol* 2000; 53:10–17.

Lins RL, Elseviers MM, Daelemans R, et al. Re-evaluation and modification of the Stuijvenberg Hospital Acute Renal Failure (SHARF) scoring system for the prognosis of acute renal failure: an independent multicentre, prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:2282–2288.

Pannu N, Klarenbach S, Wiebe N, et al. Renal replacement therapy in patients with acute renal failure: a systematic review. *JAMA* 2008;299:793–805.

Kardio-renální interakce: význam venózní kongesce v patogenezi renální dysfunkce

Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Sokos G, Taylor DO, Starling RC, Young JB, Tang WH. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:589–596.

Přibližně 50 % nemocných s chronickým srdečním selháním trpí současně renální nedostatečností určitého stupně. Zhoršení funkce ledvin je u této skupiny nemocných silným a nezávislým prediktorem mortality (Forman et al., 2004). Přesná patofyziologie kardio-renálních a reno-kardiálních interakcí však zůstává nedostatečně objasněna. V komentované studii autoři testovali hypotézu, zda je zhoršení renálních funkcí u pokročilého dekompenzovaného srdečního selhání závislé na venózním městnání více než na snížení srdečního výdeje a zda může snížení centrálního žilního tlaku zabránit rozvoji renální dysfunkce.

Studie hodnotila 145 pacientů přijatých z důvodů pokročilé dekompenzace srdečního selhání, jejichž terapie byla vedena dle plicnicového arteriálního katétru. Zahrnuti byli nemocní, kteří měli a) ejekční frakci levé komory srdeční < 30 %, b) srdeční index $\leq 2,4$ l/min/m², c) tlak v zaklínění (PAOP) > 18 mm Hg a/nebo centrální žilní tlak (CVP) > 8 mm Hg. Sérové koncentrace kreatininu a urey byly měřeny denně od přijetí na jednotku intenzivní péče. Zhoršení renálních funkcí bylo definováno jako zvýšení sérového kreatininu ≥ 27 μ mol/l během hospitalizace. Glomerulární filtrace byla stanovena dle MDRD. V době přijetí mělo závažnou renální nedostatečnost (definovanou jako GFR < 30 ml/min/1,73 m²) 19 % nemocných, středně závažnou (GFR 30–59 ml/min/1,73 m²) 45 % pacientů a 36 % mělo normální nebo lehce sníženou funkci ledvin (GFR ≥ 60 ml/min/1,73 m²). K předdefinovanému zhoršení renálních funkcí došlo u 40 % pacientů, predominantně v prvních pěti dnech hospitalizace. Tato skupina měla vyšší CVP v době přijetí (18 ± 7 mm Hg vs. 12 ± 6 mm Hg) i po intenzivní farmakoterapii (11 ± 8 mm Hg vs. 8 ± 5 mm Hg), ale nelišila se rozsahem ani skladbou medikace v době přijetí či v průběhu léčby od skupiny nemocných bez progresse renální dysfunkce. Riziko zhoršení funkce ledvin narůstalo proporcionálně s výší CVP v době přijetí. Na rozdíl od vstupního CVP neposkytl srdeční index v době přijetí žádnou prediktivní informaci ve vztahu k funkci ledvin. Paradoxně byl vyšší CI naměřen u pacientů (v době přijetí i po léčbě), u nichž došlo ke zhoršení funkce ledvin. K progresi renální dysfunkce došlo významně méně často u nemocných, u nichž byl dosažen CVP < 8 mm Hg. Naopak, přetrvávající vysoké CVP (> 8 mm Hg) v době odstranění plicnicového arteriálního

katétru bylo spojeno s významně vyšší incidencí zhoršené funkce ledvin (51 % vs. 18 %). Schopnost CVP stratifikovat renální riziko bylo zřetelné napříč spektrem srdeční frekvence, PAOP, CI, systolického krevního tlaku, kreatininu a hemoglobinu. Autoři uzavírají studii s tím, že venózní městnání je nejdůležitějším hemodynamickým faktorem, který determinuje zhoršení funkce ledvin u dekompenzovaného srdečního selhání.

■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.

Zhoršení funkce ledvin u pacientů s dekompenzovaným srdečním selháním je tradičně připisováno renální hypoperfuzi (tj. pre-renální azotémii) jako následku nízkého srdečního výdeje nebo objemové deplece navozené nadměrným používáním diuretik. Pozorování autorů komentované studie představuje významné zpochybnění výše uvedeného patofyziologického konceptu a současně otevírá nové otázky pro klinickou praxi, resp. pro definování léčebných cílů u pacientů s pokročilým srdečním selháním. Nejen výše CVP v době přijetí, ale i jeho nedostatečné snížení v průběhu léčby se ukazuje jako klíčový faktor pro progresi často již chronické renální insuficience. Nízký srdeční výdej v době přijetí či jeho zlepšení v průběhu léčby naopak překvapivě ovlivňuje funkci ledvin u této populace nemocných méně významně, než se předpokládalo. Jinými slovy, udržení či zlepšení srdečního výdeje bez současného ovlivnění systémové žilní kongesce se z pohledu funkce ledvin jeví jako nedostatečné. Téměř lineární vztah mezi výší CVP a incidencí zhoršené funkce ledvin by pochopitelně mohl být interpretován jako pouhý důsledek závažnějšího srdečního selhání. Nicméně běžné kardiovaskulární ukazatele závažnosti srdečního onemocnění (krevní tlak, sérová koncentrace natria, BNP, PAOP, tlak v plicnici, dávka diuretika) se mezi pacienty s progresí a bez progresse renální insuficience nelišily. Studie není prosta metodologických omezení: chybí přímé měření glomerulární filtrace a renální hemodynamiky, méně pacientů s rozvojem renální dysfunkce užívalo před přijetím spironolacton. Na druhou stranu mají uveřejněné závěry významnou oporu v dalších velmi recentních studiích. Retrospektivní analýza 2 557 pacientů se širokým spektrem kardiovaskulárních onemocnění zcela ve shodě s komentovanou studií prokázala nejen silnou asociaci mezi zvýšeným CVP a rizikem rozvoje renální dysfunkce (Damman et al., 2009), ale rovněž nezávislý vztah zvýšeného CVP k celkové mortalitě (zejména u CVP > 6 mm Hg). Význam renální kongesce v patogenezi akutního poškození ledvin pravděpodobně přesahuje rámec srdečního selhání. V experimentální studii jsme přímým měřením renální hemodynamiky prokázali dosud nepopsané významné zvýšení renálního venózního tlaku na modelu klinicky relevantního, resuscitovaného septického šoku (Chvojka et al., 2008).

Klinické důsledky uvedených studií jsou několikéřé: 1) rozvoj „kongestivního selhání ledvin“ v důsledku zvýšeného renálního žilního tlaku (zvýšení renálního afterloadu) může být dosud podhodnoceným mechanismem, který vede ke zhoršení funkce ledvin; 2) poznatky uvedených studií mohou přispět k objasnění mechanismů, které jsou zodpovědné za úspěch studie UNLOAD (Ultrafiltration vs IV Diuretics for Patients Hospitalized for Acute Decompensated Congestive Heart Failure; Costanzo et al., 2007), demonstrující pozitivní vliv periferní ultrafiltrace na snížení rehospitalizace pacientů se srdečním selháním, 3) lze předpokládat koncepční posun zaměřený na rozvoj a zhodnocení léčebných strategií směřujících k selektivní redukci systémové žilní kongesce. Další výzkum, který vyhodnotí efektivitu a bezpečnost takových postupů a stanoví jasné léčebné cíle, je nezbytný a se zájmem očekáván.

Literatura

Costanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT, et al. UNLOAD Trial Investigators. Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:675–683.

Damman K, van Deursen VM, Navis G, et al. Increased central venous pressure is associated with impaired renal function and mortality in a broad spectrum of patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:582–588.

Forman DE, Butler J, Wang Y, et al. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:61–67.

Chvojka J, Sykora R, Krouzecky A, et al. Renal haemodynamic, microcirculatory, metabolic and histopathological responses to peritonitis-induced septic shock in pigs. *Crit Care* 2008;12(6):R164.

Kontinuální hemofiltrace v léčbě sepse

Payen D, Mateo J, Cavaillon JM, Fraisse F, Floriot C, Vicaux E; Hemofiltration and Sepsis Group of the Collège National de Réanimation et de Médecine d'Urgence des Hôpitaux extra-Universitaires. Impact of continuous venovenous hemofiltration on organ failure during the early phase of severe sepsis: a randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2009;37:803–810.

Sepse je hlavní příčinou úmrtí na nekoronárních jednotkách intenzivní péče. Základním patofyziologickým rysem je nekontrolovaná a deregulovaná systémová zánětlivá odpověď na infekci. Selhání klinických studií zaměřených proti jednotlivým vybraným mediátorům sepse stimulovalo výzkum cílený na neselektivní odstranění nadbytku mediátorů sepse. Tato „detoxifikace“ organismu tvoří základní biologické východisko a teoretický podklad pro využití hemoeliminačních metod jako podpurné léčby sepse (Sýkora et al., 2008). Přínos kontinuální hemofiltrace, nejčastěji používané hemoeliminační metody na jednotkách intenzivní péče u nemocných s akutním poškozením ledvin (AKI), je v léčbě sepse stále předmětem intenzivního vědeckého i klinického zájmu.

Prospektivní, randomizovaná, otevřená, multicentrická studie provedená na 12 pracovištích intenzivní péče ve Francii sledovala vliv časně kontinuální venovenózní hemofiltrace (CVVH) na závažnost orgánové dysfunkce a plazmatické koncentrace cytokinů u nemocných s těžkou sepsí nebo septickým šokem bez ohledu na přítomnost AKI. Nemocní byli zařazeni do studie do 24 hodin od rozvoje prvního orgánového selhání. Celkem 80 kriticky nemocných bylo randomizováno do skupiny léčené konvenčním způsobem, nebo do skupiny léčené časnou CVVH. Dávka filtrace byla 25 ml/kg/h a léčba trvala 96 hodin. Primárními parametry studie byl počet, závažnost a doba trvání dysfunkce orgánů. Na základě výsledků průběžné analýzy byla studie vzhledem k pochybnostem o bezpečnosti předčasně ukončena (původní plán počítal se 400 pacienty). Léčba časnou CVVH nezlepšila orgánovou dysfunkci (posuzováno skórovacím systémem SOFA – Sequential Organ Failure Assessment score). Naopak, v léčebné větvi se dysfunkce orgánů rozvíjela rychleji a CVVH byla spojena s déletrvající potřebou podpory orgánů. Pacienti léčení CVVH vyžadovali delší dobu mechanickou ventilaci a měli déletrvající potřebu podpory oběhu katecholaminy. Získané výsledky naznačují, že časná standardní kontinuální hemofiltrace může mít nepříznivé důsledky na léčbu těžké sepse a septického šoku.

■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.

Snaha zbavit organismus septických toxinů/mediátorů hemoeliminačními metodami vychází z pozitivních výsledků několika malých klinických a experimentálních studií (Sýkora et al., 2008). Autoři komentované studie vycházeli z předpokladu, že velmi časná napojení kriticky nemocných v sepsi může žádoucím způ-

sobem modifikovat systémovou zánětlivou odpověď a tím zabránit rozvoji či progresi multiorgánové dysfunkce. Přesto, že počet pacientů byl nízký a neumožnil zhodnotit mortalitní ukazatele, je tato studie zatím největší randomizovanou kontrolovanou studií hodnotící přínos hemofiltrace z non-renální indikace, tj. jako adjuvantní terapie sepse. Vzhledem k tomu, že odstraňování prozánětlivých cytokinů je považováno za hlavní teoretický mechanismus působení hemoeliminačních metod, je možné považovat volbu polysulfonové membrány v komentované studii za méně vhodnou. Tyto membrány mají ve srovnání např. s AN69 nejmenší kapacitu eliminovat cytokiny (Bouman et al., 1998). Lze pouze spekulovat, zda by novější membrány s vyšším cut-off koeficientem (tj. membrány s předpokládanou vyšší detoxifikační kapacitou) v daném uspořádání studie přinesly jiné, tj. pozitivní výsledky. Další významnou proměnnou, která může ovlivnit výsledky podobných studií, je dávka samotné filtrace. Již dřívější studie s obdobnou dávkou (tj. kolem 2 l/h) nebyla schopna prokázat příznivé ovlivnění jak plazmatické koncentrace cytokinů, tak ani průběhu orgánové dysfunkce septických nemocných (Cole et al., 2002). Východiskem pro tuto kritiku je studie Ronca et al., která odstartovala nový a intenzivní zájem o koncept intenzity hemoeliminačních metod v léčbě kriticky nemocných s AKI. Zvýšení dávky filtrace v této monocentrické studii z 20 ml/kg/h na 35 ml/kg/h bylo spojeno s významným zlepšením přežití u kriticky nemocných s AKI. Je však nutné zmínit, že pouze 13 % pacientů v této studii mělo sepsi, a její výsledky proto nelze spolehlivě extrapolovat na skupinu pacientů v komentované studii (tj. na populaci pacientů se sepsí bez AKI). Ovšem ani koncept vysokooobjemové hemofiltrace (tj. ≥ 35 ml/kg/h), v literatuře velmi často prosazovaný, nemá v současnosti silnou vědeckou oporu: recentní a dosud jediná publikovaná multicentrická studie zkoumající vztah dávky ultrafiltrace a mortality u kriticky nemocných s akutním selháním ledvin (Acute Renal Failure Trial Network), která randomizovala 1 124 kriticky nemocných pacientů s AKI do skupiny léčené intenzivní nebo méně intenzivní náhradou funkce ledvin, neprokázala přínos intenzivní hemopurifikace na mortalitu či renální a non-renální orgánovou dysfunkci. Závěry této studie podporují nepřímě i výsledky naší experimentální patofyziologické studie: vysokooobjemová hemofiltrace v modelu septického šoku nezabránila rozvoji endoteliální a mikrovaskulární dysfunkce, koagulopatie, oxidačního stresu a progresi multiorgánového selhání (Sýkora et al., 2009).

Komentované výsledky výzkumu hemoeliminačních metod v léčbě sepse umožňují dle současných znalostí formulovat následující závěry pro klinickou praxi: izolovaná snaha o eliminaci potenciálních toxických mediátorů sepse s využitím hemoeliminačních metod není v současné době indikována. Nové technologické postupy však mohou v budoucnosti tyto závěry změnit. Účinná a flexibilní kontrola metabolické homeostázy při akutním selhání ledvin, kterou v současnosti používané kontinuální eliminační metody (tj. hemofiltrace, hemodiafiltrace) umožňují, zůstává hlavním argumentem pro jejich využití v léčbě sepse prováděné akutním selháním ledvin.

Literatura

Bouman CS, van Olden RW, Stoutenbeek CP. Cytokine filtration and adsorption during pre- and postdilution hemofiltration in four different membranes. *Blood Purif* 1998;16:261–268.

Cole L, Bellomo R, Hart G, et al. A phase II randomized, controlled trial of continuous hemofiltration in sepsis. *Crit Care Med* 2002;30:100–106.

Palevsky PM, Zhang JH, O'Connor TZ, et al. The VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med* 2008;359:7–20.

Ronco C, Bellomo R, Homel P, et al. Effects of different doses in continuous veno-

Výběr antihypertenzní léčby u nemocných s metabolickým syndromem – je čas pro změnu v doporučení?

Hilgers KF, Mann FE. The choice of antihypertensive therapy in patients with the metabolic syndrome – time to change recommendations? *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:3389–3391.

Nemocní s hypertenzí a metabolickým syndromem (MS) mají vysoké riziko rozvoje kardiovaskulárních, ale i renálních onemocnění. V této skupině nemocných nejsou dosud data z velkých randomizovaných studií, která by definovala nejvhodnější výběr antihypertenzních léčiv. Většina autorů se však přiklání k preferenčnímu podávání inhibitorů ACE jakožto léků první volby. Blokátory kalciového kanálu jsou léky druhé volby a beta-blokátory spolu s thiazidy, jakožto léky nejméně vhodné, jsou až ve volbě třetí (např. guidelines Evropské společnosti pro hypertenzi z roku 2007). Uvedené doporučení vychází z vedlejšího metabolického účinku thiazidů a beta-blokátorů, které mohou ve srovnání s inhibitory ACE či beta-blokátory ovlivňovat koncentraci tuků v krvi a glykémii.

Wright a spol. recentně publikovali analýzy podskupiny probandů studie ALLHAT k objasnění otázky, zda v této studii léčba nemocných s hypertenzí a metabolickým syndromem thiazidy a beta-blokátory představuje riziko a měla by být užita spíše výjimečně. Autoři uzavírají, že v této studii tomu tak není, protože primární sledovaný ukazatel byl zaměřen na kardiovaskulární komplikace typu IM, a tady žádný rozdíl prokázán nebyl. Při podávání diuretik bylo navíc méně často přítomno chronické srdeční selhání (sekundární sledovaný ukazatel) než např. při podávání kalciových blokátorů či inhibitorů ACE.

Studie ALLHAT byla uskutečněna u více než 40 000 pacientů s použitím čtyř léčebných režimů: thiazidového diuretika chlortalidonu, kalciového blokátoru amlodipinu, inhibitoru ACE lisinoprilu a antagonisty α -adrenergního receptoru doxazosinu. Beta-blokátory a sympatolytika bylo možné doplnit jako léky druhé volby, hydralaziny jako volbu třetí.

Při interpretaci výsledků byl určitým problémem fakt, že režim spojený s podáváním diuretika snižoval systolický TK více než samotné podávání inhibitorů ACE či blokátorů kalciových kanálů. Jinak řečeno, i při významném poklesu TK nebyl dopad na kardiovaskulární komplikace rozdílný. Přes polemické diskuse o výběru léčiv v jednotlivých větvích a vedlejší metabolický účinek výsledky studie nepochybně dlouhodobě ovlivnily preskripci antihypertenziv a závěry doporučení antihypertenzní léčby s volbou thiazidů jakožto léků první volby (např. Guidelines US JNC 7 z roku 2003).

Wright a spol. analyzovali metabolické a kardiovaskulární nálezy vyplývající ze studie ALLHAT s ohledem na původ a přítomnost známek metabolického syndromu (definován jako hypertenze + alespoň dva další faktory: hyperglykémie či diabetes, obezita s BMI > 30, hypertriglyceridémie či snížená hodnota HDL cholesterolu). Potvrdili, že ve skupině léčené thiazidy byly menší, ale přetrvávající metabolické odchylky významně častější než v ostatních skupinách. Je však třeba konstatovat, že v protokolu studie nebyla plně zachy-

cena data používaná např. v definici MS dle IDF zohledňující dále obvod pasu (či poměr pas/boky), hodnota glykovaného hemoglobinu či LDL cholesterolu. Stejně zde nebyla systematicky zachycena mikroalbuminurie či proteinurie. Při srovnání výskytu rozvoje diabetu 2. typu u pacientů s MS (bez manifestního diabetu na začátku studie), byl zachycen jeho výskyt v rameni s chlortalidonem v 17,1 %, u amlodipinu v 16 % a u lisinoprilu ve 12,6 % ($p < 0,05$).

Přes výše uvedené názory Wrightovy skupiny je nepochybné, že porušený metabolický profil představuje dlouhodobě významné riziko rozvoje kardiovaskulárních komplikací, což platí především pro černošskou populaci. Studie ALLHAT sledovala nemocné v průměru 4,9 roku. Při delším sledování, jako tomu bylo např. ve studii SHEP (14,3 roku), byl výskyt diabetu při podávání chlortalidonu významně vyšší, i když zvýšení kardiovaskulárních komplikací zde prokázáno nebylo.

Závěry re-analýzy dat ze studie ALLHAT jasně prokázaly, že léčebný postup u nemocných s hypertenzí a s metabolickým syndromem by měl být změněn, a to bez podávání thiazidů jakožto léků první volby.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Arteriální hypertenze vykazuje celosvětově vysokou prevalenci a je jedním z nejvýznamnějších faktorů přispívajících ke vzniku a progresi kardiovaskulárních a renálních onemocnění. V poslední době je hypertenze popisována jako komplexní syndrom sdružující řadu abnormalit, od zvýšené srdeční frekvence a vyšší hematokrit až k obezitě, diabetu a dyslipidémii.

Velmi významnou roli hraje zvýšená aktivita sympatického nervového systému, která je také významnou součástí metabolického syndromu. Zvýšená sympatická aktivita porušuje všechny regulační mechanismy, které udržují TK v přiměřených hodnotách. V důsledku nejdříve centrální, následně i periferní stimulace se mohou rozvíjet či prohlubovat i metabolické poruchy spojené s inzulinovou rezistencí, obezitou, poruchou glukózové tolerance až diabetem, dyslipidemií a hyperleptinemií. V oblasti hypothalamu se zvýšená aktivita sympatiku přenáší do mozku kmene, kde dochází ke stimulaci sympatických oblastí, které regulují činnost kardiovaskulárního aparátu. Dochází k uvolnění neuropeptidu Y, ATP a noradrenalinu, které mohou kombinovaným účinkem vyvolávat endoteliální dysfunkci a remodelaci cév. Zvýšená aktivita sympatiku významně ovlivňuje i činnost ledvin spojenou s aktivací renin-angiotensin-aldosteronového systému. Angiotensin II má jednak přímý vazokonstrikční účinek, jednak na centrální či periferní úrovni zvyšuje aktivitu sympatiku. Dále vede ke zvýšené reabsorpci sodíku v proximálním tubulu, a tím k fixaci hypertenze i tímto mechanismem. Analýzou dat ze studie Tecumseh byl prokázán statisticky významný vztah zvýšené srdeční frekvence k hyperinzulinémií, hypertenzí, hyperglykemií, hypercholesterolémií, indexu tělesné hmotnosti a elevaci hematokritu.

Tak je proto třeba nahlížet na léčebné postupy u nemocných s hypertenzí a MS. Látky, které účinně blokují zvýšenou aktivitu sympatiku, musejí ovlivňovat nejenom krevní tlak, ale normalizovat i srdeční frekvenci. Je výhodné, pokud jsou zcela metabolicky inaktivní, či mají dokonce pozitivní metabolický vliv (např. na inzulinovou rezistenci).

Z toho hlediska bývají doporučovány následující látky:

- antagonisté receptorů AT₁ pro angiotensin II (sartany),
- blokátory β -adrenergních receptorů,
- blokátory kalciových kanálů non-dihydropyridinového typu,
- inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu.

Nové velmi účinné látky z hlediska ovlivnění aktivity sympatiku jsou i látky selektivně se vážící na imidazolinové receptory I₁.

Z těchto léčiv je třeba individuálně volit při dlouhodobé léčbě nemocných s hypertenzí a MS. Výhodné jsou i jejich lékové kombinace.

Literatura

Black HR, Davis B, Barzilay J, et al. Metabolic and clinical outcomes in nondiabetic individuals with the metabolic syndrome assigned to chlorthalidone, amlodipine, or lisinopril as initial treatment for hypertension (ALLHAT). *Diabetes Care* 2008;31:353–360.

Kostis JB, Wilson AC, Fruehdenberger RS, et al. Long-term effect of diuretic-based therapy on fatal outcomes in subjects with isolated systolic hypertension with and without diabetes. *Am J Cardiol* 2005;95:29–35.

Wright JT Jr, Harris-Haywood S, Pressel S, et al. Clinical outcomes by race in hypertensive patients with and without the metabolic syndrome (ALLHAT). *Arch Intern Med* 2008;168:207–217.

Zvýšená koncentrace kyseliny močové v séru je u osob s chorobami ledvin riziková

Obermayr RP, Temml Ch, Gutjahr G, et al. Elevated uric acid increases the risk for kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:2407–2413.

Incidence terminálního selhání ledvin (ESRD) a tím i počtu pacientů vyžadujících náhradu funkce ledvin má dlouhodobě vzestupný trend. Hledají se proto všechny faktory, kterou se mohou samostatně či v kombinaci na tomto trendu podílet. Nepochybně jsou to samostatně kardiovaskulární rizikové faktory, diabetes mellitus a hypertenze. Pokud jde o zvýšené koncentrace kyseliny močové, byla dosud uváděna u nefrologických nemocných především v kombinaci s dalšími rizikovými faktory. Je velmi častá u nemocných s hypertenzí a metabolickým syndromem (ve spojení s dyslipidemií a inzulinovou rezistencí). Hyperurikémie se považuje v běžné populaci za rizikový faktor pro rozvoj hypertenze a v experimentálních studiích u potkanů prokazatelně vede k proteinurii. Je tedy zřejmé, že hyperurikémie je jedním z významných rizikových faktorů ovlivňujících nejenom progresi již přítomného renálního onemocnění, ale i vznik samotného ledvinového onemocnění de novo. K těmto závěrům docházejí i recentní epidemiologické a experimentální studie. Hyperurikémie není jen známkou pokročilé renální insuficience, ale sama o sobě je kauzální příčinou další progresy renálního onemocnění. Ve všech dosavadních studiích však byla hyperurikémie brána jako jeden z rizikových faktorů, ne však jako faktor samostatný a nezávislý.

K vysvětlení negativní role zvýšené koncentrace kyseliny močové slouží nálezy z experimentálních studií a studií na tkáňových kulturách ukazující toxický vliv hyperurikémie na adhezivitu trombocytů, na aktivaci systému renin-angiotensin-aldosteron a systém cyklooxygenázy-2 vedoucí ke zvýšení počtu a hustoty receptorů pro angiotensin-1 v buňkách hladkého svalstva v cévách. Hyperurikémie může ovlivnit glomerulární hypertenzi a hypertrofii, sklerózu aferentních arteriol a infiltraci makrofágy. Dále může indukovat arteriopatii v preglomerulárních kapilárách, která poruchou autoregulačního mechanismu ovlivňuje aferentní arterioly a vede ke glomerulární hypertenzi, zesílení cévní stěny s těžkou renální hypoperfuzí. Přímá depozice urátů v endoteliích a buňkách hladké svaloviny stěny cévní působí lokální inhibici hodnot endoteliální NO s následnou stimulací proliferace buněk hladkého svalstva cévní stěny a zvýšením prozánětlivých cytokinů.

Cílem této studie byl epidemiologický průkaz vlivu hyperurikémie jako nezávislého rizikového faktoru na vznik renálního onemocnění v obecné populaci. Vložená data byla získána z projektu Vienna Health Screening. Od ledna 2007 byla vyšetřeno celkem

22 441 zdánlivě zdravých dobrovolníků (46,5 % žen s věkovým rozmezím 20–84 let, mužů 20–89 let). Při základním vyšetření bylo u 367 účastníků zjištěna GF < 60 ml/min/1,73 m² (kalkulace pomocí zkrácené MDRD formule), kteří byli následně vyloučeni ze sledování. Další 599 účastníků, kteří byli vyřazeni pro nespůlupráci, nevykazovalo již známky významnější renální léze. Medián sledování činil sedm let. Pro výpočty bylo užito celkem 21 475 bazálních vyšetření a 73 015 vyšetření následujících. Kyselina močová byla stanovena enzymaticky (UA plus, Roche Diagnostics GmbH, Vienna, Austria) na přístroji Hitachi (Hitachi Europe Ltd, Maidenhead, UK). Dle zjištěných hodnot kyseliny močové (UA) byly vyšetřené osoby rozděleny do tří skupin: 1. referenční skupina s hodnotou UA < 7 mg/dl (354 μmol/l), 2. skupina SEUAG s hodnotou UA 7–8,9 mg/dl (413–525 μmol/l) a 3. skupina EUAG s hodnotou UA > 9 mg/dl (531 μmol/l). Pro hodnocení renální funkce byl užita zkrácená verze MDRD rovnice:

$$GF \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = 186,3 \times S_{kr}^{-1,154} \times \text{věk}^{-0,203} \times (0,724 \text{ u žen}).$$

Kreatinin byl stanoven kinetickou Jaffeovou metodou na přístroji Hitachi 917 a k adjustaci hodnot byla dále užita korekční formule: MDRD kreatinin (mg/dl) = -0,215 + 1,08 × změřený kreatinin.

Výsledky: v referenční skupině 1 bylo vyšetřeno celkem 19 466 nemocných (UA < 7 mg/dl (413 μmol/l), ve skupině 2 SEUAG 1 821 nemocných a ve skupině 3 EUAG 186 pacientů. Při podrobném statistickém hodnocení a standardizaci vzhledem k hodnotám GF, pohlaví a věku byly signifikantní rozdíly mezi skupinami v hodnotách proteinurie, středního arteriálního tlaku, obvodu pasu, hyperglykémie a dyslipidémie (vše nejvyšší ve skupině 3). Analogický výsledek byl získán při korelaci k metabolickému syndromu. Procentní zastoupení mužů ve skupině 3 činilo 93,6 %, ve skupině 2 pak 79 % ve srovnání s referenční skupinou 1 55,4 %.

Je proto zřejmé, že normalizace zvýšených koncentrací kyseliny močové v séru dietními opatřeními a allopurinolem může významně přispět ke zpomalení progresy renálního onemocnění.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Kyselina močová představuje u člověka významný konečný metabolit metabolismu purinů. Z chemického hlediska jde o 2,6,8-trioxypurin. V biologickém prostředí tělesných tekutin je její reaktivita významně závislá na pH. Hodnota pH moči má na rozdíl od krve významně vyšší variabilitu ovlivňující její saturační konstantu. Např. při hodnotě pH moči 5 („kyselá moč“) je saturační konstanta významně nižší než u moči alkalické a může dojít k vysrážení ve formě krystalurie až mikrolitiázy či depozici ve formě mikrotofů v intersticiu ledviny. (Při pH moči 5 se rozpustí přibližně 150 mg kyseliny močové v jednom litru moči, při hodnotě pH moči 7, kdy je tato látka přítomna v moči ve formě mononatrium urátu, je to již 2 000 mg.)

Za podmínek tzv. bezpurinové diety jsou normální hodnoty kyseliny močové vyloučené do moči 600 mg (3,6 mmol) za den a při standardní nemocniční dietě jsou kolem 800 mg (5,0 mmol) za den a nižší. Normální hodnota clearance kyseliny močové (C_{km}) je 7–10 ml/min (0,12–0,17 ml/s). Normální hodnota frakční exkrece kyseliny močové (FE_{km}) činí 7–12 %. V ledvinách je kyselina močová prakticky ve 100 % ultrafiltrována glomeruly, neboť není vázána na plazmatické proteiny. V proximálním úseku nefronu je z 99 % aktivním transportním mechanismem zpětně resorbována. Následně dochází ve stejném úseku tubulu k její sekreci a poté opět k tzv. postsekreční resorpci. Tento čtyřstupňový mechanismus renálního vylučování urátů je důvodem pro to, aby se při krystalurii a urolitiáze u kyselém pH moči nepodávala

urikosurika. Může totiž paradoxně dojít ke zvýšené intraluminální koncentraci kyseliny močové, hypersaturaci a precipitaci.

Podle údajů některých epidemiologických studií je výskyt hyperurikémie geograficky značně proměnný, závislý významně též na stravovacích zvyklostech (příjem purinů ve formě tmavých mas, zvláště v kombinaci, příjem tekutin) a klimatických podmínkách (ztráty tekutin pocením či celkově nízký příjem tekutin). Prevalence hyperurikémie se v populaci pohybuje kolem 10 % s významnou převahou mužů. Hyperurikémie je často spojena s výskytem metabolického syndromu a arteriální hypertenze.

Sérová koncentrace kyseliny močové je ovlivňována intenzitou biosyntézy kyseliny močové „de novo“, katabolismem vlastních tkáňových nukleoproteinů, příjmem purinů v potravě a velikostí exkrece kyseliny močové (renální cestou cca 75 %, GIT kolem 20 %).

Podrobnější vyšetření metabolismu kyseliny močové je indikováno při diagnostice perzistující hyperurikémie a hyperurikosurie a urolitiázy.

Vedle primární hyperurikémie dané metabolickou poruchou se setkáváme u nefrologických pacientů ve stadiu CKD 3–5 s tzv. sekundární hyperurikémií související především se sníženou hodnotou glomerulární filtrace. V některých případech se na ní též podílejí změny tubulární resorpce, které mohou být i důsledkem podávání větších dávek diuretik.

Poruchy metabolismu kyseliny močové jsou spojeny v klinické praxi především s rozvojem akutní či chronické tubulointericiální nefritidy, s obstrukční uropatií a dnou, s cévním postižením a hypertenzí. Postižení může probíhat akutně a vést až k akutnímu selhání ledvin (např. akutní hyperurikémie při léčbě hematologických onemocnění cytostatiky) či chronicky s postupnou progresí renálního postižení.

Komentovaná studie prokazuje přesnou stupňovou matematicko-statistickou analýzou ve velké epidemiologické studii u středoevropského obyvatelstva (za analogických stravovacích a klimatických podmínek jako v naší republice) fakt, že i samostatně zjištěná významná hyperurikémie představuje nezávislý rizikový faktor pro rozvoj CKD (a také kardiovaskulárních onemocnění). V přítomnosti hypertenze, proteinurie a metabolického syndromu, zvláště při již přítomné lehce snížené hodnotě GF, prokazuje současně nárůst kombinovaného rizika. Neboli, hyperurikémií s hodnotou vyšší než je norma, je vždy nutno léčit, a to dlouhodobě.

Literatura

- Heinig M, Johnson RJ. Role of uric acid in hypertension, renal disease and metabolic syndrome. *Cleve Clin J Med* 2006;73:1059–1064.
- Iseki K, Ikemiya Y, Inoue T, et al. Significance of hyperuricaemia as a risk factor for developing ESRD in a screened cohort. *Am J Kidney Dis* 2004;44:642–650.
- Kang DH, Nakagawa T, Feng L, et al. A role of uric acid in the progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2888–2897.
- Nakagawa T, Mazzali M, Kang HD, et al. Uric acid: A uremic toxin? *Blood Purif* 2006;24:67–70.

Je suplementace kalcidiolu při chronických onemocněních ledvin přínosná, nebo riziková?

Okša A, Spustová V, Krivošíková Z, Gazdíková K, Fedelešová V, Lajdová I, Štefíková K, Bernasovská G, Žilinská Z, Dzúrik R. Effects of long-term cholecalciferol supplementation on mineral metabolism and calciotropic hormones in chronic kidney disease. *Kidney Blood Press Res* 2008;31:322–329.

Autoři prospektivně sledovali dopad 12měsíční léčby vitamínem D3 (cholecalciferol) na kostní a minerálový metabolismus (sérovou koncentraci kalcia, fosforu; močové ztráty kalcia a fosforu; kalcidiol – 25-hydroxycholecalciferol [25-D], kalcitriol

[1,25-D] parathormon – PTH) u pacientů s chronickým onemocněním ledvin stadia CKD2–4 (clearance kreatininu v rozmezí 0,25–1,49 ml/s, stanovení podle rovnice MDRD ve zkrácené formuli, stabilní hodnota nejméně při dvou vyšetřeních před vstupem do studie). Studie byla otevřená (nezaslepená) a randomizovaná – pacienti byli náhodně přiřazeni do dvou skupin (všem byl podáván vitamin D, avšak rozdíl byl v podávané dávce). Vyloučení byli nemocní s nestabilní renální funkcí, malignitami a významnou minerálovou poruchou, dále ti, kteří užívali léky ovlivňující minerálový a kostní metabolismus (s výjimkou kalcium karbonátu, v maximální dávce 1,5 g prvkového kalcia). Celkem bylo zařazeno 87 pacientů (průměrný věk 68 let, 33 mužů; 62 % pacientů s hypertenzí, 20,7 % diabetiků). Jedna skupina byla léčena dávkou 5 000 IU týdně, druhá dávkou 20 000 IU týdně (dávka 200 IU odpovídá 5 µg). Laboratorní kontroly se uskutečnily před zahájením sledování („baseline“), dále po 4, 8 a 12 měsících.

Průměrné vstupní koncentrace minerálů (fosforu a kalcia) byly ve všech sledovaných intervalech ve fyziologickém rozmezí a během sledování se neměnily. Počet pacientů s hyperkalcemií mírně vzrostl při vyšší dávce vitaminu D, avšak celkově se kalcie statisticky významně nezměnily.

Vstupní vyšetření hodnot vitaminu D ukázalo, že 72 osob (83 %) má deficit či nedostatek vitaminu D v organismu (hodnoty 25-D < 30 ng/ml). Dva pacienti měli hodnoty 25-D dokonce nižší než 5 ng/ml a 36 nemocných mělo střední deficit (5–15 ng/ml). Tyto nálezy nelze považovat „jen za laboratorní“.

Po roce suplementace se počet pacientů s nízkou koncentrací 25-D snížil na 43 %, tj. téměř o polovinu. Koncentrace 25-D se podle očekávání zvýšily více u pacientů suplementovaných vyšší dávkou, přitom však tato dávka byla bezpečná (i když v přepočtu představovala téměř 3000 IU denně).

Koncentrace 25-D v séru při vstupu do studie korelovala s funkcí ledvin ($p < 0,005$). Střední hodnota (medián) byla 20 ng/ml pro stadium CKD2, 16 ng/ml pro stadium CKD3 a 10 ng/ml pro stadium CKD4. S klesající funkcí ledvin se tedy deficit 25-D prohluboval. Proč mají pacienti s poruchou funkce ledvin nedostatek nativního vitaminu D, není dosud objasněno (zvažují se stravovací návyky a doporučení, ale i dosud neznámá metabolická cesta vitaminu D v organismu).

Jaké byly vstupní koncentrace 1,25-D a jak se měnily? Vstupní koncentrace kalcitriolu významně souvisely s funkcí ledvin – ve stadiu CKD2 byla střední hodnota 38 pg/ml, avšak ve stadiu CKD4 již jen 11 pg/ml, tedy pouze třetinová. Přitom koncentrace 1,25-D výrazně korelovala s glomerulární filtrací ($p < 0,0001$) a současně s koncentrací 25-D. Stejně jako koncentrace 25-D i koncentrace 1,25-D se při suplementaci postupně zvyšovaly, a to opět více u těch pacientů, kteří dostávali vyšší dávku. Zatímco sérová koncentrace 25-D stoupala průběžně od vstupu až do 12. měsíce, koncentrace 1,25-D se zvyšovala pouze do 8. měsíce a dále již nikoli. Mechanismus tohoto vedlejšího nálezu studie není přesně vysvětlen. Znamená to, že se mohla snížit aktivita 1 α -hydroxylázy (vlivem FGF-23? Jiným mechanismem?).

Při vstupu do studie byly zjištěny vyšší koncentrace PTH, a to zejména při nižší funkci ledvin. Současně byla zjištěna i korelace mezi PTH a kalcidiolem. Během suplementační léčby se koncentrace PTH snižovala, a to přibližně stejně v obou podskupinách, tj. pokles PTH nebyl závislý na tom, zda byla podávána dávka 5 000 IU či 20 000 IU týdně.

Pro praxi je důležité zjištění, že po suplementaci se hodnoty 25-D zvýšily (významně více a častěji ve skupině léčené vyššími dávkami, hodnoty > 30 ng/ml dosáhlo po jednom roce celkem 17 osob při léčbě 5 000 IU týdně a 32 osob při léčbě 20 000 IU týdně), a to bez nápadných změn v koncentracích kalcia a fosforu.

Autoři uzavírají, že deficit nativního vitamínu D u pacientů s onemocněním ledvin je častý, že ho lze upravit systematickou a dlouhotrvající (12 měsíců) suplementací vitamínu D, přitom vyšší dávky (20 000 IU týdně) jsou účinnější a zároveň bezpečné.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.

Fyziologii vitamínu D je v posledních letech věnována velká pozornost nejen v nefrologii (Holick, 2007). Zatímco kalcitriol, jakožto biologicky aktivní forma (tvořená z hlediska systémové úrovně v ledvinách), je v nefrologickém povědomí pevně usazen, jeho prekursor, kalcidiol, byl až donedávna stranou zájmu (neboť byl považován za neúčinný, a tudíž nevýznamný).

V posledních letech přibývají důkazy nejen o tom, že prevalence nízkých zásob vitamínu D v organismu (posuzováno sérovou koncentrací 25-D) je obecně vysoká, ale i o tom, že u pacientů s chronickým onemocněním ledvin je tento nedostatek ještě častější a výraznější.

Určitým překvapivým zjištěním této, ale i dalších studií je, že nízké hodnoty kalcidiolu jsou nezávisle spojeny se vzestupem PTH (na toto spojení pomýšeli i autoři K/DOQI doporučení pro kostní postižení při nemocích ledvin z roku 2003).

Dosud platné směrnice NKF-K/DOQI z roku 2003 se cíleně problematikou 25-D zabývají. Uvádějí, že sérová koncentrace kalcidiolu má být měřena dvakrát ročně, a pokud jsou hodnoty nižší než 30 ng/ml, má být vitamin D suplementován (tj. i u osob se sníženou funkcí ledvin). I když K/DOQI stanovily toto doporučení, jedná se o doporučení založené na názoru, nikoli podložené ověřenými daty. Proto jsou kontrolované studie sledující účinek nativního vitamínu D tak cenné.

Kromě souvislosti s hyperparatyreózou byly nedávno popsány i negativní kardiovaskulární důsledky hypovitaminózy D (a to nejen u běžné populace, ale i u osob s CKD včetně CKD5). Toto spojení například doložili v roce 2007 London a spol. Autoři sledovali vztah sérových koncentrací 25-D a 1,25-D k funkci a morfologii cévního systému (rychlost pulsové vlny, pulse wave velocity – PWV, jako ukazatel „stiffness“ aorty), distenzibilitu arteria brachialis a arteriální kalcifikační skóre (vybrané parametry echokardiografie a nativní rtg snímek) u 52 klinicky stabilních hemodialyzovaných osob. Zjistili nízké koncentrace 25-D i 1,25-D, přitom koncentrace obou metabolitů spolu korelovaly (shodně jako v práci Okši i dalších). Po zohlednění velké série proměnných (mnohorozměrová analýza) byla souvislost mezi kardiovaskulární patologií a nízkou koncentrací 25-D signifikantní. Čím vyšší je rychlost pulsové vlny, tím vyšší je „ztuhlost“ arterií a tato rychlost pulsové vlny byla nepřímo úměrná koncentraci 25-D. Ukázalo se, že nízké koncentrace 25-D jsou podobně nepříznivé i pro další sledované parametry.

Dosud se předpokládalo, že nativní vitamin D nemá v nefrologii význam, protože sám o sobě je inaktivní. Ukazuje se však, že má význam jak z hlediska kostní patologie (viz nálezy Okši a spol.), tak i z hlediska jiných účinků, včetně velmi významné kardiovaskulární patologie (např. nálezy Londona). Obdobně vyznívají i jiné práce, jichž v poslední době přibývá. Například Matias (2009) se spoluautory provedli průřezovou studií u 223 pacientů (48 % žen; 23 % diabetiků) v pravidelném hemodialyzačním programu (47 % pacientů léčeno některým z aktivátorů receptoru pro vitamin D). Sérové koncentrace kalcidiolu byly nízké (průměrně 21,6 ng/ml). Negativně korelovaly s CRP a s kalcifikací cév ($p < 0,001$) a stejně jako v práci Londona pozitivně korelovaly s koncentracemi 1,25-D. Mnohorozměrová analýza potvrdila, že nízké koncentrace 25-D jsou spojeny s některými

ukazateli kardiovaskulárního rizika (vyšší hodnoty BNP v séru, vyšší kalcifikační skóre, vyšší rozdíl mezi systolickým a diastolickým tlakem – tzv. pulse pressure, který je u hemodialyzovaných pacientů prognosticky nepříznivý). Mechanismus, který je za tyto vztahy zodpovědný, je intenzivně zkoumán.

Jaké suplementační dávky jsou optimální? Okša ve své práci u pacientů stadia CKD2–4 použil s příznivým výsledkem dvojí dávkovací schéma (téměř fyziologické a výrazně suprafyziologické dávky). Shodně jako on pracoval s dávkami 20 000 IU týdně i Tokmak (2008). Prospektivně sledoval 64 hemodialyzovaných pacientů léčených po dobu devíti měsíců. Vstupní hodnoty 25-D v séru byly velmi nízké (téměř u všech pacientů < 15 ng/ml). Po suplementační léčbě se zvýšily přibližně na dvojnásobek, avšak u 40 % osob zůstaly stále nízké. Koncentrace kalcia v séru se zvýšila o 0,1 mmol/l (ačkoli koncentrace nativního vitamínu D se zvýšila dvojnásobně). Lze uzavřít, že pokud jsou koncentrace kalcidiolu opravdu velmi nízké, můžeme zvažovat suplementaci i takto vysokou dávkou.

Další zkušenosti, ovšem i zde s pacienty na hemodialýze, publikovalo známé pracoviště v Tassinu (Jean et al., 2008). Do studie zařadili pacienty, kteří měli hodnotu 25-D < 30 ng/ml; tento deficit našli u 89 % pacientů. Dávky však individuálně titrovali a do studie nezařadili ty pacienty, jejich vstupní koncentrace kalcia byla $> 2,55$ mmol/l a vstupní fosfatémie $> 2,0$ mmol/l, tzn. postupovali opatrně. Vliv na zánět nebyl pozorován, koncentrace albuminu se zvýšila, koncentrace PTH klesla. Celkově autoři považují tuto léčbu za příznivou, musí být však pečlivě monitorována a zdaleka není vhodná pro všechny pacienty. Nízké vstupní hodnoty kalcidiolu u téměř 90 % osob jsou na pováženou, nejsou však výjimečné. Suplementace byla průměrně 16 µg denně, což odpovídá 640 IU (neboli pásmu doporučeného nutričního denního příjmu; pro přepočítání platí 5 µg = 200 IU).

Jak dokumentují zmíněné publikace, přibýly poznatky, že kontrolované podávání nativního vitamínu D u pacientů s chronickými nemocemi ledvin má svá pozitiva. Jakou roli pak tedy hrají analoga vitamínu D? Nepochybně mají nezastupitelnou roli v situacích, kdy je třeba podávat farmakologické dávky – například při supresi hyperparatyreózy. Dále tam, kde je úzké terapeutické okno nativního přípravku přece jen rizikem (pracoviště z Tassinu např. vyřadilo pacienty s fosfatémií > 2 mmol/l).

Práce Okši a dalších mají ještě další informační hodnotu – koncentrace vitamínu D v (nefrologické/dialyzované) populaci jsou i přes veškerý pokrok dokumentující význam pro biologii a fyziologii mnoha orgánů stále nízké! Zdálnivě bezpříznakový deficit by však neměl unikat naší pozornosti. Přinejmenším bychom o něm měli vědět a neměli bychom čekat až se projeví něčím „zvučnějším“, např. vzestupem parathormonu. Dále je důležité, že případná suplementace nativního vitamínu D by se vždy měla opírat o stanovení sérových koncentrací (žádáná z prací toto vyšetření nevynechala) a měla by být velmi pečlivě monitorována. Je potřeba též vědět, že zdaleka nejsou známy všechny aspekty této léčby (např. vliv na 1 α -hydroxylázu) a že znalosti, která máme, jsou sice konkrétní, ale stále jen parciální.

Literatura

- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266–281.
- Jean G, Terrat JC, Vanel T, et al. Daily oral 25-hydroxycholecalciferol supplementation for vitamin D deficiency in haemodialysis patients: effects on mineral metabolism and bone markers. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:3670–3676.
- London GM, Guerin AP, Verbeke FH, et al. Mineral metabolism and arterial functions in end-stage renal disease: potential role of 25-hydroxyvitamin D deficiency. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:613–620.
- Matias PJ, Ferreira C, Jorge C, et al. 25-hydroxyvitamin D3, arterial calcifications and cardiovascular risk markers in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:611–618.
- Tokmak F, Quack I, Schieren G, et al. High-dose cholecalciferol to correct vitamin D deficiency in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:4016–4020.

Nové biomarkery dysfunkce transplantované ledviny

Quintana LF, Gonzales AS, Kalko SG, Bañon-Maneus E, Sole M, Diekman F, Gutierrez-Dalma A, Abian J, Campistol JM. Urine proteomics to detect biomarkers for chronic allograft dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:428–435.

Transplantace ledviny představuje metodu volby léčby při nezvratném selhání ledvin. I když bylo dosaženo mnoha úspěchů, u velké části nemocných se vyvine progresivní dysfunkce štěpu neohledně na dostatečnou imunosupresi. Návrat do dialyzační léčby přitom trojnásobně zvyšuje riziko úmrtí těchto nemocných. Pokles funkce štěpu spolu s hypertenzí a proteinurií byl v minulosti nazýván chronickou nefropatií alloštěpu (CAN). Tento pojem již byl s Banffské klasifikace odstraněn, a to proto, že představuje konglomerát rozličných procesů vedoucích k poškození štěpu. Zatím neexistují možnosti, jak odhalit nemocné, u nichž se již vyvíjí strukturální změny, ale ještě se nevinula hypertenze, proteinurie a dysfunkce štěpu.

Proteomické metody představují možnost, jak detekovat nové biomarkery předpovídající vznik různých onemocnění včetně dysfunkce štěpu. Hmotnostní spektrometrie umožňuje najednou detekovat velké množství proteinů v tělesných tekutinách nebo tkáních. Metoda MALDI-MS (*matrix-assisted laser desorption/ionization time of flight mass spectrometry*) umožňuje detekovat stovky peaků signálu, které jako celek odpovídají složení těla. V současnosti se tato metoda používá pro detekci nádorových buněk. Vyšetření moči se zdá být ideální metodou, jak popsat změny při různých renálních onemocněních. Cílem této studie bylo zjistit, zda lze predikovat nespecifické poškození typu IF/TA, chronické aktivní rejekce zprostředkované protilátkami ve dvou kontrolních skupinách – u zdravých jedinců a u nemocných se stabilní funkcí transplantované ledviny.

Vyšetřeno bylo 50 nemocných, 32 s dysfunkcí štěpu a 18 v kontrolní skupině (10 zdravých jedinců a osm nemocných se stabilní funkcí transplantované ledviny). Celkem 14 nemocných mělo nespecifickou intersticiální fibrózu/tubulární atrofii (IF/TA); nejdříve bylo vyšetřeno osm nemocných, dalších šest ve validačním souboru. Podobně 18 nemocných bylo vyšetřeno s chronickou aktivní rejekcí zprostředkovanou protilátkami, 10 nemocných bylo vyšetřeno při úvodní analýze a osm ve validačním souboru. Všichni nemocní měli zjištěno C4d pozitivní barvení v biopsii štěpu a u všech byly zjištěny protilátky proti antigenům dárce.

Autoři zjistili rozdíly mezi kontrolní skupinou a pacienty s dysfunkcí štěpu. Nemocní s dysfunkcí štěpu (IF/TA a chronická humorální rejekce) měli vysoké peaky clusterů ve třech oblastech hmotnostní spektrometrie, kdežto u obou kontrolních skupin nebyly tyto peaky prokázány. Metoda hierarchického clusterování 2 000 proteinů ukázala rozdělení pacientů do čtyř skupin podle odlišného biologického chování, které odpovídalo původnímu rozdělení nemocných do skupin. V několika případech však došlo k překrytí mezi nemocnými s IF/TA a humorální rejekcí a mezi oběma kontrolními skupinami.

Tyto výsledky tak odhalily odlišný proteom v moči mezi skupinami normálními a s dysfunkcí transplantované ledviny. Dalším cílem bylo odlišit nemocné s IF/TA od pacientů s chronickou humorální rejekcí. Autoři našli celkem 366 peaků, které byly významně zvýšeny u nemocných s humorální rejekcí. Autoři vyšetřili další nemocné ve validačním souboru a opět pozorovali rozdíly mezi skupinami. Z těchto 366 proteinů pak statistickými

metodami identifikovali šest, které se stoprocentní jistotou odliší IF/TA od chronické humorální rejekce.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Cílem klinického výzkumu v transplantologii je – podobně jako v jiných oborech – identifikovat jednotlivé patologické stavy pomocí neinvazivních biomarkerů. V případě transplantací ledvin máme zatím k dispozici pouze z histologie vycházející metody, které s větší či menší přesností odliší příčiny dysfunkce štěpu. Vždy je ale nutná biopsie transplantované ledviny. Biopsie je sice výkon rutinní, nicméně představuje pro pacienta zjevně nepohodlí a je zatížena malým, ale přesto existujícím rizikem krvácení. Vyšetření periferní krve je metodou jednodušší, stejně jako vyšetření moči, které asi nejlépe reflektuje procesy, k nimž dochází v ledvinách a v močových cestách. Vedle metod funkční genomiky (*microarray*, *RT-PCR*) představují proteomické metody (*hmotnostní spektrometrie*) a *metabolické metody* (*MR spektroskopie*) nové možnosti, jak poznat lépe patogenezi jednotlivých onemocnění. Zcela zásadní pro správnou interpretaci výsledků je použití adekvátních statistických metod. V případě vyšetření tisíců různých markerů, ať již míry exprese jednotlivých genů nebo přítomnosti jednotlivých proteinů je jasné, že běžná statistika používaná před patnácti lety nestačí. Metody hierarchického clusterování umožní posoudit vzájemné vztahy biomarkerů mezi sebou a seřadí rovněž biologické chování těchto markerů do skupin. V případě této komentované práce autoři identifikovali v moči šest proteinů, které odliší dva zcela odlišné patologické procesy: nespecificky vzniklou intersticiální fibrózu/tubulární atrofii od chronické rejekce zprostředkované protilátkami s komplexní patogenezi. Identifikace těchto proteinů a popsání jejich funkce pak v budoucnosti může přispět k vytvoření jednoduchých kitů, založených např. na papírkových prouzcích. Ty by mohl mít nemocný doma a v případě pozitivního nálezu by mohl ošetřující tým včas terapeuticky zasáhnout do jinak nepříznivého vývoje. I když se může zdát tento přístup futuristický, cílem bylo čtenářům *Postgraduální nefrologie* ozřejmit i na první pohled poněkud odtahitou část z obsahu JASN, která však představuje základnu pro budoucí klinický výzkum.

Literatura

Boratyn GM, Datta S, Datta S. Biologically supervised hierarchical clustering algorithms for gene expression data. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2006;1:5515–5518.
Goldstein H, Browne W, Rasbash J. Multilevel modelling of medical data. *Stat Med* 2002;21:3291–315.

Konverze nemocných z léčby kalcineurinovými inhibitory na sirolimus

Schena FP, Pascoe MD, Alberu J, Carmen Rial del M, Oberbauer R, Brennan DC, Campistol JM, Racusen L, Dolinsky M, Goldber-Albers R, LI H, Scandola J, Neylan JF, for the Sirolimus CONVERT Trial Study Group. Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus maintenance therapy in renal allograft recipients: 24-months efficacy and safety results from the CONVERT trial. *Transplantation* 2009;87:233–242.

Krátkodobé přežívání ledvinových štěpů se rok od roku významně zlepšuje, dlouhodobé výsledky transplantací však tyto pozitivní krátkodobé trendy nenásledují. Za jednu z hlavních příčin je považována chronická nefropatie štěpu (CAN), která progresivně v čase narůstá a je způsobena nesourodým vlivem imunitních i neimunitních pochodů, toxicitu kalcineurinových inhibitorů (CNI) nevymáhá. Minimalizace dávek CNI, nebo dokonce jejich úplné odstranění z imunosupresivních režimů je

proto velkou výzvou transplantační medicíny. V celé řadě klinických studií byly proto dávky CNI významně sníženy, anebo byly cyklosporin či tacrolimus z imunosupresivního režimu odstraněny a suprese imunitního systému byla zajištěna antimetabolity (nejčastěji mykofenolovou kyselinou) nebo inhibitory mTOR.

Největší z těchto studií (počtem pacientů i dobou sledování) je studie CONVERT. Jejím cílem bylo zhodnotit, jestli lze v pozdějším období po transplantaci ledviny převést nemocné z léčby CNI na sirolimus. Původní imunosupresivní trojkombinace obsahovala ještě azathioprin / MMF a steroidy. Šlo o prospektivní, randomizovanou, otevřenou studii, do které byli zařazeni nemocní 6–120 měsíců po transplantaci ledviny. Podmínkou zařazení byla glomerulární filtrace ≥ 20 ml/min (vypočtená dle Nankivellova vzorce, eGF). Nemocní byli randomizováni do dvou větví. V první skupině ($n = 555$) bylo podávání CNI přerušeno a nahrazeno sirolimem, nemocní druhé – kontrolní skupiny ($n = 275$) pokračovali v původním imunosupresivním režimu obsahujícím CNI. Podle vstupní eGF byli nemocní rozděleni do dvou dalších podskupin: s nižší eGF (20–40 ml/min) nebo s vyšší eGF (> 40 ml/min). Věk nemocných mohl být v intervalu 13–65 let. U všech nemocných musela být provedena předrandomizační biopsie štěpu, která byla „odečtena“ v centrální laboratoři. První pacienti byli do sledování zařazeni již v únoru 2002 a nábor byl ukončen v březnu 2004. Celková doba sledování činila 24 měsíců.

Za primární hodnoticí kritérium („end-point“) byla zvolena vypočtená glomerulární filtrace (eGF podle Nankivella), a to odděleně pro obě podskupiny. Hodnoceni byli jak všichni zařazení nemocní („intent-to-treat“ population, ITT), tak i nemocní, kteří zůstali na léčbě, do které byli na začátku studie zařazení („on treatment population“). Za klinicky významnou byla považována změna $eGF \pm 0,5$ ml/min v porovnání se vstupními hodnotami. Sekundárními hodnoticími kritérii byly incidence a závažnost biopsicky potvrzených akutních rejekcí, ztráty štěpů a úmrtí příjemce 12 měsíců po konverzi.

Převod z CNI na sirolimus byl zahájen jednorázovým podáním nárazové dávky sirolimu 12–20 mg 4–24 hodin po poslední dávce CNI. Druhý den „převodu“ dostali 4–8 mg sirolimu. Později byl sirolimus dávkován tak, aby se jeho koncentrace v plné krvi pohybovaly v rozmezí 8–20 ng/ml. Cílové koncentrace CNI činily pro cyklosporin 25–250 ng/ml a pro tacrolimus 4–10 ng/ml. Do studie bylo zařazeno celkem 830 nemocných ze 111 transplantačních center Asie, Evropy, Středního Východu, Severní a Jižní Ameriky.

Základní charakteristiky nemocných obou léčebných skupin (i podskupin s různou vstupní úrovní eGF) byly srovnatelné. Bazální biopsie štěpu byly získány v průměru 3,2 roky po transplantaci ledviny a vykazovaly velmi široké spektrum různých nálezů!

Do podskupiny nemocných s $GF > 40$ ml/min bylo zařazeno celkem 743 nemocných (89,5 %). Při analýze celé populace (ITT) nebyl u této skupiny ve 12. ani ve 24. měsíci zjištěn rozdíl v eGF. Průměrná eGF u sirolimové skupiny činila 59 ml/min, kdežto u kontrolní skupiny to bylo 57,7 ml/min. Statisticky významné rozdíly v eGF byly zjištěny při analýze nemocných, kteří zůstali na původní léčbě („on therapy“). Při analýze nebyl zjištěn rozdíl v incidenci akutních rejekcí, ztrátách štěpů ani úmrtí. Po konverzi významně stoupl v sirolimové skupině poměr U_{pr}/cr .

Při podrobnější analýze jednotlivých podskupin bylo zjištěno, že z konverze na sirolimus nejvíce profitovali nemocní se vstupní $eGF > 40$ ml/min bez proteinurie (vstupní hodnoty $U_{pr}/cr < 0,11$). Nutno poznamenat, že proteinurie byla v průměru významně vyšší v sirolimové skupině než ve skupině kontrolní (CNI) ve všech časových intervalech do 24 měsíců po transplantaci ledviny.

Významně vyšší podíl nemocných sirolimové skupiny, v porovnání se skupinou s CNI, přerušil léčbu (15,7 % vs. 9,5 %, $p = 0,013$). Výskyt potransplantačních malignit byl významně nižší u sirolimové skupiny než ve skupině s CNI. Systolický ani diastolický krevní tlak nebyl na konci sledování v porovnávaných skupinách statisticky významně rozdílný. Přezívání štěpů a přezívání nemocných se v obou porovnávaných větvích statisticky významně nelišilo.

■ KOMENTÁŘ

MUDr. Štefan Vítko, CSc.

U nemocných po transplantaci ledviny jsme několik let po sobě svědky stagnace dlouhodobých výsledků. Za hlavní příčinu tohoto stavu je považována tzv. chronická nefropatie štěpu (CAN), způsobená nesourodým konglomerátem imunitních i neimunitních faktorů, které se progresivně kumulují. Představuje hlavní překážku zlepšení přezívání štěpu. Jednou z významných příčin, které k rozvoji CAN přispívají, je nefrotoxicita CNI. Proto bylo navrženo a v klinických studiích prověřeno několik imunosupresivních schémata, které buď obsahovaly nižší dávky CNI (minimalizace) nebo CNI neobsahovaly vůbec (eliminace CNI). Za nejvíce nadějnou se donedávna považovala náhrada CNI některým z inhibitorů mTOR.

Diskutovaná studie CONVERT je největší prospektivní randomizovanou klinickou studií, ve které byla u nemocných po transplantaci ledviny zhodnocena výměna cyklosporinu/tacrolimu za sirolimus. Autoři studie referují o 24měsíčních výsledcích prospektivního sledování nemocných, u nichž byly CNI zaměněny za sirolimus. Co tato studie skutečně říká o významu této výměny? Předně, při analýze všech randomizovaných nemocných (intent-to treat, ITT) nebyly zjištěny statisticky významné rozdíly v dosažené eGF u nemocných se vstupní hodnotou $eGF > 40$ ml/min. Hodnota eGF byla rozdílná jen tehdy, když byli do analýzy zahrnuti nemocní, kteří byli od začátku léčeni sirolimem (tzv. on therapy). Nebyly zjištěny rozdíly v incidenci akutních rejekcí, ztrátě štěpů ani úmrtí. Výskyt proteinurie se ve skupině léčené sirolimem zvýšil. Při dalších analýzách různých léčených podskupin byly zjištěny významné rozdíly u nemocných, kteří měli vstupní hodnoty $GF > 40$ ml/min a kteří byli téměř bez proteinurie. Je důležité připomenout, že větev se skupinou nemocných s eGF v rozmezí 20–40 ml/min musela být předčasně zastavena.

Studie CONVERT nepochybně přináší velmi důležité informace, má však i některé nedostatky. Snad největší slabinou je její uspořádání. Nemocní s různým stupněm chronického poškození štěpu (jak krátce po transplantaci, tak s předpokladem velmi těžké chronické změny dlouho po transplantaci) byli intervenováni stejným způsobem: náhradou CNI za sirolimus. Výsledky ovlivnil i vysoký počet participujících center (111), protože kromě zkušených lékařů se na studii podíleli i kolegové s minimálními zkušenostmi s léčbou sirolimem. Tyto faktory vedly k velké variabilitě výsledků. Proto není překvapením, že při analýze všech zařazených nemocných (ITT) nebyly u skupiny s bazální $GF > 40$ ml/min zjištěny významné rozdíly v renální funkci. Při analýze podskupiny nemocných, kteří zůstali na léčbě sirolimem, bylo zjištěno, že jejich eGF se statisticky významně zlepšila, nicméně zlepšení mělo spíše statistický než skutečně evidentní klinický význam.

Překvapením byla stabilizace eGF v kontrolní skupině nemocných, tj. těch, kteří pokračovali v léčbě CNI. Autoři vysvětlují tento fenomén pečlivější monitorací nemocných v rámci klinické studie než v běžné klinické praxi. Nutno podotknout, že obdobný fenomén popsal již Dudley ve své „creeping creatinine study“, na které participovala i některá česká centra. Jejím cílem bylo zjistit

změny kreatininémie u nemocných s progresivně se zhoršující funkcí štěpu po vysazení CsA a jeho náhradě mykofenolovou kyselinou (MMF). Renální funkce se zlepšila až u 26 % nemocných kontrolní větve, u nichž žádná změna imunosuprese provedena nebyla (Dudley, 2005).

Přes všechny kritické poznámky je nutno souhlasit se závěry autorů studie CONVERT, tj. že změna imunosuprese z CNI na sirolimus přináší největší užitek nemocným s bazální eGF > 40 ml/min, kteří jsou bez proteinurie. Tento „zisk“ sice není velký (vyjádřeno v ml/min eGF), nicméně i „pouhá stabilizace“ funkce štěpu je z klinického hlediska velmi důležitá. Zda se to projeví i zlepšením

přežívání štěpů, nelze z této studie ani odhadnout. V dalších studiích bude nutné nemocné v úvodu sledování lépe charakterizovat podle stupně histopatologického poškození a sledovat je déle než 24 měsíců. Zodpovězeny by měly být i některé otevřené otázky, například jaká je skutečná „bezpečná“ hranice proteinurie pro konverzi z CNI na inhibitory mTOR? Hodnota $U_{pr/cr}$ 0,11 totiž není pro většinu nemocných po transplantaci ledviny reálná.

Literatura

Dudley C, Pohanka E, Riad H, et al. Mycophenolate mofetil substitution for cyclosporine A in renal transplant recipients with chronic progressive allograft dysfunction: the „creeping creatinine study“. Transplantation 2005;79:466–475.

Březen v *The New England Journal of Medicine*

Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Serruys PW, Morice M-C, Kappetein AP, et al., for the SYNTAX Investigators. **Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease.** N Engl J Med 2009;360:961–972.

Celkem 1 800 nemocných s nemocí tří tepen nebo se stenózou levé hlavní koronární arterie bylo randomizováno v poměru 1 : 1 k léčbě revaskularizací pomocí CABG nebo perkutánní koronární intervencí. Primárním sledovaným ukazatelem studie byly hlavní kardiální nebo cerebrovaskulární komplikace (úmrtí z jakýchkoli příčin, iktus, infarkt myokardu anebo opakovaná revaskularizace během 12 měsíců po úvodní revaskularizaci). Obě skupiny nemocných byly podobné v předoperačních parametrech. Hlavní kardiální anebo cerebrovaskulární komplikace do 12 měsíců byly vyšší ve skupině s PCI (17,8 % vs. 12,4 %; $p = 0,002$), zvláště pro vyšší výskyt opakovaných revaskularizací (13,5 % vs. 5,9 %; $p < 0,001$). Výskyt úmrtí a infarktů myokardu byl stejný, ve skupině léčené CABG byl vyšší výskyt iktů (2,2 %, vs. 0,6 % u PCI; $p = 0,003$). Autoři uzavírají, že nemoc tří tepen nebo stenóza levé hlavní koronární arterie má být nadále léčena chirurgickou revaskularizací.

Guan N, Fan Q, Ding J, et al. **Melamine-contaminated powdered formula and urolithiasis in young children.** N Engl J Med 2009;360:1067–1074.

Kontaminace dětských výrobků melaminem v Číně byla spojena se vznikem urolitiázy. Vyšetřeno bylo 421 nemocných dětí do 36 měsíců věku, které požíly kontaminované přípravky. Rodiče dětí vyplnili dotazník a u dětí byla vyšetřena moč, funkce ledvin a jater, poměr kalcia ke kreatininu a bylo provedeno ultrazvukové vyšetření ledvin. Kontaminované mléčné výrobky byly rozděleny na ty s vysokým obsahem melaminu (> 500 ppm), středním (< 150 ppm) nebo žádným obsahem melaminu. Žádný přípravek neobsahoval 150–500 ppm melaminu, a proto tato skupina hodnocena nebyla.

U 50 dětí se vyskytla urolitiáza, u 112 dětí bylo vysloveno podezření na urolitiázu. Mezi dětmi s urolitiázou mělo 5,9 % hematurii a 2,9 % leukocyturii; tyto nálezy se nelišily od nálezů u dětí, u nichž byla urolitiáza pouze suspektní anebo se litiáza u nich nevyskytla. Abnormální renální funkce mělo 9,8 % dětí s litiázou, tubulární léze nebyla zjištěna. Děti, které požíly přípravky s vysokým obsahem melaminu, měly oproti ostatním dětem sedmkrát vyšší riziko vzniku urolitiázy.

Předčasně narozené děti měly 4,5násobně vyšší riziko vzniku litiázy oproti dětem narozeným v termínu. Klinické projevy urolitiázy nebyly typické a onemocnění probíhalo většinou asymptomaticky. Pouze u třech nemocných se litiáza manifestovala oligurií. Autoři doporučují dlouhodobé sledování dětí, které požíly melaminem kontaminované mléčné produkty.

■ KOMENTÁŘ

V září 2008 byl v Číně objeven melamin v mléce, nejprve v sušeném mléce pro dětskou výživu. Počet dětí, které kvůli melaminem kontaminovanému mléku měly zdravotní potíže, dosáhl 94 000; 47 000 dětí bylo hospitalizováno a čtyři děti zemřely. Více než 80 % nemocných bylo mladších než dva roky. Později byl melamin prokázán i v konzumním mléce a dalších mléčných výrobcích celé řady výrobců.

Melamin je 2,4,6-triamino-1,3,5-triazin. Je to organická sloučenina, která se používá při výrobě umělých hmot a průmyslových hnojiv. Melamin se ve vodě rozpouští jen velmi málo. Obsahuje 66 % dusíku. Asi z tohoto důvodu je někdy nezákonně přidáván do potravin, aby maskoval nedostatečný obsah bílkovin. V literatuře lze nalézt podobné otravy pouze ve veterinární medicíně, kde byly popsány žlutavé močové kameny u psů, kteří požíli kontaminovanou potravu, rovněž dovezenou z Číny (1). Výše uvedená studie tak představuje pouze zlomek z celé tragédie. Cenná je ale v tom, že se autoři pokusili charakterizovat rizikové faktory a projevy litiázy u otrávených dětí. Kromě urolitiázy může vést otrava melaminem také k nádorovému bujení, a proto by měly být všechny otrávené děti dlouhodobě sledovány.

Literatura

1. <http://cs.wikipedia.org/wiki/Melamin>

Rees MA, Kopke JE, Pelletier RP. **Brief report. A nonsimultaneous, extended, altruistic-donor chain.** N Engl J Med 2009;360:1096–1101.

Autoři popisují pozoruhodný řetěz deseti transplantací ledvin od žijících dárců, které byly iniciovány v roce 2007 jediným altruistickým dárcem a které proběhly s pomocí dvou velkých registrů zkřížených transplantací. Na těchto transplantacích se podílelo celkem šest transplantčních center v pěti státech USA. V pěti případech byly transplantace uskutečněny simultánně. V ostatních případech byly transplantace ledvin provedeny během dalších pěti měsíců vždy pomocí dárců, kteří byli využiti pro nově registrované příjemce, pro které nebyl v rodině nalezen kompatibilní dárcé.

■ KOMENTÁŘ

Prof. Montgomery se svým týmem demonstroval v tomto sdělení nové možnosti, jak využít stávajících registrů čekatelů pro zkřížené transplantace, které nemusejí nutně proběhnout najednou, ale tak, že se k již existujícím žijícím dárcům přiřadí nově registrovaní příjemci. V ČR jsou dosud prováděny zkřížené transplantace simultánně v jedné době u dvou dvojic dárců-příjemce. Pro to, aby byl proveden výše popsaný řetěz transplantací, je potřeba nalézt altruistického dárce, který věnuje ledvinu komukoli a nemá svého příjemce. V IKEM byla transplantace od altruistického dárce provedena zatím pouze jednou.