

byly základními důvody, které vedly k realizaci experimentálních studií testujících účinnost léčby antagonisty receptoru V2 pro vasopresin. V různých animálních studiích byl prokázán účinek selektivního antagonisty pro V2 receptory – OPC 31260 – na renální akumulaci cAMP a tvorbu cyst v ledvinách. **Klinické studie.** Klinické testování (fáze I a II) antagonistů vasopresinových receptorů V2 neprokázalo významnější nežádoucí účinky – pouze mírnější žízeň a také působení těchto přípravků (tolvaptanu) ve fázi III klinického zkoušení u nemocných se syndromem ne přiměřené sekrece anti diuretického hormonu (tzv. SIADH) a srdečního selhání bylo hodnoceno jako úspěšné (Gheorghiade, 2004). Nedávno byla zahájena studie fáze II testování přípravku OPC-41061 (odvozeného od OPC-31260), který je velmi potentním antagonistou receptorů V2 u nemocných s PCHLAD. Ruggenenti a spol. prokázali v rámci půl roku trvající, placebem kontrolované studie příznivé působení dlouhodobě působícího somatostatinu na rozvoj cystického poškození u nemocných s PCHLAD (Ruggenenti, 2005). Je pravděpodobné, že účinek somatostatinu je podmíněn antagonistickým působením na vasopresin mechanismem útlumu adenyllycyklyzy a tvorby cAMP.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Miroslav Merta, CSc.

Z čeho pramení současný zájem o možnou léčebnou intervenci antagonisty vasopresinu u nemocných s PCHLAD, resp. které faktory tento zájem umožnily? Existuje několik vzájemně se prolínajících příčin. Patří k nim zvláště:

- Nové a stále se rozšiřující poznatky o patogenезi PCHLAD získané především studiem genů PKD a jejich mutovaných proteinů – PC, integrující tak do smysluplného obrazu i dřívější klinická pozorování (včetně pozorování o snížené koncentrační schopnosti ledvin v časně fázi vývoje PCHLAD).
- Schopnost testovat hypotézy o možném příznivém intervenčním účinku na vhodných modelech choroby (viz konkrétně experimentální studie, kterými byla prokázána možnost omezit růst cyst podáním antagonistů receptoru V2 pro vasopresin u zvířecích modelů) (Torres, 2004).
- Vývoj přípravků, antagonistizujících působení vasopresinu, které lze v současnosti použít v rámci klinických testů s předpokladem dlouhodobého podávání.

Nakolik je optimismus (z možnosti nabídnout nemocným s PCHLAD určitou účinnou léčebnou variantu) na místě, je otázkou, neboť možných úskalí je řada. Již interpretace vztahů mezi poruchou koncentrační schopnosti ledvin, polyurií a vývojem chronické renální insuficience nemusí být jednoduchá či jednoznačná. Při analýze vztahu mezi poruchou koncentrační schopnosti ledvin a vývojem renální insuficience v rámci studie MDRD (nejrychlejší pokles glomerulární filtrace byl pozorován u nemocných s největšími objemy moči a nejnižší osmolalitou moči) navrhli např. Hebert a spol. poněkud překvapivé vysvětlení: samotný nadměrný příjem tekutin, a nikoli koncentrační porucha ledvin, způsobuje polyurii, a představuje tak rizikový faktor pro některé nemocné, zvláště pro nemocné s PCHLAD (Hebert, 2003). Také interpolace výsledků získaných z experimentálních studií do klinických podmínek nemusí být vždy odůvodněná a intervenční přístup, úspěšně otestovaný na laboratorním modelu, nemusí být reprodukovatelný v klinické praxi. Z těchto důvodů je mimořádně důležité, nakolik jsou testované přípravky (selektivně) účinné a jaká je jejich snášenlivost pacienty. Z hlediska působení somatostatinu je známo, že ve vysokých koncentracích uplatňuje svůj antidiuretický účinek podobný působení vasopresinu; při fyziologických koncentracích však inhibuje tvorbu cAMP (indukovanou vasopresinem) a propustnost pro vodu. Somatostatin působí inhibičně na růstový hormon, inzulin, glukagon a řadu dalších hormonů centrálního nervového systému a gastrointestinálního traktu. Z této skutečnosti pramenily obavy týkající se možného výskytu nežádoucích účinků při dlouhodobém podání. Ve studii Ruggenentiho užívalo 14 nemocných s PCHLAD dlouhodobě působící somatostatin

– octreotid po dobu šesti měsíců. Snášenlivost přípravku byla uspokojivá, u dvou nemocných došlo k vyřazení ze studie z důvodu vývoje asymptomatických žlučových konkrementů v jednom případě a výrazného únavového syndromu v druhém případě. U třech dalších nemocných se vyskytly přechodně vodnaté průjemy (Ruggenenti, 2005). Antagonisté receptoru V2 jsou látky, které jsou účinné, s nízkým výskytem nežádoucích účinků (zvýšené vylučování moči, žízeň, suchost v ústech).



Je nepochybné, že pokus o ovlivnění růstu cyst v ledvinách, ať již dlouhodobým podáváním antagonistů vasopresinu či jinými léčebnými postupy, bude muset být hodnocen vhodně volenými vyšetřovacími metodami. Lze předpokládat, že časový úsek, během něhož bude nutno možný léčebný účinek testovat, se bude pohybovat v rozmezí řady měsíců až let. V takto relativně krátkém časovém období se pravděpodobně bude třeba zaměřit na ty změny, které předcházejí poklesu glomerulární filtrace. Vývoj morfologických změn na ledvinách představuje tento předstupu a volba a ověření vhodné metodiky je cennou investicí do přípravy plánovaných intervenčních studií. Po stránce metodické představuje významný počín tzv. studie CRISP (Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease). Cílem této prospektivní tříleté observační studie zahrnující 241 nemocných s PCHLAD s normální či lehce sníženou glomerulární filtrací bylo zjistit, zda objemy ledvin či cyst mohou být spolehlivě reprodukovány metodou MRI. Studie již byla ukončena a některé předběžné pozitivní výsledky publikovány.

Dlouhodobé podání antagonistů pro vasopresin u nemocných s PCHLAD, které je dnes ve fázi klinického testování, představuje novou léčebnou alternativu, která by mohla významně zpomalit progresi této choroby.

Literatura

- Gheorghiade M, Gattis WA, O'Connor CM, et al. Acute and Chronic Therapeutic Impact of a Vasopressin antagonist in Congestive Heart Failure (ACTIV in CHF) Investigators. Effects of tolvaptan, a vasopressin antagonist, in patients hospitalized with worsening heart failure: a randomized controlled trial. JAMA 2004;291:1963–1971.
- Hebert LA, Greene T, Levey A, et al. High urine volume and low urine osmolality are risk factors for faster progression of renal disease. Am J Kidney Dis 2003;41:962–971.
- Martinez-Maldonado M, Yium JJ, Eknoyan G, Suki WN. Adult polycystic kidney disease: studies of the defect in urine concentration. Kidney Int 1972;2:107–113.
- Ruggenenti P, Remuzzi A, Ondei P, et al. Safety and efficacy of long-acting somatostatin treatment in autosomal-dominant polycystic kidney disease. Kidney Int 2005;68:206–216.
- Seeman T, Dusek J, Vondrak K, et al. Renal concentrating capacity is linked to blood pressure in children with autosomal dominant polycystic kidney disease. Physiol Res 2004;53:629–634.
- Torres VE, Wang X, Qian Q, et al. Effective treatment of an orthologous model of autosomal dominant polycystic kidney disease. Nat Med 2004;10:363–364.

Kvalita života a kvalita dialýzy

Panagua R, Amato D, Vonesh E, Guo A, Mujais S. Health-related quality of life predicts outcomes but is not affected by peritoneal clearance. The ADEMEX trial. Kidney Int 2005; 67:1093–1104.

Kvalita života se stala jedním z kritérií, podle nichž hodnotíme účinnost a úspěšnost terapie nejrůznějších patologických stavů a nemocí. Posuzování kvality života má svá pravidla a meto-

dy, které jsou přesně stanoveny a standardizovány. Opírají se buď o subjektivní výpověď pacienta, či o vyjádření jiné osoby (lékař, sestra). Tzv. subjektivní posouzení (to, jak kvalitu svého života vnímá pacient) je považováno za důležitější a více informativní, než jak posuzuje kvalitu života pacienta jiná osoba.

Termín HRQOL (Health Related Quality of Life) vypovídá o tom, jaký vliv má na kvalitu života nemoc jako taková. Při terminálním selhání ledvin (ESRD) je kvalita života obvykle snížena. Kromě vlastního onemocnění k tomu přispívá například přidružená nemocnost (komorbidita), stav výživy, anémie, zánět a řada dalších okolností, včetně věku a socioekonomického stavu (Khan 1998, Sesso 2003). Zároveň recipročně platí, že QoL (kvalita života) zjištěná validizovanou metodikou je prediktorem pozdější mortality i morbidity (hospitalizací) pacientů léčených pro selhání ledvin. Determinanty kvality života jsou analogické u hemodialyzovaných i peritoneálně dialyzovaných pacientů. Pacienti s úspěšně transplantovanou ledvinou mají kvalitu života vyšší než dialyzovaní a v některých složkách se přibližují zdravým lidem.

Adekvátní dialyzační léčba je spojována se zlepšením prognózy, ale sledování vlivu adekvátnosti dialýzy (dialyzační dávky) na kvalitu života dosud nepřineslo jednoznačné závěry. Předkládaná studie porovnává kvalitu života u dvou skupin peritoneálně dialyzovaných pacientů, tj. zjišťuje, zda se liší kvalita života u pacientů s rozdílnou intenzitou dialýzy (rozdílnou dialyzační dávkou vyjádřenou jako týdenní clearance endogenního kreatininu). Jde o randomizovanou, prospektivní a kontrolovanou studii. Sledování kvality života představuje jen jeden ze sledovaných parametrů, primárním parametrem bylo sledování mortality a morbidity. V tomto pojetí je protokol studie a jeho výsledky dobře znám – jde o studii ADEMEX (ADEquacy of peritoneal dialysis in MEXico). Tato studie byla specificky navržena ke sledování efektu stoupající clearance malých solutů na různé charakteristiky osudu pacientů, včetně kvality života.



Celkem bylo do sledování zahrnuto 965 pacientů léčených metodou CAPD. Zařazení proběhlo v letech 1998–1999, studie byla ukončena v květnu 2001, kdy poslední randomizovaný pacient dokončil dvouleté období sledování, tj. všichni pacienti byli sledováni nejméně dva roky. Randomizací vytvořená kontrolní skupina ($n = 484$) byla dialyzována standardním způsobem (čtyřikrát denně 2 litry dialyzačního roztoku), intervenovaná skupina ($n = 481$) měla základní CAPD režim modifikovaný s cílem dosažení týdenní clearance kreatininu vyšší než 60 litrů za týden.

Byl použit dotazník KDQOL (Kidney Disease Quality Of Life). Tento dotazník představuje komplexní instrument k posouzení širokého kontextu kvality života (QoL). Kombinuje generický instrument SF-36 („short form“ dotazník, zjišťující obecně kvalitu života bez ohledu na podstatu onemocnění) se specifickým instrumentem zaměřeným cíleně na onemocnění ledvin. Parametry kvality života (QoL) byly vyšetřovány při zahájení studie, dále za 6, za 12 a za 24 měsíců terapie.

Pacienti obou skupin byli na počátku sledování zcela srovnatelní (etiologie ESRD, parametry dialýzy, biochemické ukazatele, sumární skóre ukazatelů kvality života). Průměrný věk v obou skupinách byl 47 let, 42 % pacientů bylo diabetiků, průměrná délka dialyzačního léčení před zahájením studie byla 13 měsíců, nově do dialyzačního léčení vstoupilo 42 % pacientů. Více než 50 % pacientů zahajovalo dialyzační léčení při clearance endogenního kreatininu nižší než

1 ml/min (0,0167 ml/s) (!). Iničiální hodnoty celkové týdenní peritoneální clearance kreatininu byla 44 litrů/týden, index Kt/V 1,59 (začítána pouze peritoneálně dialyzační část). Kontrace albuminu v séru byla 29 g/l a koncentrace hemoglobinu 90 g/l.

U intervenované skupiny bylo denní množství napouštěného dialyzačního roztoku zvyšováno s cílem dosažení celkové týdenní clearance kreatininu 60 litrů/týden. V průběhu sledování se tedy obě skupiny v tomto parametru statisticky významně lišily: peritoneální clearance kreatininu/týden byla $46 \pm 0,45$ litrů/týden u kontrolní skupiny (tj. u pacientů provádějících po celou dobu sledování čtyři výměny dialyzačního roztoku denně) a $57 \pm 0,48$ l/týden pro intervenční skupinu ($p < 0,001$). Analogický rozdíl byl i u hodnot Kt/V ($1,62 \pm 0,02$ vs. $2,13 \pm 0,02$; $p < 0,001$). Během dvou let sledování poklesla reziduální funkce ledvin, pokles byl v obou skupinách shodný (0,20 ml/min, tj. 0,033 ml/s).

Opakované vyšetření kvality života ukázalo v intervenované skupině určité zlepšení v oblasti fyzické (funkční) složky po půl roce sledování. V dalším období tento rozdíl již zaznamenaný nebyl a lze říci, že kvalita života při posouzení metodou KDOQL nezávisela na dialyzační dávce. Nebylo prokázáno, že zvýšení účinnosti dialýzy pro odstraňování malých molekul zvyšuje kvalitu života v dvouletém sledovaném období.

Podstatným zjištěním studie však byla souvislost kvality života s prognózou pacientů. Pacienti byli rozděleni do skupin podle skóre fyzikální komponenty kvality života (parametr PCS – physical score summary). Hranicí byla průměrná hodnota všech vyšetřených, která představovala 37,5 (pro srovnání – test je standardizován tak, že průměr u zdravé populace dosahuje skóre 50, s přípustnou odchylkou ± 10). Přežívání pacientů po dvou letech sledování bylo výrazně vyšší u těch, kteří měli PCS vyšší. Rozdíl byl patrný již po jednom roce a po dvou letech představoval přibližně 60 % vs. 80 %, statistická významnost rozdílu byla $p < 0,0001$. Stejný rozdíl a stejná statistická významnost byla zaznamenána pro MCS (mental score summary) a rovněž pro celkové skóre kvality života vztažené k selhání ledvin (tzv. KDCS, kidney disease summary score). Klíčovým zjištěním je, že tento rozdíl v prognóze byl zcela identický v intervenované i kontrolní skupině, jinými slovy, dialyzační dávka neovlivnila kvalitu života a ani prognózu pacienta. Faktorem, který byl spojen s horší prognózou, byla nižší kvalita života při zahájení studie.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.

Kvalitu života posuzujeme ve třech složkách: fyzikální, psychosociální a duševní. V kontextu kvality života jsou neoddělitelně spojeny. Všechny tyto tři „domény“ mají celou řadu jednotlivých komponent a byly vyvinuty postupy, jak je stanovit a kvantifikovat.

K velmi jednoduchým, použitelným v denní praxi a přitom pro orientaci dostatečně vypovídajícím patří Karnofsky Performance Scale, ta ovšem není specifickou metodou pro nemoci ledvin a selhání funkce ledvin (patří ke „generickým“ metodám). Další dosti známou metodou je SF-36. Podrobné vyšetření umožňuje instrument KDQOL. Generická složka SF-36 zahrnuje osm položek, týkajících se celkového, fyzického a duševního zdraví. Druhá část, označovaná jako KDQ, zahrnuje 11 položek, vztažených již přímo k základnímu onemocnění (selhání ledvin a jeho léčba).

Dotazník kvality života KDQOL je považován za nejkomplexnější instrument. Využívá se zejména při podrobnějších sledováních a studiích. Považuje se za vysoce validní, vypovídá ve svém celku o všech dimenzích kvality života: fyzikální komponentě (funkční zdatnost, bolest, únava a mnoho dalších podsložek), psychické a sociální (včetně například kognitivních funkcí, deprese, kvality sociálních interakcí atd.).

Studie ADEMEX navázala na závěry studie CANUSA. Měla ověřit vliv dialyzační dávky na mortalitu. Jak známo, tuto souvislost

neprokázala. Avšak v detailnějším rozboru upozornila na význam bilance vody a sodíku, neboli na skryté riziko převodnění peritoneálně dialyzovaných pacientů, zejména těch, kteří mají vysokou propustnost peritonea. Ti totiž „dobře dialyzují“, avšak „špatně ultrafiltrují“. Zdánlivě dostatečná dialyzační dávka tak u nich může být spojena s převodněním, jehož negativní důsledky převáží nad pozitivem vyplývajícím z odstranění katabolitů. Za pozornost též stojí, že základní laboratorní parametry (albumin, hemoglobin) byly podstatně nižší, než považujeme za doporučené, resp. požadované. Nelze vyloučit, že se mohly na výsledcích kvality života odrazit.

Práce pro srovnání uvádí i výsledky sledování kvality života ve studii DOPPS (Mapes, 2003). Při grafickém znázornění je skóre složek zahrnutých v dotazníku SF-36 (tj. nespecifických pro onemocnění ledvin) ve studii DOPPS vyšší, avšak skóre vztahující se k onemocnění ledvin (KDCS) bylo vyšší ve studii ADEMEX, rozdíl však nejsou statisticky zhodnoceny. Obě studie však shodně konstatují, že kvalita života je vlastně ukazatelem další prognózy pacienta. Kvalita života, jak uvedeno, je dána pacientovou percepcí, a nemusí být tedy patrna při klinickém vyšetření. Vyšetření kvality života některou ze standardizovaných metod by mělo být součástí klinické praxe. Výsledky by měly být východiskem k opatřením a úsilí, které by pacientovu kvalitu života cíleně zlepšovalo.

Literatura

Khan IH. Co-morbidity: The major challenge for survival and quality of life in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:76–79.

Mapes DL, Lopes AA, Satayathum S, et al. Health related quality of life as a predictor of mortality and hospitalization: The dialysis outcomes and practice patterns study (DOPPS). *Kidney Int* 2003;64:605–615.

Paniagua R, Amato D, Vonesh E, et al. Effects of increased peritoneal clearances on mortality rates in peritoneal dialysis. ADEMEX, a prospective, randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1307–1320.

Sesso R, Rodrigues-Neto JF, Ferraz MB. Impact of socioeconomic status on the quality of life of ESRD patients. *Am J Kidney Dis* 2003;41:186–195.

Fetuin A, přirozený cirkulující inhibitor kalifikací, je snížen u dialyzovaných pacientů s malnutricí a zánětem a je negativním prognostickým faktorem kardiovaskulární mortality

Stenvinkel P, Wang K, Qureshi A, Axelsson J, Pecoits-Filho R, Gao P, Barany P, Lindholm B, Hogestrand T, Heimbürger O, Holmes C, Challeng M, Nordfors L. Low fetuin A levels are associated with cardiovascular death: impact of variations in the gene encoding fetuin. *Kidney Int* 2005;67:2383–2392.

Fetuin A patří k látkám, kterým je v současné době věnována velká pozornost. Jde o cirkulující glykoprotein syntetizovaný v játrech. Je označován též jako α_2 -Heremansův-Schmidtův glykoprotein (AHSG). Jeho fyziologickou rolí je inhibice precipitace kalcia. V experimentu bylo demonstrováno, že chybění genu pro fetuin A je spojeno s masivními viscerálními i cévními kalcifikacemi a velmi časnou mortalitou (Schafer, 2003). Dialyzovaní pacienti mají sérové koncentrace fetuinu A podle nedávno publikovaných studií výrazně nižší ve srovnání se zdravými kontrolami (Ketteler, 2003). Faktory, které koncentraci fetuinu A snižují, se intenzivně zkoumají. Patří k nim zánět a malnutrice (Wang, 2005).

Je prezentována prospektivní studie sledující vzájemný vztah koncentrace fetuinu A v séru a vybraných ukazatelů zánětu, nutrice a kardiovaskulárního postižení u dialyzovaných pacientů.

Rovněž je sledován prognostický význam fetuinu A (souvislost koncentrací fetuinu A v séru a přežívání). Do sledování bylo zařazeno 258 pacientů zahajujících dialyzační léčbu pro selhání ledvin, podmínkou byl věk do 70 let, nepřítomnost infekce a souhlas pacienta se studií.

Vstupní charakteristiky souboru byla následující: průměrná glomerulární filtrace 0,11 ml/s; průměrný věk 52 let; 161 mužů; diabetes mellitus ve 30 %, kardiovaskulární komplikace ve 35 %. Průměrná délka sledování byla 3,5 let (rozmezí 0,1 až 9 let).

Na počátku studie byly stanoveny sérové koncentrace albuminu, CRP a hsCRP (vysoce senzitivního, „high sensitivity“), interleukinu-6 a fetuinu A (odběry z venózní krve, vždy na lačno), po 12 měsících byla opakována stanovení albuminu, hsCRP a fetuinu A u 131 pacientů. Fetuin byl stanoven sendvičovou imunoenzymatickou metodou s využitím dvou specifických protilátek, neboli s vysokou senzitivitou i specificitou.

Stav nutrice byl posuzován metodou SGA (subjective global assessment; malnutrice = SGA ≥ 2) (Detsky, 1987). Duplexní sonografii byly vyšetřeny karotické arterie – zesílení intimy a medie nad 1 mm bylo považováno za signifikantní z hlediska přítomnosti plátů.

Peritoneální dialýza byla zvolena jako metoda náhrady funkce ledvin u 55 % pacientů. Mezi pacienty léčenými hemodialýzou a peritoneální dialýzou nebyl při zahájení studie zjištěn rozdíl v žádném ze sledovaných laboratorních či jiných parametrů. Během sledování zemřelo 88 pacientů (61 na kardiovaskulární komplikace). Sto dva pacientů bylo transplantováno.

U velké části pacientů a u souboru zdravých kontrol byla provedena genotypizace (polymorfismus genu pro fetuin A).

Střední hodnota (medián) koncentrace fetuinu A v séru (0,225 g/l; rozmezí 0,026–0,926 g/l) byla velmi významně nižší než u zdravých kontrol (0,549 g/l; 0,350–0,950 g/l) ($p < 0,0001$). Dialyzovaní diabetici měli koncentraci fetuinu A v séru významně nižší než nediabetici (medián 0,191 g/l vs. 0,240 g/l; $p < 0,01$). Pacienti s malnutricí podle SGA metody ($n = 88$) měli koncentraci fetuinu A výrazně nižší než pacienti bez malnutrice ($n = 160$) (medián 0,207 vs. 0,262 g/l; $p < 0,05$). Více než 90 % pacientů s anamnézou kardiovaskulárního postižení mělo sonograficky detekované pláty v karotidách, oproti necelým 60 % u pacientů bez této anamnézy. Mnohorozměrová analýza ukázala, že výskyt plátů koreluje pouze s věkem ($p < 0,001$) a sérovou koncentrací fetuinu A ($p < 0,05$; inverzní vztah). Současně byla zjištěna pozitivní korelace mezi fetuinem A a sérovou koncentrací albuminu ($p < 0,0001$). Mezi sérovou koncentrací fetuinu A a koncentrací interleukinu 6 byla zjištěna inverzní korelace ($p < 0,01$), stejný vztah byl zaznamenán mezi hsCRP a fetuinem A v séru. To znamená, že fetuin A souvisí s nutricí (pozitivně) a současně se zánětem (negativně).

Prognóza pacientů se vstupní sérovou koncentrací fetuinu A na počátku sledování vyšší či rovnou hodnotě medianu byla významně lepší než prognóza těch pacientů s terminálním chronickým selháním ledvin, u nichž koncentrace fetuinu A v séru byla nižší než hodnota medianu celého souboru. Podle grafického znázornění Kaplan-Meierovy křivky bylo přežívání po třech letech přibližně 80% vs. 50% (pro tzv. neadjustované hodnoty). Měření fetuinu A tedy může poskytnout cennou prognostickou informaci.

I když sérové koncentrace fetuinu A byly zčásti ve vztahu k polymorfismu genu pro fetuin A, u jednotlivých polymorfismů byly vždy nižší koncentrace u těch pacientů, jejichž CRP bylo vyšší než 10 mg/l ve srovnání s pacienty bez přítomnosti zánětu. Jinými slovy, hodnoty fetuinu A při identickém genu jsou vždy vyšší, pokud je CRP hodnota nízká.

V dlouhodobém sledování se průměrná koncentrace fetuinu A v séru snížila. Pokles byl shodný u peritoneálně dialyzovaných pacientů i u hemodialyzovaných pacientů (v průměru o 0,069 g/l). Příčina tohoto poklesu není podle autorů známa. K vyhodnocení