

POSTGRADUÁLNÍ NEFROLOGIE

VÝBĚR ZE SVĚTOVÉ LITERATURY S KLINICKÝMI KOMENTÁŘI

Ročník 2 Číslo 6

Prosinec 2004

Řídí redakční rada:

Předseda:

MUDr. Štefan Vítko, CSc.,
Transplantcentrum IKEM, Praha

Členové:

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.,
I. interní klinika 3. LF UK
a Interní oddělení VFN Strahov, Praha

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

Doc. MUDr. Miroslav Merta, CSc.,
Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN,
Praha

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

Informační bulletin
Postgraduální nefrologie

Vydává jako čtvrtletník
Medical Tribune CZ, s. r. o.

Redakce:

Mgr. J. Hořejší
Mgr. D. Lipovská

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

Zástupce:

MUDr. E. Houbová

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

Copyright © 2004

MEDICAL TRIBUNE GROUP

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

- **Léčbou inhibitory ACE lze u pacientů s diabetem 2. typu předejít
vývoji mikroalbuminurie..... 82**
- **Zpomaluje progresi renální insuficience snížení sérových lipidů
jakýmkoli hypolipidemikem, nebo jde o specifický účinek statinů? ... 83**
- **Akutní selbání ledvin po transplantacích jater, srdce a plic 85**
- **Proteinurie významnější než angiotensin II v progresi
chronických nefropatií? 86**
- **Klinický obraz akutní tubulointersticiální nefritidy 87**
- **Fokálně segmentární glomeruloskleróza 89**
- **Volba koncentrace kalcia v peritoneálním dialyzačním roztoku 91**
- **Rejstřík věcný 94**
- **Rejstřík jmenný 95**



www.nefrol.cz

Vydávají:

Česká nefrologická společnost a Česká transplantační společnost



Česká
Transplantační
společnost

Vychází díky vzdělávacímu grantu společnosti ROCHE s. r. o.

Léčbou inhibitory ACE lze u pacientů s diabetem 2. typu předejít vývoji mikroalbuminurie

Ruggenti P, Fassi A, Parvano Ilieva A, et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004;351:1941–1951.

Diabetická nefropatie je dnes v ekonomicky vyspělých zemích nejčastější příčinou terminálního selhání ledvin. Diabetická nefropatie se vyvíjí zhruba u jedné třetiny pacientů s diabetem 2. typu. Mikroalbuminurie jako nejčasnější známka renálního poškození je každoročně diagnostikována u 2–5 % dalších pacientů s diabetem. Mikroalbuminurie progreduje do manifestní (klinické) proteinurie asi u 20–40 % diabetiků 2. typu. Do stadia terminální renální insuficience progreduje 10–50 % nemocných s manifestní proteinurií. Diabetici 2. typu s mikroalbuminurií jsou ale více než progresí do manifestní diabetické nefropatie a renálního selhání ohroženi kardiovaskulárními komplikacemi. Polovina diabetiků s mikroalbuminurií umírá na kardiovaskulární onemocnění, mikroalbuminuričtí diabetici 2. typu mají třikrát vyšší kardiovaskulární mortalitu než diabetici 2. typu bez známek renálního poškození. Značná část diabetiků s mikroalbuminurií tak umírá na kardiovaskulární onemocnění dříve, než se dožije vývoje terminálního selhání ledvin.

Inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (Ravid et al., 1996) a antagonisté angiotensinu (Parving et al., 2001) snižují u mikroalbuminurických pacientů s diabetem 2. typu riziko vývoje manifestní (klinické) proteinurie. Malé studie naznačily, že antagonisté kalcia non-dihydropyridinového typu (Bakris et al., 1996) snižují mikroalbuminurii srovnatelně jako inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu a že kombinace inhibitorů angiotensin konvertujícího enzymu (ACE) a antagonistů kalcia non-dihydropyridinového typu (verapamil, diltiazem) je dokonce ještě účinnější než monoterapie inhibitory ACE či antagonisty kalcia (Bakris et al., 1998). V malé studii snížil enalapril u normotenzních normoalbuminurických diabetiků 2. typu riziko vývoje mikroalbuminurie (Ravid et al., 1998).

Cílem velké multicentrické dvojité slepé, placebem kontrolované prospektivní randomizované studie BENEDICT (The Bergamo Nephrologic Diabetes Complication Trial) bylo zjistit, zda se u hypertenzních normoalbuminurických pacientů s diabetem 2. typu léčených inhibitorem ACE trandolaprilem, non-dihydropyridinovým antagonistou kalcia verapamilem, nebo kombinací trandolaprilu a verapamilu vyvine mikroalbuminurie méně často než u pacientů léčených placebem.

Do studie bylo zařazeno celkem 1 204 pacientů starších než 40 let s hypertenzí (u neléčených pacientů s krevním tlakem vyšším než 130/85 mm Hg nebo s antihypertenzní léčbou nutnou k dosažení těchto cílových hodnot), diabetem 2. typu (dle kritérií WHO, trvající ne déle než 25 let), albuminurií nižší než 20 µg/min ve dvou ze tří po sobě jdoucích sterilních

nočních vzorcích a sérovou koncentrací kreatininu nižší než 133 µmol/l. Do studie nebyli zařazeni pacienti s glykovaným hemoglobinem vyšším než 11 %, s ne-diabetickým onemocněním ledvin nebo specifickými indikacemi či kontraindikacemi inhibitorů ACE či antagonistů angiotensinu. Po vymývacím období, během něhož byly vysazeny léky interferující se systémem renin-angiotensin-aldosteron a blokátory kalciového kanálu non-dihydropyridinového typu, byli pacienti randomizováni k léčbě verapamilem (240 mg SR jednou denně), trandolaprilem (2 mg denně), kombinací trandolaprilu (2 mg denně) a verapamilu (180 mg SR jednou denně), nebo k užívání placeba. Cílový krevní tlak byl 120/80 mm Hg. K dosažení tohoto tlaku bylo možno k léčbě přidat postupně diuretikum, α-blokátor, centrální sympatolytikum, či β-blokátor, minoxidil a dihydropyridinový blokátor kalciového kanálu s dlouhodobým účinkem. Cílový glykovaný hemoglobin byl 7 %, pacienti neomezovali v dietě ani sůl, ani bílkoviny. Střední doba sledování byla 3,6 roku. Primárním sledovaným parametrem byl čas do vývoje mikroalbuminurie.

Průměrný věk pacientů byl cca 62 let, průměrný BMI cca 29, vstupní krevní tlak cca 150/87 mm Hg, průměrná vstupní albuminurie byla 5 µg/min, průměrný glykovaný Hb byl asi 5,8 %. Většina (asi 60 %) pacientů byla léčena perorálními antidiabetiky, asi 6 % pacientů bylo vstupně léčeno inzulinem, zbytek pacientů byl pouze na dietě, statiny užívalo méně než 10 % pacientů.

Perzistující mikroalbuminurie se vyvinula u 10 % pacientů na placebo, 11,9 % pacientů léčených samotným verapamilem, ale jen u 5,7 % pacientů léčených kombinací trandolapril/verapamil a 6 % pacientů léčených samotným trandolaprilem. Rozdíl mezi trandolaprilem (a kombinací trandolapril/verapamil) a placebem (a verapamilem) byl patrný již po třech měsících. U pacientů léčených trandolaprilem se tak vyvinula mikroalbuminurie ve srovnání s pacienty léčenými placebem (či verapamilem) po více než dvojnásobné době. Krevní tlak dosažený léčbou byl u pacientů léčených trandolaprilem a kombinací trandolapril/verapamil srovnatelný (cca 139/80 mm Hg) a byl statisticky významně nižší než u pacientů na placebo či léčených verapamilem (142/83, resp. 141/82 mm Hg). Léčba byla dobře tolerována. Během sledování zemřelo celkem 12 lidí, nefatální kardiovaskulární příhody se vyvinuly přibližně u 4 % nemocných ve všech skupinách. Kašel se vyvinul u pěti pacientů léčených kombinací trandolapril/verapamil, u čtyř pacientů léčených trandolaprilem a u dvou pacientů léčených placebem. Všichni tito pacienti přerušili léčbu a byli ze studie vyřazeni.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

V komentované studii tedy kombinace trandolapril/verapamil a trandolapril samotný významně snížily u hypertenzních normoalbuminurických diabetiků

2. typu riziko vývoje mikroalbuminurie, verapamil samotný byl bez účinku. Vliv trandolaprilu byl výraznější než by odpovídalo malému rozdílu v krevním tlaku mezi sledovanými skupinami.

U hypertenzních normoalbuminurických diabetiků 2. typu jsou tedy inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu v léčbě hypertenze lékem volby, protože na rozdíl od blokátorů kalciového kanálu a jiných anti-hypertenziv významně snižují riziko vývoje mikroalbuminurie (a prodlužují čas do vývoje albuminurie), a tím snižují i riziko fatálních i nefatálních kardiovaskulárních příhod i riziko vývoje manifestní diabetické nefropatie a terminálního selhání ledvin.

Významné studie publikované v roce 2001 prokázaly, že blokátory receptorů AT_1 pro angiotensin II zpomalují u hypertenzních pacientů s diabetem 2. typu a manifestní (klinickou) proteinurií riziko progresy renální insuficience jak ve srovnání s placebem (Brenner et al., 2001; Lewis et al., 2001), tak ve srovnání s antagonistou kalcia amlodipinem (Lewis et al., 2001). Riziko vývoje proteinurie u hypertenzních mikroalbuminurických pacientů s diabetem 2. typu výrazně snížil také antagonist angiotensinu irbesartan (Parving et al., 2001). Rovněž inhibitory ACE snižují u mikroalbuminurických pacientů s diabetem 2. typu ve srovnání s placebem riziko vývoje proteinurie (Ravid et al., 1996), u pacientů s manifestní diabetickou nefropatií nemáme s inhibitory ACE studie srovnatelného rozsahu jako studie s antagonisty angiotensinu. Ve stejném čísle *New England Journal of Medicine* jako komentovaná práce byla ale publikována studie Barnetta et al. (2004), ve které bylo 250 pacientů s diabetem 2. typu a nefropatií randomizováno k léčbě telmisartanem (80 mg) nebo enalaprilem (20 mg) a sledováno pět let. Rychlost poklesu glomerulární filtrace se u pacientů léčených telmisartanem a enalaprilem významně nelišila. Lze tedy předpokládat, že renoprotektivní účinek inhibitorů ACE a antagonistů angiotensinu je u pacientů s diabetem 2. typu a nefropatií srovnatelný.

Komentovaná studie Ruggentioho et al. je průlomová v tom, že u hypertenzních normoalbuminurických pacientů s diabetem 2. typu prokazuje preventivní účinek inhibitorů ACE na vývoj mikroalbuminurie. Dosavadní léčebné doporučení: u diabetiků 2. typu zahájit léčbu antagonisty angiotensinu či inhibitory ACE nejpozději ve fázi mikroalbuminurie, a to i když jsou normotenzní, bude nutno změnit – hypertenzní diabetiky 2. typu je třeba léčit inhibitory ACE či antagonisty angiotensinu, i když jsou normoalbuminurici.

Literatura

Bakris GL, Copley JB, Vicknair N, et al. Calcium channel blockers versus other antihypertensive therapies on progression of NIDDM associated nephropathy. *Kidney Int* 1996;50:1641–1650.

Bakris GL, Weir MR, De Quattro V, et al. Effects of an ACE inhibitor/calcium channel antagonist combination on proteinuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1998;54:1283–1289.

Barnett AH, Bain SC, Bouter P, et al. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2004;351:1952–1961.

Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861–869.

Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851–860.

Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:870–878.

Ravid M, Lang R, Rachmani R, et al. Long-term renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in non-insulin-dependent diabetes mellitus: a 7-year follow-up study. *Arch Intern Med* 1996;156:286–289.

Ravid M, Brosh D, Levi Z, et al. Use of enalapril to attenuate decline in renal function in normotensive, normoalbuminuric patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1998;128:982–988.

Zpomaluje progresi renální insuficience snížení sérových lipidů jakýmkoli hypolipidemikem, nebo jde o specifický účinek statinů?

Tonelli M, Collins D, Robins S, et al. Effect of gemfibrozil on change in renal function in men with moderate chronic renal insufficiency and coronary disease. *Am J Kidney Dis* 2004;44:832–839.

Léčba hypertenze s dosažením cílových hodnot krevního tlaku pod 130/85 mm Hg a použití inhibitorů ACE a blokátorů receptorů AT_1 pro angiotensin II u pacientů s chronickou renální insuficiencí progresivní ztrátu glomerulární filtrace významně zpomalilo, ale nezastavilo. Jedním z faktorů přispívajících k progresi renální insuficience může být dyslipidémie. Retrospektivní post hoc analýza studie CARE (Tonelli et al., 2003) a malá prospektivní studie (Bianchi et al., 2003) naznačují možnost, že rychlost ztráty glomerulární filtrace mohou zpomalovat statiny. Fibráty snižují sérové koncentrace triglyceridů a zvyšují HDL cholesterol. Tento efekt by mohl být významný i u pacientů s chronickým onemocněním ledvin, na druhé straně je však u pacientů s chronickou renální insuficiencí zvýšená toxicita fibrátů. Studie MDRD ukázala, že nízká koncentrace HDL cholesterolu je jedním z rizikových faktorů přispívajících k rychlejší ztrátě renální funkce (Hunsicker et al., 1997). Informace o možném vlivu fibrátů na progresi chronické renální insuficience však zatím chybí.

V komentované práci autoři provedli post hoc analýzu studie VA-HIT (Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial – Rubins et al., 1993), ve které bylo celkem 2 531 mužů mladších než 74 let s pozitivní anamnézou ischemické choroby srdeční (prodělaný akutní infarkt myokardu, angina pectoris s objektivně dokumentovanou koronární ischemií, koronární revaskularizace, angiografický průkaz více než 50% stenózy v alespoň jedné hlavní koronární tepně), koncentracemi HDL cholesterolu < 1 mmol/l, LDL cholesterolu < 3,4 mmol/l, triglyceridů < 3,4 mmol/l

a kreatininu v séru $< 176 \mu\text{mol/l}$ randomizováno k léčbě gemfibrozilem (1 200 mg denně) nebo užívání placebo a sledováno asi pět let. Pacienti nesměli být v průběhu studie léčeni statiny.

U pacientů zařazených do studie VA-HIT byla na základě sérové koncentrace kreatininu, věku, pohlaví a rasy kalkulována glomerulární filtrace dle rovnice ze studie MDRD. Pro další analýzu bylo vybráno jen 399 pacientů se vstupní kalkulovanou glomerulární filtrací v rozmezí 30–59 ml/min, u nichž byly k dispozici alespoň čtyři hodnoty kreatininu během doby sledování. Průměrný věk sledovaných pacientů byl $67,3 \pm 5,2$ let, 91 % pacientů byli běloši, cca 30 % pacientů byli diabetici, 50 % pacientů bylo hypertenzních, asi 10 % pacientů mělo v anamnéze srdeční selhání, cca 25 % nemocných užívalo inhibitor ACE, téměř 50 % β -blokátor, 82 % užívalo kyselinu acetylsalicylovou. Průměrný vstupní krevní tlak byl 134/77 mm Hg, vstupní hodnota celkového cholesterolu byla cca 4,8 mmol/l, průměrná hodnota LDL cholesterolu byla 2,92 mmol/l, hodnota HDL cholesterolu 0,8 mmol/l a hodnota triglyceridů byla 1,8 mmol/l. V této podskupině bylo 199 pacientů léčeno gemfibrozilem a 200 pacientů dostávalo placebo.

Gemfibrozil u pacientů s glomerulární filtrací 30 až 59 ml/min snížil sérové koncentrace triglyceridů o 0,6 mmol/l a koncentraci celkového cholesterolu v séru o 0,2 mmol/l, hodnota LDL cholesterol se u pacientů léčených gemfibrozilem ve srovnání s pacienty léčenými placebem významně nezměnila, koncentrace HDL cholesterolu u pacientů léčených gemfibrozilem stoupla o 0,06 mmol/l. Průměrná roční rychlost poklesu kalkulované glomerulární filtrace byla u pacientů léčených gemfibrozilem ve srovnání s placebem o 0,49 ml/min/1,73m² rychlejší (rozdíl nebyl statisticky významný). Gemfibrozil neovlivnil významně ani riziko poklesu kalkulované glomerulární filtrace pod 60 ml/min u pacientů se vstupní kalkulovanou glomerulární filtrací vyšší než 60 ml/min. U pacientů léčených gemfibrozilem byl častější výskyt přechodného (10 % vs. 4 %, $p = 0,01$) i trvalého zvýšení sérové koncentrace kreatininu (9 % vs. 5 %, $p = 0,07$) o více než 44 $\mu\text{mol/l}$. Příznivý vliv gemfibrozilu na rychlost ztráty glomerulární filtrace nebylo možno prokázat ani po vyloučení těchto pacientů z analýzy, ani při analýze podskupin podle sérových koncentrací triglyceridů, HDL cholesterolu či hladin inzulinu. Pětiletá mortalita pacientů s kalkulovanou glomerulární filtrací 30–59 ml/min byla v této studii cca 10 % jak u pacientů léčených gemfibrozilem, tak u pacientů, kteří dostávali placebo. U žádného z pacientů léčených gemfibrozilem nebyla zaznamenána rhabdomyolýza ani vzestup kreatinkinázy na více než trojnásobek horní hranice normálních hodnot.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Zvýšené sérové koncentrace triglyceridů, snížená koncentrace HDL cholesterolu a na triglyceridy bohaté li-

poproteinové částice obsahující apoprotein B jsou spojeny se zvýšeným rizikem progresu chronické renální insuficience (Samuelsson et al., 1998). Fibráty snižují sérové koncentrace triglyceridů (o 20–35 %) a mírně zvyšují koncentrace HDL cholesterolu (o 5–20 %). Přesto léčba gemfibrozilem neovlivnila v komentované post hoc analýze podskupiny pacientů studie VA-HIT s anamnézou kardiovaskulárního onemocnění, nízkým HDL cholesterolem a kalkulovanou glomerulární filtrací 30–59 ml/min rychlost poklesu kalkulované glomerulární filtrace. Naopak u pacientů léčených gemfibrozilem byl pozorován častější výskyt přechodného i trvalého zvýšení sérové koncentrace kreatininu. Zejména přechodné zvýšení kreatininu ale ještě nemusí být známkou zhoršené renální funkce, ale může být způsobeno mytoxickou gemfibrozilu.

Chybějící efekt gemfibrozilu na progresi chronické renální insuficience u pacientů ze studie VA-HIT může mít několik příčin. Pro zpomalení progresu renální insuficience může být důležitý pokles LDL cholesterolu, který v této studii u pacientů léčených gemfibrozilem nebyl zaznamenán. Příznivý vliv statinů na rychlost ztráty glomerulární filtrace (Tonelli et al., 2003, Bianchi et al., 2003) nemusí souviset s jejich účinkem hypolipidemickým, ale s dalšími účinky statinů na glomerulární hemodynamiku, endotelovou dysfunkci, akumulaci mesangióvní matrix nebo zánětlivé parametry (CRP, aktivaci monocytů).

Hlavním omezením současné studie je, že glomerulární filtrace nebyla přímo měřena, ale byla kalkulována na základě sérového kreatininu, který může být ovlivněn mytoxickou gemfibrozilu. Sérová koncentrace kreatininu nebyla v této studii měřena v jedné laboratoři, není však pravděpodobné, že by rozdíly v hodnotách naměřených mezi různými laboratořemi (stanovení kreatininu není standardizováno) měly systematický vliv na pozorované výsledky. Gemfibrozil neovlivňoval progresi chronické renální insuficience u selektované (ale v běžné populaci nijak vzácné) skupiny starších pacientů s kardiovaskulárním onemocněním a snížením glomerulární filtrace středního stupně nejasné etiologie s velmi pomalým poklesem glomerulární filtrace, u nichž nebyla sledována proteinurie. Je možné, že u jiných skupin nemocných s některými typy renálního onemocnění, by mohl být efekt dlouhodobé léčby gemfibrozilem na renální funkci odlišný.

Ačkoli má tedy léčba gemfibrozilem u pacientů s chronickou renální insuficiencí (s poklesem glomerulární filtrace středního stupně) srovnatelný efekt na kardiovaskulární prognózu (Tonelli et al., 2004) jako léčba pravastatinem (Tonelli et al., 2003), simvastatinem či atorvastatinem, komentovaná studie ukazuje, že fibráty (gemfibrozil) pravděpodobně nemají na rozdíl od statinů příznivý vliv na progresi chronické renální insuficience.

Je třeba zdůraznit, že pacienti s chronickou renální insuficiencí jsou výrazně více ohroženi kardiovasku-

lárními komplikacemi než progresí do terminálního selhání ledvin (Wheeler, 2004).

Definitivní odpověď na otázku, zda statiny ovlivňují progresi chronické renální insuficience a zda snižují u pacientů s chronickou renální insuficiencí riziko kardiovaskulárních komplikací by měla dát probíhající rozsáhlá studie SHARP (Baigent et al., 2003).

Literatura

Baigent C, Landray MJ. Study of Heart and Renal Protection (SHARP). *Kidney Int* 2003;84(Suppl):S207–S210.

Bianchi S, Bigazzi R, Caiazza A, et al. A controlled, prospective study of the effects of atorvastatin on proteinuria and progression of kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;41:565–570.

Hunsicker LG, Adler S, Caggiula A, et al. Predictors of the progression of renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Kidney Int* 1997;51:1908–1919.

Rubins HB, Robins SJ, Iwane MK, et al. Rationale and design of the Department of Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial (HIT) for secondary prevention of coronary artery disease in men with low high-density lipoprotein cholesterol and desirable low-density lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol* 1993;71:45–52.

Samuelsson O, Attman PO, Knight GC, et al. Complex apolipoprotein B-containing lipoprotein particles are associated with a higher rate of progression of human chronic renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:1482–1488.

Tonelli M, Moye L, Sacks FM, et al. Effect of pravastatin on loss of renal function in people with moderate chronic renal insufficiency and cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1605–1613.

Tonelli M, Moye L, Sacks FM, et al. Pravastatin for secondary prevention of cardiovascular events in persons with mild chronic renal insufficiency. *Ann Intern Med* 2003;138:98–104.

Tonelli M, Collins D, Robins S, et al. Gemfibrozil for secondary prevention of cardiovascular events in mild to moderate chronic renal insufficiency. *Kidney Int* 2004;66:1123–1130.

Wheeler DC. Does lipid-lowering therapy slow progression of chronic kidney disease? *Am J Kidney Dis* 2004;44:917–920.

Akutní selhání ledvin po transplantacích jater, srdce a plic

Wyatt CM, Arons RR. The burden of acute renal failure in nonrenal solid organ transplantation. *Transplantation* 2004;78:1351–1355.

A akutní renální selhání představuje prognosticky závažný rizikový faktor morbidit a mortality nemocných hospitalizovaných na interních a chirurgických odděleních. Riziko akutního selhání ledvin je výrazně zvýšeno u nemocných po transplantaci jater, srdce i plic. Vysvětlení tohoto jevu spočívá v oběhové nestabilitě při náročných chirurgických výkonech, přítomném hepatorenálním selhání, nízkém srdečním výdeji a akutní i chronické nefrotoxicitě kalcineurinových inhibitorů – cyklosporinu a tacrolimu. Výskyt akutního selhání ledvin se podle dosavadních literárních údajů značně liší. Cílem této komentované studie bylo zjistit, jaká je incidence akutního selhání ledvin u nemocných po nonrenálních transplantacích a jaký je jeho vztah k morbiditě a mortalitě u nemocných, kteří recentně podstoupili transplantaci. Autoři analyzovali databázi propouštěných nemocných podle dia-

gnóz; nebyli do ní zahrnuti nemocní mladší než 18 let a dále ti, kteří podstoupili současně transplantaci ledviny.

V roce 2002 podstoupilo transplantaci jater, srdce i plic ve státě New York 571 nemocných (358 transplantací jater, 141 srdcí a 20 plic). Průměrný věk nemocných byl 52 let, 10 % nemocných bylo starších než 65 let a 22 % bylo diabetiků.

Akutní renální selhání se vyskytlo u 22 % nemocných po transplantacích jater, u 35 % po transplantacích srdce a u 15 % nemocných po transplantaci plic. Renální selhání vyžadující léčbu dialýzou nebo hemofiltrací bylo přítomno u 7,5 % jaterních transplantací a 10,6 % srdečních transplantací. Celková mortalita za hospitalizace byla 7,3 % u příjemců jater a 9,2 % u příjemců srdečního transplantátu. Nemocní po transplantaci plic nevyvinuli renální selhání vyžadující eliminační metodu a rovněž nikdo z příjemců plic nezemřel při hospitalizaci. Průměrná doba hospitalizace byla 19 dní po transplantaci plic, 31 dní po transplantaci jater a 53 dní po transplantaci plic. Náklady na léčbu činily 188 000 USD po transplantaci jater a 459 000 USD po transplantaci srdce.

Mortalita nemocných s mírným renálním selháním (tedy nevyžadující eliminační léčbu) byla 18,2 % a 26,2 % u nemocných léčených eliminačními metodami. Mnohorozměrová analýza odhalila, že po transplantaci jater bylo riziko úmrtí 8,69krát vyšší, bylo-li přítomno renální selhání nevyžadující eliminační léčbu, a 12,07krát vyšší u nemocných léčených eliminační metodou v porovnání s nemocnými bez renálního selhání. Podobně po transplantaci srdce bylo riziko úmrtí v obou skupinách renálního selhání 3,97krát a 8,96krát vyšší. Renální selhání bylo spojeno s výrazným prodloužením doby hospitalizace o tři týdny a cena této léčby stoupla o více než 115 000 USD, jestliže došlo k selhání ledvin vyžadujícímu léčbu dialýzou nebo hemofiltrací.

Výsledky této práce prokázaly, že akutní selhání ledvin je častou komplikací po transplantaci jater, srdce a plic a nutnost léčby eliminačními metodami představuje nepříznivý prognostický faktor a v neposlední řadě zvyšuje významně cenu těchto transplantací. Tato práce se tak stává východiskem pro další analýzy a terapeutické postupy s cílem omezit výskyt akutního renálního selhání po orgánových transplantacích.

KOMENTÁŘ

MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Akutní selhání ledvin po transplantaci parenchymatózních orgánů představuje významnou komplikaci zvyšující riziko úmrtí těchto nemocných a je spojeno s enormními ekonomickými náklady (Reddy, 2002). Protože po transplantaci ledviny nebo transplantaci ledviny a pankreatu je renální selhání časté a bývá spojeno s akutní tubulární nekrózou či akutní rejekcí, rozhodli se autoři komentované studie popsat výskyt akutního selhání ledvin u nemocných po „nerenál-

ních“ transplantacích. Zuláštnost této studie spočívá ve způsobu sběru dat. Autoři použili oficiální databáze sloužící pro vykazování výkonů pojišťovnam na základě tzv. DRG (diagnosis-related group) a diagnózy byly definovány podle Mezinárodní klasifikace nemocí (9. revize). Jistě se nám objeví úsměv ve tváři, představíme-li si, že bychom sbírali informace podobným způsobem v našich domácích podmínkách. Je ale velmi pozoruhodné, jaké detailní informace zdravotní pojišťovny ve státě New York vyžadují, že umožnily vytvořit tuto práci. Autoři v diskusi spekulují o možném podhodnocení výsledků vyplývajících ze způsobu sběru dat. Na druhou stranu ale možná snaha účtovat co nejvíce komplikací může ovlivnit referovaný výskyt akutního selhání ledvin. Je proto správné, že autoři rozdělili akutní selhání ledvin na mírné, nevyžadující léčbu eliminačními metodami, a na závažné, vyžadující léčbu dialýzou nebo hemofiltrací. Protože většina anglicky psané literatury neuznává pojem renální insuficience, setkáme se i tady s označením renální selhání i pro stavy, které není třeba léčit eliminačními metodami, kdy postačí konzervativní léčba, nebo dokonce kdy jsou zjištěny laboratorní známky nově vzniklé renální dysfunkce. Tato studie je způsobem sběru informací samozřejmě nedokonalá a nemohla odlišit nemocné, kteří měli např. sérovou koncentraci kreatininu 200 $\mu\text{mol/l}$, od nemocných s neoligurickým selháním ledvin a hodnotou kreatininu 500 $\mu\text{mol/l}$, u nichž nebyla dialýza z různých důvodů indikována.

Z klinického pohledu je velmi důležité zjištění, že každý desátý nemocný po transplantaci srdce vyžaduje léčbu eliminačními metodami a každý třetí má v anamnéze zapsané akutní selhání ledvin. Tato práce popisuje výskyt akutního selhání ledvin v průběhu jednoho roku po transplantaci, respektive při hospitalizaci. Dlouhodobá léčba kalcineurinovými inhibitory vede navíc u významné části nemocných po transplantaci srdce k chronické nefrotoxicitě, která může být u menšiny nemocných i podkladem terminálního selhání ledvin vyžadujícího chronickou dialyzační léčbu, případně i transplantaci ledviny (Vitko, Viklicky, 2004). Akutní selhání ledvin po transplantaci srdce i jater je známým rizikovým faktorem vzniku terminálního selhání ledvin v delším odstupu od transplantace. I když je výskyt akutního selhání ledvin po transplantaci jater a srdce podobný, je výskyt fáze III-V chronických onemocnění ledvin (dle K/DOQI) u nemocných po transplantaci srdce výrazně vyšší. Jedním z vysvětlení tohoto jevu je přítomnost časté povšechné aterosklerózy podílející se na ischemické nefropatii (Senechal et al., 2004).

Velmi zajímavé je rovněž vyčíslení, jak nákladná je léčba nemocných po transplantaci jater, srdce či plic. Cena za transplantaci jater tak například není, při rekordně nízkém kursu dolaru, ve státě New York a v České republice příliš rozdílná. Transplantace srdce již ale výrazně dražší je. Smyslem práce Wyatta a Aronse bylo ukázat, že renální selhání je spojeno s význam-

ným rizikem úmrtí a nárůstem nákladů na zdravotní péči. Je tedy třeba dále identifikovat rizikové faktory a nalézt postupy, jak snížit výskyt akutního selhání ledvin po orgánových transplantacích. Navíc si z této práce můžeme vzít poučení, že se správně vedené statistiky a výkaznictví zdravotních pojišťoven mohou stát podkladem pro přípravu publikace v prestižním časopise.

Literatura

Reddy VG. Prevention of postoperative acute renal failure. J Postgrad Med. 2002;48:64–70.

Vitko S, Viklicky O. Cyclosporine renal dysfunction. Transplant Proc 2004;36(2 Suppl):243S–247S.

Senechal M, Dorent R, du Montcel ST, Ghossou JJ, Pavie A, Peticlec T, Dubois M, Isnard R, Gandjbakhch I. End-stage renal failure and cardiac mortality after heart transplantation. Clin Transplant 2004;18:1–6.

Proteinurie významnější než angiotensin II v progresi chronických nefropatií?

Benigni A, Corna D, Zoja C, Longaretti L, Gagliardini E, Perico N, Hoffman TM, Remuzzi G. Targeted deletion of angiotensin II type 1A receptor does not protect mice from progressive nephropathy of overload proteinuria. J Am Soc Nephrol 2004;15:2666–2674.

Chronická onemocnění ledvin jsou celosvětovým problémem veřejného zdravotnictví, protože jejich výskyt v poslední dekádě stoupá a jejich léčba je spojena s enormními ekonomickými náklady. Progrese chronických nefropatií do terminálního stadia nezávisí na typu úvodního inzultu a mechanismy podílející se na této progresi jsou podobné u zvířat i u lidí. Nejdůležitější rizikový faktor pro progresi chronických onemocnění ledvin je proteinurie, která odráží zvýšení intraglomerulárních tlaků. Následná reabsorpce proteinu v tubulech přispívá k intersticiálnímu poškození mechanismem zahrnujícím zvýšení exprese genů kódujících vazoaktivní a zánětlivé mediátory. V současnosti je dobře známo, že progresi renálních onemocnění lze kontrolovat pomocí medikamentů blokujících činnost systému renin-angiotensin (RAS). Angiotensin II stimuluje syntézu extracelulární matrix, zánětlivých cytokinů, růstových faktorů, a tak se podílí na tvorbě vaziva. Dosud není jasné, zda je příznivý vliv blokátorů RAS způsoben schopností snižovat množství filtrovaného proteinu, a nebo snižovat produkci zánětlivých mediátorů. Angiotensin II se váže na receptory AT_1 nebo AT_2 . Existují dva typy AT_1 receptorů – AT_{1A} a AT_{1B} , které jsou identické u lidí, primátů i hlodavců. Hlavní izoformou u myši je receptor AT_{1A} . Autoři komentované práce použili ke svým experimentům geneticky upravenou myš, u níž není vůbec přítomen receptor AT_{1A} (tzv. knock out), s cílem studovat mechanismy renoprotekce blokátorů RAS a zjistit, jak se proteinurie a angiotensinu II podílejí na chronickém renálním poškození.

K experimentům byly použity myši kontrolní, které měly receptor ($\text{AT}_{1A}^{+/+}$), a myši, které tento receptor

neměly ($AT_{1A}^{-/-}$). Proteinurie byla navozena tím, že nejdříve byla zvířatům odstraněna jedna ledvina a následně jim byl opakovaně aplikován BSA. Experimenty byly provedeny ve skupinách zvířat s léčbou BSA (+/+, -/-) a bez léčby (+/+, -/-). Experimenty byly buď čtyřtýdenní, nebo jedenáctitýdenní. V dlouhodobém experimentu byla zvířata ještě navíc léčena kalciovým inhibitorem lacidipinen. Na konci experimentu byly ledviny odebrány za účelem histologického vyšetření, imunohistologického průkazu přítomnosti monocytů a makrofágů a přítomnosti endotelinu-1. Pomocí real-time PCR byla následně zjištěna produkce endotelinu-1 v renální tkáni. Koncentrace endotelinu-1 byly stanoveny také v moči.

Autoři zjistili několik významných nálezů. Proteinurie se vyvinula jak u skupin +/+, tak -/-, které dostaly BSA, glomeruloskleróza byla navíc více vyjádřena u +/+ (8 %) než u skupiny -/- (3 %). Zvířata, která neměla proteinurii (bez BSA), neměla ani významnou glomerulosklerózu. Krevní tlak byl nižší u zvířat -/- (léčených i neléčených BSA). Expresie endotelinu-1 (mRNA, peptidu i močových koncentrací) byla významně vyšší u zvířat +/+ léčených BSA oproti skupině neléčených BSA (tedy bez významné proteinurie). V dlouhodobém experimentu měla zvířata bez receptoru $AT_{1A}^{-/-}$ zjevné postižení renální tkáně, ačkoli v menším rozsahu než u skupin s $AT_{1A}^{-/-}$. Zvířata +/+ (s BSA) léčená lacidipinem měla podobný krevní tlak jako -/- a měla i nižší renální hypertrofii. Proteinurie byla také v dlouhodobém experimentu vyšší u zvířat +/+ s BSA než u -/- s BSA.

Výsledky této studie prokázaly, že proteinurie může způsobit renální postižení i bez působení angiotensinu II. Tato studie se tak může stát podkladem vzniku nových účinných renoprotektivních postupů.

KOMENTÁŘ MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Tato studie, jakkoli se zdá být komplikovaná, představuje poměrně jednoduchý experiment, který využil techniky geneticky modifikovaných organismů. Podmínkou přípravy tzv. knock-out zvířat je detailní znalost sekvence genu, jehož funkci chceme studovat. Pomocí technik genového inženýrství lze nyní již poměrně snadno připravit jedince, jemuž sledovaný gen chybí. Je tak možno sledovat chování zvířat, které daný gen mají (tzv. wild type), a porovnat je s jedinci, kteří se liší jen tím, že uvedený gen nemají. Remuzziho skupina mohla pracovat se zvířaty, kterým chyběl gen pro receptor AT_{1A} , a tak tento receptor pro angiotensin II neexprimovala. Poměrně jednoduše navozená proteinurie pak umožnila zjistit, zda je pro progresi chronických změn nezbytná přítomnost receptoru AT_{1A} . Autoři zjistili, že se strukturální změny (i když v menším rozsahu) vyvinou i u myši s proteinurií, které tento receptor nemají.

Proteinurie je nezávislým rizikovým faktorem pro progresi chronických renálních onemocnění do termi-

nální fáze (Pettersen et al., 1995). Pozorování Remuzziho skupiny je důležité, protože dosud nebylo jasné, zda renoprotektivní účinek blokátorů RAS (inhibitorů ACE a blokátorů receptorů AT_1) spočívá v účinném snížení proteinurie nebo zda je tento účinek mediovaný blokádou funkce angiotensinu II. Výsledky této studie dávají spíše za pravdu první možnosti. Klinické zkušenosti s terapeutickými postupy snižujícími proteinurii jsou založeny především na studiích s blokátory systému RAS (Brenner et al., 2001). Výsledky studie COOPERATE ale ukázaly, že kombinovaná léčba inhibitory ACE a blokátory AT_1 je účinnější než léčba jednotlivými preparáty. Tato studie spekovala o významu blokády angiotensinu II, ale ve světle této komentované studie lze pozorování studie COOPERATE vysvětlit i účinnějším antiproteinurickým účinkem kombinované terapie. V klinické nefrologii jsme dnes svědky trendů používání vyšších než obvyklých dávek inhibitorů ACE i blokátorů receptorů AT_1 pro angiotensin II v monoterapii, které mají za cíl snížit dále proteinurii, i když tyto dávky nemají další antihypertenzivní účinky. Pokud budou výsledky této experimentální studie odbornou veřejností přijaty, lze očekávat hledání dalších renoprotektivních postupů, které budou snižovat proteinurii i bez blokády systému RAS.

Literatura

Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S, for the RENAAL study investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-869.

Pettersen JC, Sharon A, Burkart JM, for the Modification of diet in renal disease (MDRD) study group. Blood pressure control, proteinuria and the progression of renal disease. *Ann Intern Med* 1995;123:754-762.

Klinický obraz akutní tubulointersticiální nefritidy

Clarkson MR, Giblin L, O'Connell FP, O'Kelly P, Walshe JJ, Conlon P, O'Meara Y, Dormon A, Campbell E, Donohoe J. Acute interstitial nephritis: clinical features and response to corticosteroid therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:2778-2783.

Hlavními tématy publikované práce jsou klinický obraz akutní tubulointersticiální nefritidy (ATIN) a odpověď na léčbu kortikosteroidy (KS). ATIN je imunologicky podmíněné onemocnění ledvin, vyznačující se přítomností infiltrátu zánětlivých buněk, které nezdědka vede k akutnímu selhání ledvin (ASL). Předpokládá se, že v patogenezi ATIN se uplatňuje mechanismus buněčně podmíněného imunitního poškození. Onemocnění je často spojeno s extrarenálními projevy hypersenzitivity, jakými jsou rash, febrilie a eosinofilie. Imunosupresivní léčba spočívá v nasazení vysokých dávek kortikosteroidů (Rossert J, 2001). Cílem autorů bylo zhodnotit klinický obraz a účinnost léčby kortikosteroidy u všech případů biopsicky ověřených případů ATIN v Beaumont Hospital v Dublinu.

Metody: Byla provedena retrospektivní analýza všech

případů ATIN u dospělých pacientů na nefrologickém pracovišti terciárního typu v období let 1988–2001. U všech nemocných byla provedena renální biopsie, doba sledování byla > 12 měsíců. Vyřazení byli pacienti s akutní pyelonefritidou, se systémovým onemocněním pojiva a/nebo sarkoidózou. *Sledovanými parametry* byly demografické údaje, klinické a laboratorní parametry, nálezy z renální biopsie, možné vyvolávající příčiny ATIN, účinnost léčby kortikosteroidy a závislost na hemodialyzační léčbě. Z hlediska nálezů při renální biopsii byla diagnóza založena na přítomnosti zánětlivého intersticiálního infiltrátu. U všech nemocných byl histologický vzorek vyšetřen mj. elektronovou mikroskopií. Vyřazení byly případy nálezů při renální biopsii obsahující zřetelnou infiltraci polymorfonukleárů (kompatibilní s obrazem akutní pyelonefritidy) a renální biopsie s koincencí akutního glomerulárního postižení (s výjimkou nálezu minimálních změn glomerulů, MCN). *Léčba kortikosteroidy.* Obvyklá léčebná taktika: methylprednisolon 500 mg intravenózně po dobu 2–4 dnů s přechodem na perorální léčbu prednisonem v dávce 0,75 mg/kg ve snižujícím se dávkování v rozmezí 3–6 týdnů.

Výsledky: *Incidence ATIN.* Bylo zjištěno 60 (2,4 %) případů z celkového počtu ($n = 2\,598$) všech renálních biopsií. Tento počet odpovídal 10,3 % všech případů akutního selhání ledvin nejasného původu ve sledovaném období. Počet nálezů s ATIN měl zvyšující trend – z 1 % na 4 % všech renálních biopsií ročně. *Klinické parametry.* Průměrný věk v době renální biopsie byl 65 let, výskyt u obou pohlaví byl obdobný. Od vzniku prvních příznaků do provedení renální biopsie uplynuly obvykle tři týdny. Nejčastějším prvním příznakem byla oligurie (u 51 %), dalšími příznaky byly artralgie (u 45 %), febrilie (u 30 %) a kožní rash (u 21 %). Uveitida byla zjištěna u čtyř nemocných. Periferní eosinofilie byla přítomna u 36 % nemocných a FW byla zvýšena ve 100 %. Průměrná vstupní hodnota kreatininu v séru byla 670 (431–1 031) $\mu\text{mol/l}$ a proteinurie 0,7 g/24 hodin. Hemodialyzační léčba byla zahájena u 58 % pacientů. V histologickém obrazu dominoval lymfocytární infiltrát, přičemž eosinofily byly přítomny až u 94 % případů. Granulomy nebyly pozorovány. *Etiologie.* Nejvýznamněji se uplatňovala nesteroidní antiflogistika (NSA) (u 44 % pacientů), dále antibiotika (u 33 %) a inhibitory protonové pumpy (u 7 % nemocných). *Vývoj.* Dva pacienti zemřeli na příčiny nesouvisející s akutní tubulointersticiální nefritidou. Z 35 hemodialyzovaných pacientů zůstali na chronické hemodialyzační léčbě dva. U obou byly v histologii přítomny pokročilejší fibrotické změny tubulointersticia. U ostatních nemocných byl medián kreatininu v séru v prvním měsíci 181, v šestém 123 a ve 12. měsíci od iniciálních příznaků 141 $\mu\text{mol/l}$. *Účinnost léčby kortikosteroidy.* Hodnocen byl soubor 42 osob. Kortikosteroidy užívalo 26 ze 42 (60 %) nemocných a 16 ze 42 bylo léčeno konzervativně. Vstupní parametry byly u obou podskupin srovnatelné. V období měsíců 1, 6 a 12 byly výsledné hodnoty

kreatininu u obou podskupin obdobné, stejně jako rychlost úpravy renálních funkcí. Etiologie ani přítomnost či nepřítomnost eosinofilie neměly vliv na prognózu ATIN. Léčba kortikosteroidy nebyla provázána komplikacemi.

Diskuse: Incidence ATIN v komentované práci se nelišila od jiných prací, zajímavý byl postupný vzestup jejího výskytu. Rychlý vývoj onemocnění při absenci specifických příznaků ztěžoval brzké stanovení diagnózy a často vedl k akutnímu selhání ledvin (v rámci studie zahájení hemodialýzy u 58 % nemocných). Velmi stručně lze shrnout analýzu vstupních klinických a laboratorních nálezů v tom smyslu, že byly poměrně měnlivé a nepříznačné. Z hlediska léčby nebyl pozorován příznivý účinek léčby kortikosteroidy ani u celého souboru jako celku, ani v rámci zvýšeně rizikové podskupiny nemocných léčených hemodialýzou. Etiologie ATIN (NSA versus jiné příčiny) prognózu neovlivnila.

Závěrem článku autoři zdůrazňují omezení studie (omezená velikost souboru, retrospektivní charakter) a postulují, že teprve na podkladě rozsáhlejší multicentrické a prospektivní studie bude možno zaujmout fundovaný postoj k léčbě kortikosteroidy u této nosologické jednotky. V mezidobí navrhuji podávat kortikosteroidy nemocným, u nichž je úprava renálních funkcí po vysazení vyvolávajícího léku pozvolnější (> 10–14 dní) (a také nemocným s koincencí MCN).

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Miroslav Merta, CSc.

Ačkoli od prvního popisu hypersenzitivní akutní tubulointersticiální nefritidy (ATIN) uplynulo více než jedno století (Councilman WR, 1898), je problematika této nosologické jednotky stále živá. V současné době představuje skupina ATIN hlavní příčinu všech případů akutního selhání ledvin navozených podáváním léků a odpovídá zhruba za 15 % všech renálních biopsií u pacientů, kteří podstupují biopsické vyšetření z důvodu akutního selhání ledvin nejasného původu (Rossert J, 2001). Zdá se, a to nejen na podkladě analýzy provedené v rámci komentované studie, že lze pozorovat spíše nárůst výskytu tohoto onemocnění. Jako nejpravděpodobnější vysvětlení se jeví zvýšená preskripce látek typu NSA (ale i některých novějších, jako jsou inhibitory protonové pumpy) v kombinaci s relativně vysokým věkem pacientů a sníženou hodnotou glomerulární filtrace (a také sníženým vylučováním dané látky). Volba léčebného postupu – především zahájení či nezahájení léčby kortikosteroidy – závisí dosud do značné míry na subjektivním rozhodnutí, aniž by jej bylo možno podpořit důkazy vyplývajícími z existence dostatečně přesvědčivých klinických studií.

Komentovaná práce představuje jednu z největších původních prací zabývajících se problematikou ATIN, zvláště ve vztahu k účinnosti léčby kortikosteroidy. Účinkem kortikosteroidů na úpravu ATIN hypersenzi-

tivního původu se zabýval pouze omezený počet studií (Pusey CD, 1983; Reddy S, 1998; Rossert J, 2001).

Z hlediska hodnocených klinických příznaků u komentované studie je poměrně typické, že různé klinické extrarenální projevy hypersenzitivity byly nalezeny poměrně nekonstantně, přičemž často byly nezřetelné. V literatuře uváděná „klasická triáda“ příznaků u ATIN (artralgie, febrilie a rash) byla pozorována u méně než 10 % nemocných. Zajímavý je údaj o pozorované koincidenci ATIN a uveitidy u čtyř nemocných, přičemž tato vazba byla popsána poměrně recentně. Naopak tradovaná vazba ATIN na průvodní eosinofilii není patrně tak pevná, jak se někdy uvádí (výskyt ve studii pouze u 36 % pacientů) a její nepřítomnost by tedy neměla vést k mylnému vyloučení ATIN coby možné příčiny u akutního selhání ledvin nejasného původu. Dalším poněkud překvapivým zjištěním byla absence nálezu granulomů v histologických vzorcích a velmi častá přítomnost eosinofilů (u 94 % pacientů) v bioptátu. Nálezy komentované studie se zdají potvrzovat představu, že granulomy lze sice hodnotit jako nález, který pokud je přítomen, dosti významně svědčí pro diagnózu ATIN, avšak jejich výskyt v rámci ATIN je velmi nízký. Co je příčinou tohoto rozporu mezi dříve zdůrazňovanou významností nálezu granulomů při ATIN a současnou realitou (nízký výskyt granulomů u ATIN), není známo. Z hlediska klinického lze na podkladě komentované práce odvodit, že některé příznaky, uváděné v minulosti jako poměrně typické pro ATIN hypersenzitivního původu, mají ve skutečnosti poměrně nízkou hodnotu pro diagnostiku tohoto onemocnění (poměrně nízký výskyt periferní eosinofilie, prakticky žádný zaznamenaný případ granulomů v histologickém obraze). To je jistě cenný závěr pro diagnostické a diferenciálně diagnostické úvahy při nálezu ASL nejasného původu. Studie rovněž potvrzuje zásadní význam renální biopsie pro definitivní diagnostiku hypersenzitivní ATIN.

Pokud jde o vývoj onemocnění – byla prognóza příznivá, a to i u pacientů, u nichž bylo nutno zahájit akutní hemodialyzační léčbu. U dvou z 35 nemocných, u nichž bylo nutno v hemodialýze pokračovat i v dalším období, připouštěl poměrně nepříznivý histologický obraz (s přítomností chronických fibrotických změn v tubulointersticiu) představu, že onemocnění bylo zachyceno poměrně pozdě, či že nasedalo na ledviny poškozené již v minulosti jiným nefrotoxickým procesem. Z hlediska dlouhodobé prognózy je důležité, že s výjimkou dvou výše uvedených nemocných, se chronické selhání ledvin nevyvinulo u žádného pacienta s ATIN ani po více než pěti letech sledování.

Samotná léčba kortikosteroidy byla v minulosti založena na výsledcích dvou studií zahrnujících méně než 25 nemocných (Pusey CD, 1983; Galpin JE 1978). Výsledky těchto prací naznačovaly, že léčba kortikosteroidy vede k rychlejší a úplnější úpravě renálních funkcí. Ačkoli jiné studie tento účinek kortikosteroidů nepotvrdily, autoři významných přehledových prací indikaci k léčbě kortikosteroidy u ATIN obhajují (Red-

dy S, 1998). Výsledky komentované studie nesvědčí ve prospěch léčby kortikosteroidy. Je možné jistě spekulovat o tom, že samotná metodologie studie podskupinu léčenou kortikosteroidy spíše znevýhodňuje. Ačkoli totiž byly vstupní parametry u obou podskupin (léčba KS versus léčba konzervativní) obdobné z hlediska průměrné hodnoty kreatininu v séru, lze předpokládat, že léčba kortikosteroidy byla nasazena spíše u těch nemocných, kde průběh onemocnění imponoval jako závažný (např. z pohledu dynamiky vývoje renálních funkcí). Detailnější analýzu v tomto směru však retrospektivní charakter studie neumožňuje. Dosavadní (obvykle příznivé) zkušenosti s léčbou kortikosteroidy u ATIN hypersenzitivního původu nás opravňují k jejich dalšímu užití, s představou, že teprve na podkladě reprezentativní klinické studie/studií bude možné upřesnit indikace k jejich podání u ATIN.

Literatura

- Councilman WT. Acute interstitial nephritis. *J Exp Med* 1898;3:27–422.
Galpin JE, Sinaberger JH, Stanley TM, *et al.* Acute interstitial nephritis due to methicillin. *Am J Med* 1978;65:756–765.
Pusey CD, Saltissi D, Bloodworth L, Rainford DJ, Christie JL. Drug associated acute interstitial nephritis: clinical and pathological features and the response to high dose steroid therapy. *Q J Med* 1983;52:194–211.
Reddy S, Salant DJ. Treatment of acute interstitial nephritis. *Ren Fail* 1998;20:829–838.
Rossert J. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int* 2001;60:804–817.

Fokálně segmentární glomeruloskleróza

Meyrier A. Nephrotic focal segmental glomerulosclerosis in 2004: an update. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19:2437–2444.

Přehledový článek se zabývá fokálně segmentární glomerulosklerózou (FSGS) spojenou s nefrotickým syndromem. FSGS není onemocnění, avšak léze s ne zcela jasnou prognostickou vahou. Recentně byla navržena následující klasifikace FSGS obsahující pět variant: (1) jinak nespecifikovaná FSGS (klasická FSGS); (2) perihilární varianta; (3) celulární varianta, (4) tip varianta, (5) kolabující varianta (d'Agati, 2004). FSGS bývá klasifikována patologem na podkladě histologického nálezu získaného při renální biopsii (RB). Společným jmenovatelem všech variant FSGS je poškození podocytů. Za základní překážku pro průnik albuminu do močového prostoru se do nedávna považovala glomerulární bazální membrána. Teprve nedávno se začal docenovat význam úzkého interpediculárního prostoru – „slit diaphragm“. Objev nephrinu, jehož mutovaná podoba je podkladem nefrotického syndromu finského typu, vedl k identifikaci řady podocytárních molekul, které jsou vzájemně propojené a/nebo interagují a které hrají zásadní úlohu ve FSGS. Určité poškození podocytů a vývoj FSGS představují společný mechanismus vedoucí k zániku glomerulů u většiny glomerulonefritid (GN). V rámci nefrotické formy

FSGS (a zvláště u relabujících případů FSGS) pravděpodobně navozuje proteinurii hypotetický „cirkulující permeabilní faktor“; ten způsobuje poruchu regulace buněčného cyklu podocytů, které pak prodělávají procesy dediferenciace a transdiferenciace. Z hlediska léčby tak vyvstává otázka, zda je léčba zaměřena na primární etapu vývoje FSGS (tj. na poškození podocytů), či pouze na redukci proteinurie.

FSGS – imunologické onemocnění podocytů. Alespoň u části případů FSGS lze předpokládat, že jejím podkladem je imunitně podmíněná porucha (Shalhoub RJ, 1974), odůvodňující léčbu kortikosteroidy (KS). Pokud není při léčbě KS dosaženo remise, lze usuzovat na jiné – neimunologické – příčiny onemocnění. **FSGS – virové onemocnění podocytů.** Ukázkou této vazby je kolabující FSGS vzniklá v návaznosti na HIV infekci. **FSGS – toxické onemocnění podocytů** Nejznámějším příkladem je experimentálně navozená adriamycinová či puromycinová glomerulonefritida – resp. FSGS. **FSGS – dědičné onemocnění podocytů** Průlomem v chápání FSGS jako vrozeného onemocnění bylo dosaženo odhalením čtyř molekul – nephrinu, podocinu, CD2AP a alpha-actininu-4, jejichž mutací vzniká porucha struktury a funkce podocytů a vyvíjí se FSGS. Je prokázáno, že mutace podocinu (mutace NPHS₂) vedou ke vzniku sporadické FSGS, rezistentní na léčbu kortikosteroidy (Winn MP, 2003; Caridi G, 2003). Podobně mutace ACTN₄ kódující alpha-actinin-4 vedou ke vzniku pozvolna progredující familiální FSGS s autosomálně dominantní dědičností. Konkrétní dopady těchto nových poznatků lze očekávat především v oblasti léčebné (omezení léčby KS u vrozených forem?) a v oblasti transplantací (vylovení dárcovství u osob s vrozenou formou?!).

Léčba kortikosteroidy. Autor zdůrazňuje význam kortikosteroidů pro léčbu nefrotického syndromu. Úplnou remisi kortikosteroidy lze navodit u 50 % nemocných, částečnou u 25 % a rezistentních zůstává dalších 25 % nemocných. U kortikoid-dependentních případů je nezdárka sporné, zda úspěch dosažený léčbou kortikosteroidy není příliš drazé zaplacen jejich četnými toxickými účinky. **Léčba FSGS alkylačními látkami** Odpověď na léčbu cyklofosfamidem (CFA) lze do značné míry předpovědět z odpovědi nefrotického syndromu na kortikosteroidy. Nezdá se, že by užití CFA bylo přínosem pro léčbu FSGS (Tarshish P, 1996). **Léčba FSGS cyklosporinem (CS.)** Úspěšnost léčby cyklosporinem lze do značné míry rovněž odhadnout z odpovědi na kortikosteroidy. Kombinovaná léčba (CS + KS) se zdá být účinnější než léčba samotnými kortikosteroidy (podíl remise až 73 %) a umožňuje snížit dávky steroidů. Samotný účinek cyklosporinu na nefrotický syndrom (a FSGS jako takovou) má nepochybně svou neimunologickou složku. Cyklosporin podávaný v relativně nízkém dávkování (< 5 mg/kg/den) a po dobu často delší než jeden rok patrně zvyšuje odpověď pacientů vůči KS a umožňuje dosáhnout vyššího stupně remise a snížení dávek steroidů. Původní obava z nefrotoxického účinku při dlouhodobém

podání se nepotvrdila. Dlouhodobé podávání i velmi nízkých dávek cyklosporinu (i méně než 3 mg/kg/den) má u části nemocných význam pro udržení remise. **Léčba FSGS tacrolimem (FK506).** Z nečetných publikovaných prací lze vyvodit úspěšnost léčby alespoň u části nemocných. Loeffler popsal dosažení úplné remise u 81 % z 13 dětských pacientů, jimž byl FK 506 podáván, byť provázené vývojem nežádoucích účinků (anémie, křeče, hypertenze, sepse) (Loeffler, 2004). **Léčba FSGS sirolimem.** Ojedinelá pozorování (pozorován pozitivní účinek). **Léčba FSGS mykofenolátem (MMF).** Kasuistická sdělení neumožňují vyvodit směřovací závěry.

Relaps u transplantací ledviny. Relaps je pozorován až u 30 % transplantovaných pacientů s FSGS (v 5 % ztráta štěpu).

V závěru autor předpokládá, že dalšího pokroku v oblasti léčby FSGS bude dosaženo spíše díky výzkumu v genetice a patofyziologii než díky užití „záračných“ nových léků.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Miroslav Merta, CSc.

A. Meyrier z l'Hopital Broussais v Paříži se problematikou fokálně segmentální glomerulosklerózy (FSGS) zabývá dlouhodobě a na toto téma publikoval řadu původních i přehledových prací v prestižních časopisech již od konce 80. let minulého století. Svou přehledovou práci trefně uvedl v tom smyslu, že psát o primární FSGS je jistě výzva, od které by zkušený nefrolog měl patrně tendenci utéci, neboť se nejedná o onemocnění, ale o lézi obkurního patofyziologického podkladu a léčba se provádí látkami, jejichž mechanismus působení je znám jen velmi omezeně. S dávkou optimismu však autor podotýká, že lze přece jen pozorovat, že nejasností týkajících se FSGS každoročně o něco ubývá.

Z hlediska klasifikace FSGS je vhodné zdůraznit, že s ohledem na fokální charakter této léze nelze při omezeném počtu glomerulů získaných při renální biopsii zařazení provést s jistotou. Dále je třeba vnímat skutečnost, že na rozdíl od klasifikace lupusové nefritidy, která má do značné míry význam pro léčebnou taktiku, klasifikace FSGS tento prediktivní charakter nemá (tu má pouze odpověď proteinurie na léčbu, nezávisle na histologii). Pokud jde o variantu tip lesion, je možno připomenout, že někteří autoři v poslední době přiřazují variantu tip lesion do skupiny minimálních změn glomerulů (Stokes, 2004), jiní autoři pak zpochybňují (někdy uvádějí) prognosticky příznivý charakter tip lesion varianty (Chun, 2004).

Morfologické změny při FSGS. Velký důraz klade v přehledovém článku na podocytární změny coby prvotní stadium procesu ústícího do FSGS je do značné míry v souladu s pozorováními, která naznačují, že změny patrně v rámci tzv. minimálních změn glomerulů (tj. fúze pedicel patrně při ultrastrukturálním vyšetření) nejsou nikterak patognomické, a lze je po-

zorovat u celé řady dalších glomerulonefritid, proliferativních i neproliferativních. Ze změn charakteru celulární proliferace se glomerulární poškození postupně vyvíjí do změn charakteru fibrózy a jizvení.

Z hlediska léčby může být důležité posoudit, zda je léčba tzv. kauzální (zaměřená na podocytární poškození) či symptomatická (zaměřená na snížení proteinurie), případně zda ovlivňuje obě složky.

Dědičně vázaným formám FSGS je věnována mimořádná pozornost. Na souboru 60 rodin s familiálně vázaným výskytem FSGS (u případů vyskytujících se v několika generacích) bylo možno pozorovat průměrný věk vzniku klinických příznaků kolem 30 let ($32,5 \pm 14,6$ let) (Conlon, 1999). Tím se ukázalo, že kliniky se může zárodečná mutace projevit až v relativně pozdním věku. U souboru 29 nemocných, kteří měli vrozenou mutaci podocinu a byli rezistentní na léčbu kortikosteroidy, se nepodařilo dosáhnout remise podáním cyklofosfamidu ani cyklosporinu (Ruf, 2004). Nejčastější mutace podocinu (NPHS₂) je lokalizována na chromosomu 1 (1q25-31). Heterozygozní mutace R138Q a R138X ovlivňují metabolické procesy nephrinu (vazbu nephrinu na lipidové transportní mechanismy). Kombinace jedné z uvedených mutací a základní mutace kódující nephrin (NPHS2) navozuje vznik FSGS.

Konkrétní výstupy týkající se aplikace nových poznatků z oblasti vrozených a dědičných forem FSGS jsou teprve v počátcích. Některá pracoviště (především pediatrická) testují u pacientů s kortikoid-rezistentní formou nefrotického syndromu přítomnost či absenci mutace podocinu (Athena Diagnostics, Worcester, MA). Také aplikace metod molekulární biologie pro dárce orgánů u osob s podezřením na mutaci kódující některý z možných podocytárních proteinů je zatím výjimečnou záležitostí. Navíc se zdá, že některá klinická pozorování jsou v určitém rozporu s předpokládaným vývojem – např. lze pozorovat rekurenci FSGS i u vrozených forem FSGS (Ghiggeri, 2004). Nelze patrně vyloučit možnost, že nefrotický syndrom se v rámci FSGS může také vyvíjet jako důsledek interakce mezi vrozenou genetickou abnormalitou a vznikem imunitně podmíněného procesu (tvorbou cirkulujícího permeabilního faktoru).

Z hlediska léčby kortikosteroidy (u dospělých) je nutno zdůraznit potřebu dostatečně intenzivní léčby – a to jak z hlediska délky léčby, tak z hlediska dávkování. Bylo prokázáno, že při obdobném dávkování kortikosteroidů lze dosáhnout při léčbě delší než pět měsíců významně vyšší úspěšnosti než při léčbě kratší (zvl. kratší než dva měsíce). Plná dávka (1 mg/kg/den) by měla být podávána po dobu 8 až 12 měsíců s následným snižováním dávky s cílem zabránit rebound-fenomenu. Většina nemocných jsou však bohužel kortikoid-dependentní (na různé úrovni KS-dependence). Přitom je nutno připomenout, že definice kortikoid-rezistence u dětí a dospělých se poněkud liší (souvisí to se zkušeností, že remise u dospělých bývá dosaženo pozvolněji).

Z hlediska zdůrazňované účinnosti léčby cyklosporinem je patrně na místě zdůraznit fakt, že dlouhodobý účinek (bez průvodní nefrotoxicity) byl popsán u pacientů léčených déle než 12 let nízkými dávkami CyA.

Na okraj tématu rekurence FSGS po transplantaci je vhodné dodat, že pouze v této indikaci se zdá být použití plazmaferézy účinnou metodou, v jiných situacích se užití plazmaferézy v rámci FSGS léčebně neosvědčilo.

Literatura

- d'Agati VD, Fogo AB, Bruijn JA, Jennette JC. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: a working proposal. *Am J Kidney Dis* 2004;43:368–382.
- Caridi G, Bertelli R, Di Duca M, et al. Broadening the spectrum of diseases related to podocin mutations. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1278–1286.
- Chun MJ, Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ. Focal segmental glomerulosclerosis in nephrotic adults: presentation, prognosis, and response to therapy of the histologic variants. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2169–77.
- Conlon PJ, Lynn K, Winn MP, et al. Spectrum of disease in familial focal and segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1999;56:1863–1871.
- Ghiggeri GM, Carraro M, Vicenti F. Recurrent focal glomerulosclerosis in the era of genetics of podocyte proteins: theory and therapy. *Nephrol Dial Transpl* 2004;19:1036–1040.
- Loeffler K, Gowrishankar M, Yiu V. Tacrolimus therapy in pediatric patients with treatment resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004;19:281–287.
- Ruf RG, Lichtenberger A, Karle SM, et al. Patients with mutations in NPHS2 (podocin) do not respond to standard steroid treatment of nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:722–732.
- Shalhoub RJ. Pathogenesis of lipid nephrosis: a disorder of T cell function. *Lancet* 1974;2:556–559.
- Stokes BM, Markowitz GS, Lin J, Valeri AM, D'Agati VD. Glomerular tip lesion. A distinct entity within the minimal change disease/focal segmental glomerulosclerosis spectrum. *Kidney Int* 2004;65:1690–1702.
- Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J, Edelmann CM, jr. Cyclophosphamide does not benefit patients with focal segmental glomerulosclerosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Pediatr Nephrol* 1996;10:590–593.
- Winn MP. Approach to the evaluation of heritable diseases and update on familial focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(Suppl6):vi14–vi20.

Volba koncentrace kalcia v peritoneálním dialyzačním roztoku

Sanchez C, Lopez-Barea F, Sanchez-Cabezudo S, Bajo A, Mate A, Martinez E, Selgas R for the Collaborators of the Multicentre Study Group. Low vs standard calcium dialysate in peritoneal dialysis: differences in treatment, biochemistry and bone histomorphometry. A randomized multicentre study. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1587–1593.

Je prezentována randomizovaná prospektivní multicentrická studie srovnávající roční efekt dvou koncentrací kalcia v peritoneálním dialyzačním roztoku (1,75 vs. 1,25 mmol/l). Cílem studie je odpovědět, zda a jak ovlivní obsah kalcia v dialyzačním roztoku kostní metabolismus a strukturu v dlouhodobém časovém úseku.

Byly vyhodnocovány tři skupiny parametrů: histomorfometrie kosti (bioptický vzorek kosti před zahá-

jením studie a srovnání s bioptickým nálezem po 12 měsících), laboratorní parametry (každé tři měsíce; PTH, osteokalcin, Ca, P, ALP a Mg v séru) a medikace (metabolity vitaminu D, vazače fosfátů v GIT, suplementace Ca).

Do studie bylo zařazeno 44 pacientů z více středisek. Byli randomizováni do dvou skupin po 22 pacientech. Jedna ze skupin byla nadále léčena „standardním“ peritoneálním dialyzačním roztokem o obsahu kalcia 1,75 mmol/l (a obsahem Mg 0,75 mmol/l) (SCD, „standardní Ca v dialyzátu“), druhá byla léčena roztokem se sníženým („low“) obsahem kalcia v dialyzačním roztoku (1,25 mmol/l, LCD; obsah Mg zde byl 0,25 mmol/l). Charakteristika pacientů je následující: chronické selhání ledvin léčené peritoneální dialýzou déle než šest měsíců, nepřítomnost akcentované hyperparathyreózy rezistentní na kalcitriol, hyperkalcémie (celkové Ca vyšší než 3 mmol/l či ionizované Ca vyšší než 1,45 mmol/l), akumulace Al či intoxikace alumi-niem, předchozí transplantace ledviny a/nebo hemodialyzační léčeni delší než devět měsíců.

Po ročním sledování bylo vyhodnoceno 24 pacientů (10 ve skupině SCD, 14 ve skupině LCD), ostatních 20 buď nedokončilo sledování (transplantace ledviny, úmrtí, přecházení na hemodialýzu) nebo u nich nebyl k dispozici bioptický kostní vzorek (odmítnutí opakovaní biopsie, nehodnotitelný odebraný vzorek).

Kostní histomorfometrie byla vyšetřena vždy po dvojitém značení tetracyklinem, tj. byly sledovány dynamické parametry, například rychlost kostního obratu. K vyhodnocení byla použita histomorfometrická kritéria klasifikace výboru Americké společnosti pro kostní a minerálový výzkum (Parfitt 1987). Bi-optický vzorek byl odebrán Bordierovým trepanem šíře 7 mm, neboli obvyklým způsobem.

Medikamentózní léčba v průběhu roku sledování byla vedena tak, aby koncentrace kalcia v séru byla udržována mezi 2,35 a 2,7 mmol/l (celkové kalcium), resp. 1,25 a 1,30 mmol/l (ionizované kalcium), horní přípustná mez koncentrace fosforu byla stanovena na 1,80 mmol/l a cílová koncentrace PTH byla v rozmezí 100–250 pg/ml (imunoradiometrické stanovení intaktní molekuly, San Juan Capistrano, California, referenční rozmezí 10–65 pg/ml).

Výsledky jsou prezentovány ve třech schématech a čtyřech tabulkách. První schéma ukazuje vývoj histologického typu renální osteopatie. Na začátku studie byla adynamická forma kostní nemoci přítomna u 19 pacientů (9 bylo randomizováno do skupiny SCD, 10 do skupiny LCD). Tento nále-z se nezměnil u šesti pacientů SCD skupiny (tj. v 66 %) a u šesti pacientů SCD skupiny (tj. v 66%). U ostatních se rozvinula sekundární hyperparathyreóza „de novo“. U všech pacientů (n = 5) s původní sekundární hyperparathyreózou ve vstupním histologickém vyšetření tento nále-z přetrvával. To znamená, že při daném protokolu studie neovlivnila koncentrace kalcia v dialyzačním roztoku histologický typ renální osteopatie.

Laboratorní parametry v obou podskupinách znázorňují následující dva obrázky. Zatímco koncentrace Ca a P v séru se mezi skupinami nelišily (cílové hodnoty byly v obou skupinách stanoveny shodně a přídatná medikace byla modifikována tak, aby byly dosaženy), koncentrace PTH v čase se mezi skupinami lišila: při používání nižší koncentrace kalcia v dialyzačním roztoku koncentrace parathormonu významně stoupla, a to již ve třetím měsíci léčby a i dále jevila stoupající trend.

Významným faktorem ovlivňujícím histologický typ kostní nemoci byl věk. Opakovaně se diskutuje o tom, že stoupající věk dialyzovaných pacientů je jednou z příčin vyššího zastoupení adynamické kostní nemoci. Pacienti, kteří v kontrolním bioptickém vyšetření měli adynamickou osteopatii, byli výrazně starší než pacienti s hyperparathyreózou (věkový průměr 63 ± 8 let vs. 48 ± 12 let, $p = 0,019$). Stejný trend byl pozorován již při vstupním vyšetření.

Při srovnání farmakologických léčebných postupů vyplynulo, že ve skupině s nálezem hyperparathyreózy v kostním kontrolním bioptickém vzorku byly podávány vyšší dávky vitaminu D těm pacientům, kteří byli léčeni dialyzačním roztokem s vyšším obsahem kalcia. To znamená, že zvýšený obsah kalcia nebyl překážkou podávání vitaminu D. Nižší koncentrace kalcia v dialyzačním roztoku však dovolila užívání vyšších dávek perorálního kalcia a vitaminu D bez rozvoje hyperkalcémie.

Autoři diskutují samostatně všechny tři sledované oblasti: biochemické nálezy, histologické nálezy a srovnání doprovodné léčby. Přípustně, že podstatnou roli v ovlivnění koncentrace PTH mohla hrát i rozdílná koncentrace magnézia (nižší obsah Mg v dialyzačním roztoku ve skupině LCD; změny koncentrace Mg mají na hladinu PTH stejný vliv, jako změny koncentrace Ca, tzn. že je nutno připustit, že takto nízká koncentrace Mg v dialyzačním roztoku mohla přispívat k pozorovanému nárůstu koncentrace PTH).

Je diskutována i kalciová bilance: při LCD je negativní (kalcium přestupuje do dialyzačního roztoku, při SCD je pozitivní (Bender 1992; Johnson 1996). Pozitivní bilance je žádoucí jen u těch pacientů, u nichž se neobáváme důsledků nadměrného přívodu kalcia. Naopak negativní bilance dává prostor pro vyšší bezpečnost perorální aplikace kalciových preparátů (ty jsou stále považovány za základní vazače fosfátů v gastrointestinálním traktu). Ukazuje se však, že dlouhodobá negativní bilance není přívodem kalcia per os plně kompenzována a že snížený obsah kalcia v dialyzačním roztoku zvyšuje koncentraci PTH (to ostatně platí i pro roztok pro hemodialýzu). Nahlíženo z opačné strany, snížení koncentrace kalcia v dialyzačním roztoku by tedy mohlo představovat racionální cestu, jak stimulovat sekreci PTH právě v případech adynamické kostní nemoci spojené s útlumem činnosti příštítných tělísek.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.

Východiskem návrhu protokolu studie je objasnění vztahu mezi obsahem kalcia v dialyzačním roztoku. Dnes je již dobře známo, že pokud kalciová bilance nereflexuje „pufrovací“ schopnost kosti pro kalcium a přijaté kalcium se nemůže zabudovat do skeletu, či naopak, pokud je ze skeletu vlivem PTH nadměrně uvolňováno, vznikají, resp. akcentují se extraoseální kalciová (fosfokalciová) depozita (cévy, myokard, periartikulární oblasti). Koncentrace kalcia v dialyzačním roztoku 1,75 mmol/l je „suprafyziologická“, neboť veškeré kalcium obsažené v dialyzačním roztoku je difuzibilní. Tato koncentrace byla zvolena primárně jako řešení negativní kalciové bilance, která je průvodním znakem chronické ledvinové nedostatečnosti a selhání ledvin a je jedním z patogenetických mechanismů vzniku hyperparathyreózy. Zavedení používání aktivních metabolitů vitamínu D do léčby poruchy fosfokalciového metabolismu ledvin a zejména nabrání aluminiumhydroxidu kalciovými vazací fosforu však znamenají podstatnou změnu v kalciové bilanci, neboť do té doby minimální gastrointestinální přívod kalcia do organismu se významně zvyšuje. Míru tohoto zvýšení však nejsme schopni přímo měřit, koncentrace kalcia v krvi je jen velmi orientačním ukazatelem.

Příliš velký přívod kalcia může suprimovat činnost příštinných tělísek do té míry, že se rozvíjí adynamická kostní nemoc (kostní nemoc s velmi nízkým stupněm remodelace). Tato forma kostní nemoci je při peritoneální dialýze relativně častá. Studie se snaží vysvětlit, zda vznik adynamické kostní nemoci může být důsledkem dlouhodobé pozitivní kalciové bilance (kte- rá je obligatorním důsledkem používání roztoků s koncentrací kalcia 1,75 mmol/l) (Bender, 1992).

Obdobně koncipovanou studii prezentoval již v roce 1996 Johnson: do ročního sledování bylo randomizováno 45 osob, koncentrace kalcia v peritoneálním dialyzačním roztoku 1,25 mmol/l vedla k nárůstu PTH

a současně ke snížení výskytu hyperkalcemických epizod a k umožnění podávání vyšších dávek kalcium karbonátu. Studie však nevyšetřovala kostní histomorfometrii, v tomto ohledu je prezentovaná práce výjimečná. Ukazuje, že u pacientů v peritoneálním dialyzačním programu se mohou vyskytovat obě formy kostní nemoci (hyperparathyreóza i adynamická osteopatie). Typ kostní nemoci není v přímé souvislosti s koncentrací kalcia v dialyzačním roztoku. Nálezy potvrzují složitost vzájemných vztahů jednotlivých patogenetických mechanismů při poruše kostního metabolismu při selhání ledvin a jsou v soublasti s požadavkem na individuální a přitom komplexní diagnostický, preventivní a terapeutický přístup. Obecně tedy neplatí, že by peritoneální dialýza vedla k adynamické kostní nemoci. Naopak, významným faktorem v rozvoji této formy kostního postižení se ukazuje stoupající věk dialyzovaných pacientů.

Protože zvýšení hodnot PTH v dané studii nebylo provázáno akcentací hyperparathyreózy v histomorfometrickém vyšetření kostního vzorku, uzavírají autoři, že používání roztoku s obsahem kalcia 1,25 mmol/l je bezpečné a účelné, neboť umožňuje snadnější titrování kalciových preparátů. V samém závěru však autoři zdůrazňují potřebu individualizovaného přístupu, nedoporučují tedy, aby snížená koncentrace kalcia v dialyzačním roztoku byla považována za „standardní“ způsob léčby.

Literatura

- Bender F, Piraino B, Bernardini J. Calcium mass transfer with dialysate containing 1,25 and 1,75 mmol/l calcium in peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1992;20:367–371.
- Johnson DW, Rigby RJ, McIntyre HD, et al: A randomized trial comparing 1,25 mmol/l calcium dialysate to 1,75 mmol/l dialysate in CAPD patients. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11:88–93.
- Partitt AM, Drezner MK, Glorieux FH, et al: Bone histomorphometry: standardization of nomenclature, symbols and units. *J Bone Miner Res* 1987;2:595–610.
- Slatopolsky E, Weerts C, Norwood K, et al. Long-term effects of calcium carbonate and 2,5 mEq/liter calcium dialysate on mineral metabolism. *Kidney Int* 1989;36:897–903.

PF 2005

Redakční rada
Postgraduální nefrologie

Rejstřík věcný

Akutní nefritida

Klinický obraz akutní tubulointersticiální nefritidy – Clarkson 87

Akutní selhání ledvin

Akutní selhání ledvin po transplantaci jater, srdce a plic – Wyatt 85

Ovlivňuje podávání vysokých dávek furosemidu
průběh akutního selhání ledvin? – Cantarovich 67

ANCA-pozitivní vaskulitida

Léčba ANCA-pozitivní systémové vaskulitidy protilátkou proti
TNF α – Booth 34

Anémie

Farmakoepidemiologie anémie u nemocných po transplantaci
ledviny – Winkelmayer 60

Aterosklerotické renovaskulární onemocnění

Ischemická nefropatie v současnosti – Textor 73

Coxův model

Slovní (nematematické) vysvětlení Coxovy analýzy poměru
rizik – Roodnat 46

Cyklosporin

Dávkování mikroemulze cyklosporinu (ME-CsA) na základě
koncentrací stanovených dvě hodiny po jeho podání (C2)
u stabilních nemocných po transplantaci ledviny – Einecke 4

Diabetická nefropatie

Lze zpomalit progresi diabetické nefropatie inhibicí tvorby
pokročilých produktů glykace? – Kline Bolton 53

Enzymatická substituční léčba

Postižení ledvin při Fabryho onemocnění a náhradní
enzymatická léčba – Siamopoulos 26

Erytropeza

Hyperparathyreóza jako jedna z příčin rezistence
na erythropoetin: patogenetické mechanismy a jejich klinický
význam – Brancaccio 37

Lidský rekombinantní erythropoetin omezuje renální
ischemicko-reperfuční poškození – Patel 77

Protilátky proti erythropoetinu a aplazie červené řady – Rossert 44

Fabryho nemoc

Postižení ledvin při Fabryho onemocnění a náhradní
enzymatická léčba – Siamopoulos 26

Furosemid

Je imunosupresivní léčba idiopatické membranózní nefropatie
účinná? – Perna 66

Glomeruloskleróza

Fokálně segmentární glomeruloskleróza – Meyrier 89

Hemodialyzační léčba

Hodnota hematokritu v jednotlivých kompartmentech cévního
řečiště není konstantní. Je toto zjištění klinicky významné pro
sledování změn hydratace během dialýzy? – Mitra 38

Je rozdíl mezi „high-flux“ a „low-flux“ dialýzou klinicky
významný? Analýza výsledků HEMO studie – Cheung 7

Práva pacientů na dialýzu – jak je formulovat a jak je zajistit
– Andreucci 19

Problematika hemodialýzy v pokročilém stádiu: co o ní víme?
– Joly 6

Stenóza cévního přístupu pro hemodialýzu – Dember 69

Teorie a praxe terapie antihypertenzivy u dialyzovaných
pacientů – Griffith 20

Výskyt žilních stenóz vzniklých při dlouhodobém zavedení
femorálního katétru – Weyde 57

Herbální medicína

Riziko renálního poškození herbálními látkami – Bagnis 75

Hyperhomocysteinémie

Zvýšená koncentrace homocysteinu zvyšuje expresi
transkripčního faktoru pro zánětlivé cytokiny – příspěvek
k poodhalení patogeneze renálního postižení u nemocných
s hyperhomocysteinémií? – Fan Zhang 41

Hyperparathyreóza

Hyperparathyreóza jako jedna z příčin rezistence
na erythropoetin: patogenetické mechanismy a jejich klinický
význam – Brancaccio 37

Hypertenze

Hypertenze dárce negativně ovlivňuje prognózu
transplantované ledviny – Pratschke 40

Léčbou inhibitory ACE lze u pacientů s diabetem 2. typu
předělit vývoji mikroalbuminurie – Ruggenenti 82

Liší se různé typy antagonistů kalcia svým vlivem na progresi
chronických nefropatií? – Bakris 55

Teorie a praxe terapie antihypertenzivy u dialyzovaných
pacientů – Griffith 20

Hypolipidemická léčba

Má hypolipidemická léčba u pacientů s chronickým
onemocněním ledvin stejný vliv na kardiovaskulární morbiditu
jako u pacientů s ischemickou chorobou srdeční? – Fahti 35

Zpomaluje progresi renální insuficience snížení sérových lipidů
jakýmkoli hypolipidemikem, nebo jde o specifický účinek
statinů? – Tonelli 83

Chronické selhání ledvin

Co ovlivňuje kostní denzitu při selhání ledvin? – Zayour 51

Lze osteoporózu u pacientů se selháním ledvin diagnostikovat
na podkladě stanovení kostní denzity? – Cunningham 50

Má hypolipidemická léčba u pacientů s chronickým
onemocněním ledvin stejný vliv na kardiovaskulární morbiditu
jako u pacientů s ischemickou chorobou srdeční? – Fahti 35

Může kyselina listová snížit riziko kardiovaskulárních příhod
u pacientů s chronickým selháním ledvin? – Wrona 23

Idiopatická membranózní nefropatie

Je imunosupresivní léčba idiopatické membranózní nefropatie
účinná? – Perna 66

Prognóza a rizikové faktory idiopatické membranózní
nefropatie provázené nefrotickým syndromem – Shiiki 42

Imunologická tolerance

50. výročí objevu imunologické tolerance – Morris et al. 18

Imunosupresivní léčba

Akutní nefrotoxicita tacrolimu a sirolimu u transplantované
ledviny – Ninova 78

Indukce anti-IL2r protilátkami umožňuje po transplantaci
ledviny imunosupresi bez steroidů – ter Meulen 63

Je imunosupresivní léčba idiopatické membranózní nefropatie
účinná? – Perna 66

Intravaskulární objem

Hodnota hematokritu v jednotlivých kompartmentech cévního
řečiště není konstantní. Je toto zjištění klinicky významné pro
sledování změn hydratace během dialýzy? – Mitra 38

Ischemicko-reperfuční poškození

Lidský rekombinantní erythropoetin omezuje renální
ischemicko-reperfuční poškození – Patel 77

Kardiovaskulární riziko

Má hypolipidemická léčba u pacientů s chronickým
onemocněním ledvin stejný vliv na kardiovaskulární morbiditu
jako u pacientů s ischemickou chorobou srdeční? – Fahti 35

Může kyselina listová snížit riziko kardiovaskulárních příhod
u pacientů s chronickým selháním ledvin? – Wrona 23

Kortikosteroidy

Klinický obraz akutní tubulointersticiální nefritidy – Clarkson 87

Účinnost léčby kortikosteroidy při IgA nefropatii – Pozzi 29

Kyselina listová

Může kyselina listová snížit riziko kardiovaskulárních příhod
u pacientů s chronickým selháním ledvin? – Wrona 23

Lupusová nefritida

Jaká je optimální udržovací léčba u pacientů s lupusovou
nefritidou? – Contreras 24

Metaanalýza studií léčby difúzní proliferativní lupusové nefritidy – Flanc	13
Mikroalbuminurie	
Léčbou inhibitory ACE lze u pacientů s diabetem 2. typu předejít vývoji mikroalbuminurie – Ruggerenti	82
Mikroalbuminurie, na rozdíl od zvýšeného CRP, není rizikovým faktorem aterosklerotického poškození ledvin – Stuvelling	15
Nefropatie chronická	
Liší se různé typy antagonistů kalcia svým vlivem na progresi chronických nefropatií? – Bakris	55
Proteinurie významnější než angiotensin II v progresi chronických nefropatií? – Benigni	86
Zvýšený tonus sympatického nervstva u chronických nefropatií – Blankestijn	58
Nefropatie IgA	
Účinnost léčby kortikosteroidy při IgA nefropatii – Pozzi	29
Nefropatie ischemická	
Ischemická nefropatie v současnosti – Textor	73
Nefrotický syndrom	
Fokálně segmentární glomeruloskleróza – Meyrier	89
Prognóza a rizikové faktory idiopatické membranózní nefropatie provázené nefrotickým syndromem – Shiiki	42
Osteoporóza	
Co ovlivňuje kostní denzitu při selhání ledvin? – Zayour	51
Lze osteoporózu u pacientů se selháním ledvin diagnostikovat na podkladě stanovení kostní denzity? – Cunningham	50
Peritoneální dialýza	
Diagnostika, léčba a prevence peritonitidy při CAPD – stále závažný klinický problém – Troidle	71
Volba koncentrace kalcia v peritoneálním dialyzačním roztoku – Sanchez	91
Peritonitida	
Diagnostika, léčba a prevence peritonitidy při CAPD – stále závažný klinický problém – Troidle	71
Pokročilé produkty glykace	
Lze zpomalit progresi diabetické nefropatie inhibicí tvorby pokročilých produktů glykace? – Kline Bolton	53
Proteinurie	
Dokladů pro poškození tubulů a intersticia ledvin v důsledku proteinurie přibývá – Nakajima	12
Proteinurie významnější než angiotensin II v progresi chronických nefropatií? – Benigni	86
Renální insuficience	
Riziko renálního poškození herbálními látkami – Bagnis	75
Zpomaluje progresi renální insuficience snížení sérových lipidů jakýmkoli hypolipidemikem, nebo jde o specifický účinek statinů? – Tonelli	83
Zvýšená koncentrace homocysteinu zvyšuje expresi transkripčního faktoru pro zánětlivé cytokiny – příspěvek k podhalení patogenese renálního poškození u nemocných s hyperhomocysteinémií? – Fan Zhang	41
Transplantace kombinovaná	
Akutní selhání ledvin po transplantaci jater, srdce a plic – Wyatt	85
Kombinovaná transplantace jater a ledviny: chrání jaterní štěp ledvinu před rejekcí? – Fong	3
Transplantace ledvin	
Akutní nefrotoxicita tacrolimu a sirolimu u transplantované ledviny – Ninova	78
Dávkování mikroemulze cyklosporinu (ME-CsA) na základě koncentrací stanovených dvě hodiny po jeho podání (C2) u stabilních nemocných po transplantaci ledviny – Einecke	4
Farmakoepidemiologie anémie u nemocných po transplantaci ledviny – Winkelmayer	60
Hypertenze dárce negativně ovlivňuje prognózu transplantované ledviny – Pratschke	40
Indukce anti-IL2r protilátkami umožňuje po transplantaci ledviny imunosupresi bez steroidů – ter Meulen	63
Slovní (nematematické) vysvětlení Coxovy analýzy poměru rizik – Roodnat	46
Vliv dopaminu na zánětlivou infiltraci ledvin v experimentálním modelu po navození mozkové smrti – Schaub	62
Uremická toxicita	
Nový přístup k výzkumu v oblasti uremických toxinů – charakteristika a klasifikace dosud známých molekul – Vanholder	10
Wegenerova granulomatóza	
Léčba ANCA-pozitivní systémové vaskulitidy protilátkou proti TNF α – Booth	34
Žilní stenóza	
Stenóza cévního přístupu pro hemodialýzu – Dember	69
Výskyt žilních stenóz vzniklých při dlouhodobém zavedení femorálního katétru – Weyde	57

Ročník 2, 2004

Rejstřík jmenný

(abecedně dle jména prvního autora komentované práce + citace)

Andreucci VE, et al. Rights of chronic renal failure patients undergoing chronic dialysis therapy. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2004;19:30–38.	19
Bagnis CI, et al. Herbs and the kidney. <i>Am J Kidney Dis</i> 2004;44:1–11.	75
Bakris GL, et al. Differential effects of calcium antagonist subclasses on markers of nephropathy progression. <i>Kidney Int</i> 2004;65:1991–2002.	55
Benigni A, et al. Targeted deletion of angiotensin II type 1A receptor does not protect mice from progressive nephropathy of overload proteinuria. <i>J Am Soc Nephrol</i> 2004;15:2666–2674.	86
Billingham RE, et al. viz Morris PJ	
Blankestijn PJ. Sympathetic hyperactivity in chronic kidney disease. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2004;19:1354–1357.	58
Booth A, et al. Prospective study of TNF α blockade with infliximab in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. <i>J Am Soc Nephrol</i> 2004;15:717–721.	34
Brancaccio D, et al. Hyperparathyroidism and anemia in uremic subjects. A combined therapeutic approach. <i>J Am Soc Nephrol</i> 2004;15:S21–S24.	37
Brent L viz Morris PJ	
Brunskill NJ. Albumin signals the coming of age of proteinuric nephropathy. <i>J Am Soc Nephrol</i> 2004;15:504–505.	12
Cantarovich F, et al. High-dose furosemide for established ARF: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. <i>Am J Kidney Dis</i> 2004;44:402–409.	67
Clarkson MR, et al. Acute interstitial nephritis: clinical features and response to corticosteroid therapy. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2004;19:2778–2783.	87
Contreras G, et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. <i>N Engl J Med</i> 2004;350:971–980.	24

Cunningham J, et al. Osteoporosis in chronic kidney disease. <i>Am J Kidney Dis</i> 2004;43:556–571.	50	Pozzi C, et al. Corticosteroid effectiveness in IgA nephropathy: long-term results of a randomized, controlled trial. <i>J Am Soc Nephrol</i> 2004;15:157–163.	29
Dember LM, et al. Randomized controlled trial of prophylactic repair of hemodialysis arteriovenous graft stenosis. <i>Kidney Int</i> 2004;66:390–398.	69	Pratschke J, et al. Donor hypertension increases graft immunogenicity and intensifies chronic changes in long-surviving renal allografts. <i>Transplantation</i> 2004;77:43–48.	40
Einecke G, et al. The value of C2 monitoring in stable renal allograft recipients on maintenance immunosuppression. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2004;19:215–222.	4	Roodnat JJ, et al. The Cox proportional hazards analysis in words: examples in the renal transplant field. <i>Transplantation</i> 2004;77:483–488.	46
Fabre JW <i>viz</i> Morris PJ Fahti R, et al. The effect of long-term aggressive lipid lowering on ischemic and atherosclerotic burden in patients with chronic kidney disease. <i>N Engl J Med</i> 2004;350:971–980.	35	Rossert J, et al. Anti-erythropoietin antibodies and pure red cell aplasia. <i>J Am Soc Nephrol</i> 2004;15:398–406.	44
Fan Zhang, et al. Hyperhomocysteinemia activates NF- κ B and inducible nitric oxide synthase in the kidney. <i>Kidney Int</i> 2004;65:1327–1338.	41	Ruggenti P, et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. <i>N Engl J Med</i> 2004;351:1941–1951.	82
Flanc RS, et al. Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Am J Kidney Dis</i> 2004;43:197–208.	13	Sanchez C, et al. Low vs standard calcium dialysate in peritoneal dialysis: differences in treatment, biochemistry and bone histomorphometry. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2004;19:1587–1593.	91
Fong TL, et al. Analysis of the United network for Organ Sharing database comparing renal allografts and patient survival in combined liver-kidney transplantation with the contralateral allografts in kidney alone or kidney-pancreas transplantation. <i>Transplantation</i> 2003;76:348–353.	3	Shiiki H, et al. Prognosis and risk factors for idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome in Japan. <i>Kidney Int</i> 2004;65:1400–1407.	42
Griffith TF, et al. Characteristics of treated hypertension in incident hemodialysis and peritoneal dialysis patients. <i>Am J Kidney Dis</i> 2003;42:1260–1269.	20	Schaub M, et al. Effect of dopamine on inflammatory status in kidneys of brain-dead rats. <i>Transplantation</i> 2004;77:1333–1340.	62
Hasek M <i>viz</i> Morris PJ Cheung AK, et al. Effects of high-flux hemodialysis on clinical outcomes: results of the HEMO study. <i>J Am Soc Nephrol</i> 2003;14:3251–3263.	7	Siamopoulos KC. Fabry disease: kidney involvement and enzyme replacement therapy. <i>Kidney Int</i> 2003;65:744–753.	26
Ivanyi J <i>viz</i> Morris PJ Joly D, et al. Octogenarians reaching end-stage renal disease: cohort study of decision-making and clinical outcomes. <i>J Am Soc Nephrol</i> 2003;14:1012–1021.	6	Stuveling EM, et al. C-reactive protein and microalbuminuria in their associations with domains of vascular disease. <i>Atherosclerosis</i> 2004;172:107–114.	15
Kline Bolton W, et al. Randomized trial of an inhibitor of formation of advanced glycation end products in diabetic nephropathy. <i>Am J Nephrol</i> 2004;24:32–40.	53	ter Meulen CG, et al. Steroid-withdrawal at 3 days after renal transplantation with anti-IL-2 receptor therapy: a prospective, randomized, multicenter study. <i>Am J Transplant</i> 2004;4:803–810.	63
McLaren A <i>viz</i> Morris PJ Meyrier A. Nephrotic focal segmental glomerulosclerosis in 2004: an update. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2004;19:2437–2444.	89	Textor SC. Ischemic nephropathy. Where are we now? <i>J Am Soc Nephrol</i> 2004;15:1974–1982.	73
Mitra S, et al. The relationship between systemic and whole body hematocrit is not constant during ultrafiltration on hemodialysis. <i>J Am Soc Nephrol</i> 2004;15:463–469.	38	Tonelli M, et al. Effect of gemfibrozil on change in renal function in men with moderate chronic renal insufficiency and coronary disease. <i>Am J Kidney Dis</i> 2004;44:832–839.	83
Morris PJ, et al. Tolerance comes of age. Editorial comment. <i>Transplantation</i> 2003;76:1407–1425.	18	Troidle I, et al. Continuous peritoneal dialysis-associated peritonitis: a review and current concepts. <i>Semin Dial</i> 2003;16:428–437.	71
Nakajima H, et al. Activation of the signal transducer and activator of transcription signaling pathway in renal proximal tubular cells by albumin. <i>J Am Soc Nephrol</i> 2004;15:276–285.	12	Vanholder R, et al. Review on uremic toxins: classification, concentration and interindividual variability. <i>Kidney Int</i> 2003;63:1934–1943.	10
Ninova D, et al. Acute nephrotoxicity of tacrolimus and sirolimus in renal isografts. <i>Transplantation</i> 2004;78:338–344.	78	Weyde E, et al. Femoral and iliac vein stenoses after prolonged femoral vein catheter insertion. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2004;19:1618–1621.	57
Patel NSA, et al. Pretreatment with EPO reduces the injury and dysfunction cause by ischemia/reperfusion in the mouse kidney <i>in vivo</i> . <i>Kidney Int</i> 2004;66:983–989.	77	Winkelmayer WC, et al. Pharmacoepidemiology of anemia in kidney transplant recipients. <i>J Am Soc Nephrol</i> 2004;15:1347–1352.	60
Perna A, et al. Immunosuppressive treatment for idiopathic membranous nephropathy: a systematic review. <i>Am J Kidney Dis</i> 2004;44:385–401.	66	Wrone EM, et al. Randomized trial of folic acid for prevention of cardiovascular events in end-stage renal disease. <i>J Am Soc Nephrol</i> 2004;15:420–426.	23
		Wyatt CM, et al. The burden of acute renal failure in nonrenal solid organ transplantation. <i>Transplantation</i> 2004;78:1351–1355.	85
		Zayour D, et al. Predictors of bone mineral density in patients on hemodialysis. <i>Transpl Proc</i> 2004;36:1297–1301.	51