

# POSTGRADUÁLNÍ NEFROLOGIE

VÝBĚR ZE SVĚTOVÉ LITERATURY S KLINICKÝMI KOMENTÁŘI

Ročník 1 Číslo 2

Červen 2003

## Řídí redakční rada:

### Předseda:

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

### Členové:

**Doc. MUDr. Sylvie Sulková, DrSc.,**  
Interní oddělení Strahov  
1. LF UK a VFN, Praha

**Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.,**  
I. interní klinika 1. LF UK a VFN,  
Praha

## Informační bulletin

### Postgraduální nefrologie

Vydává jako čtvrtletník

MMN – Mezinárodní medicínské  
nakladatelství, 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 © 2003

MMN – Mezinárodní medicínské  
nakladatelství s. r. o. Praha.

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

■ <b>Editorial.....</b>	<b>2</b>
■ <b>Mírná chronická renální insuficience je spojena se zvýšenou kardiiovaskulární mortalitou.....</b>	<b>3</b>
■ <b>Screening mikroalbuminurie v obecné populaci: nástroj k časnému zachytu osob v riziku vývoje progresivního selbání ledvin? .....</b>	<b>5</b>
■ <b>Léčba kombinací inhibitoru angiotenzin konvertujícího enzymu a antagonisty angiotenzinu u pacientů s nediabetickými nefropatiemi....</b>	<b>6</b>
■ <b>Vliv pravastatinu na progresi renální insuficience u pacientů s chronickou renální insuficiencí středního stupně a kardiiovaskulárním onemocněním.....</b>	<b>8</b>
■ <b>Chraňme reziduální diurézu dialyzovaných pacientů!.....</b>	<b>10</b>
■ <b>V přístupu k hormonální substituční terapii dialyzovaných žen je mnoho nejasností .....</b>	<b>11</b>
■ <b>Nízkobílkovinná dieta v predialyzačním období nevede k malnutrici při dialyzačním léčení.....</b>	<b>13</b>
■ <b>Uremická myopatie – známá i neznámá komplikace selbání ledvin....</b>	<b>15</b>



Vydávají:

Česká nefrologická společnost a Česká transplantační společnost



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

Vážení kolegové, i do druhého čísla Postgraduální nefrologie jsme se snažili zařadit zejména klinicky významné studie, které mohou zásadním způsobem změnit pohled na nefrologii jako obor nebo ovlivnit v současné době doporučené terapeutické postupy.

V posledních letech nefrologové svoji pozornost nezaměřují již jen na malý počet nemocných s terminálním selháním ledvin vyžadujících náhradu funkce ledvin, ale stále více i na pacienty s jen mírnou chronickou renální insuficiencí. Pacientů s mírnou chronickou renální insuficiencí (s glomerulární filtrací nižší než 60 ml/min) je v populaci více než diabetiků (minimálně 5 %) a – jak ukazují výsledky studie HOORN publikované R. Henrym *et al.* v *Kidney International* – mají tito pacienti významně zvýšené kardiovaskulární riziko a měli by být časně identifikováni (kreatinin v séru může být nezávislým rizikovým faktorem kardiovaskulárních onemocnění) a léčeni zřejmě s nižšími cílovými hodnotami krevního tlaku a event. i sérových lipidů. • Další komentovaná práce P. de Jonga *et al.* uveřejněná v *Nephrology, Dialysis, Transplantation* ukazuje, že vedle sérové koncentrace kreatininu by měla být v širší populaci nediabetiků s normálním krevním tlakem vyšetřována i mikroalbuminurie. Ve studii PREVENT byla mikroalbuminurie prokázána u více než 6 % normotenzních nediabetiků s výrazným nárůstem u mužů ve věku nad 50 let. Jako rizikové faktory mikroalbuminurie byly u této populace identifikovány mužské pohlaví, obezita a kouření, tj. faktory, které současně zvyšují riziko chronické renální insuficience. Mikroalbuminurie (a proteinurie) je dle studie PREVENT i u normotenzních nediabetiků spojena se zvýšeným rizikem snížené glomerulární filtrace. Vysoká normální albuminurie je i u těchto nediabetických nemocných asociována s glomerulární hyperfiltrací. Normotenzní nediabetici s mikroalbuminurií mají také zvýšenou celkovou a kardiovaskulární mortalitu. Screening obecné populace na mikroalbuminurii by tak dle autorů mohl identifikovat osoby se zvýšeným rizikem vývoje progresivní chronické renální insuficience. • Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu snižují i u nediabetiků progresi chronické renální insuficience zhruba o 50 %. N. Nakao *et al.* (studie COOPERATE publikovaná v *Lancetu*) ukázali na souboru 263 pacientů s nediabetickou chronickou renální insuficiencí (s glomerulární filtrací 20 až 70 ml/min), že léčba kombinací inhibitoru angiotenzin konvertujícího enzymu (trandolaprilu) a antagonisty angiotenzinu (losartanu) snižuje riziko progresu chronické renální insuficience ve srovnání s monoterapií asi o 60 %. Kombinovaná léčba ve srovnání s monoterapií současně redukovala podstatně více i proteinurii. Komentovaná práce je první velkou studií, která demonstrovala příznivý efekt dlouhodobé kombinované léčby inhibitory ACE a antagonisty angiotenzinu na progresi chronické renální insuficience. Kombinace obou léků by tak měla být nepochybně používána u všech nemocných s chronickou renální insuficiencí na podkladě nediabetických nefropatií, u nichž monoterapie nestabilizuje renální funkci. • Optimální kontrola krevního tlaku a léčba inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, antagonisty angiotenzinu či jejich kombinací podstatně redukuje rychlost progresu chronické renální insuficience, ale obvykle nevede ke stabilizaci renální funkce. Dle retrospektivní analýzy studie CARE publikované M. Tonellim v *Journal of the American Society of Nephrology* léčba pravastatinem ve srovnání s placebem redukovala u pacientů s glomerulární filtrací nižší než 50 ml/min rychlost progresu chronické renální insuficience. Tyto údaje by měly být potvrzeny randomizovanou kontrolovanou prospektivní studií zaměřenou na větší počet nemocných s různými stupni chronické renální insuficience stratifikovaných dle velikosti proteinu-

rie. Není rovněž jasné, zda je příznivý účinek statinů na progresi chronické renální insuficience možno demonstrovat i u pacientů léčených inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu. Léčba statiny může pro pacienty s progredující chronickou renální insuficiencí přesto představovat novou naději. • Převodnění s následnou hypertrofií levé komory může být důsledkem nedostatečné ultrafiltrace při peritoneální dialýze. C. Konings *et al.* zdůrazňují ve své práci v *Nephrology, Dialysis, Transplantation* význam reziduální funkce ledvin pro peritoneálně dialyzované pacienty: udržet vyrovnanou tekutinovou bilanci a vyvarovat se převodnění může být při ztrátě glomerulární filtrace u pacientů v peritoneálním programu velmi obtížné, pokud není kladen důraz na omezení příjmu tekutin a sodíku v potravě. Dalším faktorem, který zvyšuje u peritoneálně dialyzovaných pacientů riziko převodnění, je zvýšená propustnost peritonea. Méně jasné je vysvětlení vztahu mezi zvýšeným CRP a hyperhydratací. Vedle zánětlivých změn na peritoneu mohou mít pacienti s chronickým zánětem v důsledku kachektizace „skrytou“ hyperhydrataci při neměnění se tělesné hmotnosti. • Zajímavá data ze studie HELP publikovali H. Kramer *et al.* v *American Journal of Kidney Diseases*. Menopauza se u dialyzovaných patientek objevuje o několik let dříve než u zdravých osob stejného věku. Hormonální substituční léčbu přitom užívalo v době studie jen 6 % postmenopauzálních hemodialyzovaných patientek, v anamnéze bylo alespoň přechodné užívání hormonální substituční léčby uvedeno u 17 % patientek. Důvody pro velmi malý počet dialyzovaných žen léčených hormonální substituční léčbou není jasný. Není také jasné, zda má tato léčba u hemodialyzovaných patientek podobné účinky (vliv na udržení kostní hmoty, kardiovaskulární a centrálně nervové účinky), jaké byly popsány u zdravých osob. Toto důležité téma by se tedy jistě mělo stát předmětem dalších studií. • Častým argumentem proti nízkoproteinové dietě v predialyzačním období je vyšší riziko malnutrice před zahájením dialyzační léčby i po ní. Venderely *et al.* demonstrovali v *Kidney International*, že pacienti (bez závažných komorbidit) na dietě s 0,3 g bílkovin/kg/váhy suplementované ketoanalogy nemají ve srovnání s pacienty, kteří v predialyzačním období neomezovali bílkoviny v dietě, častější výskyt malnutrice. Pacienti, jimž byla v predialyzačním období doporučována nízkobílkovinná dieta, se po zahájení dialýzy rychle adaptovali na doporučenou dietu obsahující 1,2 g bílkovin/kg/den a zvýšili v prvním roce dialyzační léčby tělesnou hmotnost (pravděpodobně zejména tukovou hmotu) srovnatelným způsobem jako nemocní, kteří v predialyzačním období bílkoviny neomezovali. Studie má ale několik závažných omezení: je malá, byla realizována v centru specializovaném na nízkobílkovinné diety a byli vyřazeni nemocní s komorbiditami v praxi tak častí. Přesto studie ukazuje, že u motivovaných a dobře vedených pacientů je nízkobílkovinná dieta v predialýze bezpečná. • Poslední komentovanou prací je kasuistika J. Campistola z *Kidney International* týkající se méně diskutovaného tématu: uremické myopatie. Diagnóza je založena zejména na klinických příznacích. V léčbě této komplikace se doporučují dostatečná kvalita dialýzy, prevence a terapie sekundární hyperparatyreózy, dobrý nutriční stav, suplementace karnitinu, úprava anémie, cvičení a případně transplantace.

Doufáme, vážení kolegové, že Vás ani druhé číslo Postgraduální nefrologie nezklame. Těšíme se na Vaše podněty, abychom mohli naši práci dále zlepšit.

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.  
tesarv@beba.cesnet.cz

## Mírná chronická renální insuficience je spojena se zvýšenou kardiovaskulární mortalitou

Henry RMA, Kostense PJ, Bos G, et al. Mild renal insufficiency is associated with increased cardiovascular mortality. *Kidney Int* 2002;62:1402-1407.

**T**erminální selhání ledvin vyžadující náhradu funkce ledvin je spojeno s výrazně zvýšeným kardiovaskulárním rizikem. Není ale zdaleka jasné, zda je kardiovaskulární riziko zvýšeno i u pacientů s mírnou chronickou renální insuficiencí. Z epidemiologického hlediska je tato otázka velmi důležitá, protože mírná chronická renální insuficience je ve srovnání s terminálním selháním ledvin daleko častější.

Autoři sledovali v nizozemském městě Hoorn kohortu 631 osob ve věku 50–75 let stratifikovaných podle věku, pohlaví a tolerance glukózy po dobu 8,74 let (rozmezí 0,46–10,19 let). Průměrný věk na začátku sledování byl  $64 \pm 7$  let. Renální funkci autoři odhadovali na základě koncentrace kreatininu v séru, glomerulární filtrace vypočtené dle vzorce podle Cockcrofta a Gaulta a dle rovnice Leveyho. Sérová koncentrace kreatininu byla na začátku sledování  $91,7 \pm 19,0 \mu\text{mol/l}$ , clearance kreatininu kalkulovaná dle Cockcrofta a Gaulta byla  $72,5 \pm 13,7 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , podle Leveyho  $67,8 \pm 12,1 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  (rozmezí 16,8–116,9 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Během doby sledování zemřelo 117 osob, 50 z nich (43 %) na kardiovaskulární onemocnění. Renální funkce negativně korelovala s celkovou a kardiovaskulární mortalitou. Relativní riziko bylo pro celkovou, resp. kardiovaskulární mortalitu 1,08, resp. 1,11 pro každý vzestup sérového kreatininu o  $5 \mu\text{mol/l}$ ; pro každý pokles glomerulární filtrace kalkulované dle Cockcrofta a Gaulta o  $5 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  byly hodnoty RR pro celkovou, resp. kardiovaskulární mortalitu 1,07, resp. 1,15 a při výpočtu dle Leveyho 1,15, resp. 1,26. Tento vztah se podstatně neměnil ani po standardizaci k věku, pohlaví, toleranci glukózy, hypertenzi, anamnéze kardiovaskulárních chorob, koncentraci LDL cholesterolu, homocysteinu, von Willebrandova faktoru, solubilní adhezní molekuly VCAM-1, CRP a mikroalbuminurii. Kardiovaskulární riziko negativně korelovalo s renální funkcí i u pacientů s hypertenzí a diabetem.

Rovnice dle Leveyho je sice mnohem komplikovanější a pro běžnou praxi bez kalkulátoru obtížně použitelná, ale odhaduje zřejmě glomerulární filtrace podstatně přesněji než jednoduchá rovnice dle Cockcrofta a Gaulta, která glomerulární filtraci nadhodnocuje u pacientů s vysokou sérovou koncentrací kreatininu a u pacientů s nízkou koncentrací kreatininu ji podhodnocuje (Levey et al, 1999). To je zřejmě důvodem, proč v této studii glomerulární filtrace kalkulovaná dle Leveyho korelovala s kardiovaskulární mortalitou těsněji než glomerulární filtrace kalkulovaná dle rovnice Cockcrofta a Gaulta.

Dosavadní populační studie zabývající se vztahem mezi koncentrací kreatininu v séru a kardiovaskulárním rizikem dospěly k velmi rozdílným závěrům. V Cardiovascular Health Study (Fried et al, 1998) byl vzestup sérového kreatininu nad  $133 \mu\text{mol/l}$  spojen se vzestupem celkové mortality o 71 %. Ve Framinghamské studii (Culleton et al, 1999) korelovala sérová koncentrace kreatininu v rozmezí  $136\text{--}265 \mu\text{mol/l}$  s celkovou mortalitou u mužů, ale nikoli u žen, ale korelace přestala být významná i u mužů po standardizaci k běžným kardiovaskulárním rizikovým faktorům (hypertenze, diabetes mellitus, preexistující kardiovaskulární onemocnění). Ve studii NHANES I (Garg et al, 2002) byla mírná chronická renální insuficience definovaná rozmezím sérové koncentrace kreatininu  $122\text{--}177 \mu\text{mol/l}$  u mužů a  $104\text{--}146 \mu\text{mol/l}$  u žen spojena se zvýšenou celkovou i kardiovaskulární mortalitou, ale u obou pohlaví přestal být vztah významný po standardizaci k běžným kardiovaskulárním rizikovým faktorům. Rozdíly mezi uvedenými studiemi vysvětlují autoři nižším kardiovaskulárním rizikem a mortalitou v uvedených studiích a mírnější chronickou renální insuficiencí ve studii NHANES I.

Autoři tedy prokázali, že kardiovaskulární mortalitu výrazně zvyšuje dokonce i mírná chronická renální insuficience. Mechanismus, jakým mírné snížení glomerulární filtrace zvyšuje kardiovaskulární riziko, je nejasný, ale příčinou pravděpodobně není zvýšené zastoupení hypertenze, diabetu či hyperhomocysteinémie. Součástí vyšetření zaměřeného na stanovení kardiovaskulárního rizika by tak měl být odhad renální funkce pomocí rovnice Cockcrofta a Gaulta či Leveyho.

### KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

*Není pochyb o tom, že dialyzovaní pacienti s chronickým selháním ledvin mají dramaticky zvýšené kardiovaskulární riziko. Mnohem méně jasný je ale vztah mezi progresí chronické renální insuficience a (pravděpodobně) narůstajícím kardiovaskulárním rizikem a otázka, zda se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem je spojena i jen mírná chronická renální insuficience a zda samotné snížení glomerulární filtrace je nezávislým rizikovým faktorem kardiovaskulárních komplikací, nebo zda mírná chronická renální insuficience je jen stavem spojeným s kumulací známých kardiovaskulárních rizikových faktorů (např. hypertenze a hyperlipidémie).*

*Tato otázka je závažná i z epidemiologického hlediska. Zatímco pacientů s terminálním selháním ledvin, léčených některou z metod náhrady funkce ledvin, je v populaci méně než 0,1 %, je výskyt mírné chronické renální insuficience pravděpodobně mnohem častější. Na základě odhadů z americké studie NHANES III (K/DOQI Guidelines, 2002) se předpokládalo, že v obecné populaci je zhruba 0,2 % pacientů s glomerulární filtrací v rozmezí  $15\text{--}29 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  tělesného povrchu a cca 4,3 % pacientů s glomerulární filtrací v rozmezí  $30\text{--}59 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ . Některé nedávné práce naznačily, že zastoupení pacientů se sníženou glomerulární filtrací v běžné populaci může*



být ještě vyšší (Clase et al, 2002), i když nelze zcela vyloučit metodické chyby při odhadu glomerulární filtrace (Couser, 2002). V každém případě je v běžné populaci zastoupení pacientů s chronickou renální insuficiencí poměrně vysoké a s věkem se dále výrazně zvyšuje (Clase et al, 2002).

Kardiovaskulární riziko pacientů s mírně až středně sníženou renální funkcí bylo studováno jak v obecné populaci (Culleton et al, 1999; Henry et al, 2002; Muntner et al, 2002), tak u nemocných s definovaným různě zvýšeným kardiovaskulárním rizikem (de Leeuw et al, 2002; Ruilope et al, 2001; Mann et al, 2001).

Do studie HOT (Hypertension Optimal Treatment) bylo randomizováno 18 790 hypertenzních pacientů (cca 8 % diabetiků) středního věku 61 let s cílem dosáhnout cílový krevní tlak < 90, < 85, event. < 80 mm Hg; polovina nemocných byla léčena kyselinou acetylsalicylovou, střední doba sledování byla 3,8 roku. Pacienti se vstupní koncentrací kreatininu > 260  $\mu\text{mol/l}$  byli ze studie vyřazeni.

Ruilope et al. (2001) studovali vliv renální funkce na kardiovaskulární prognózu a dosažení cílového krevního tlaku. Renální funkce byla odhadována na základě výpočtu dle Cockcrofta a Gaulta, za chronickou renální insuficienci byl považován vzestup kreatininu v séru nad 132  $\mu\text{mol/l}$  (470 nemocných), za významné snížení renální funkce byla pokládána kalkulovaná clearance kreatininu < 60 ml/min (2 821 nemocných). Při chronické renální insuficienci bylo relativní riziko závažné kardiovaskulární příhody 2,05, infarktu myokardu 1,44, cévní mozkové příhody 1,58, kardiovaskulární mortality 3,24 a celkové mortality 2,86 při srovnatelné kontrole krevního tlaku. U pacientů se sníženou renální funkcí bylo relativní riziko závažné kardiovaskulární příhody 1,58, infarktu myokardu 1,46, CMP 1,50, kardiovaskulární mortality 1,80 a celkové mortality 1,65 opět při srovnatelné kontrole krevního tlaku. U pacientů s chronickou renální insuficiencí byl trend k výraznějšímu kardioprotektivnímu účinku kyseliny acetylsalicylové. Snížení renální funkce nemělo vliv na dosažení cílového krevního tlaku.

Do studie Syst-Eur (de Leeuw et al, 2002) bylo zařazeno přibližně 4 700 pacientů starších 60 let s izolovanou systolickou hypertenzí (se systolickým tlakem vyšším než 160 a diastolickým tlakem nižším než 95 mm Hg). Pacienti s koncentrací kreatininu vyšší než 177  $\mu\text{mol/l}$  byli ze studie vyřazeni. Pacienti byli léčeni nitrendipinem, nebo jim bylo podáváno placebo. Střední doba sledování byla dva roky. Vzestup sérového kreatininu o 20  $\mu\text{mol/l}$  byl spojen se zvýšením celkové mortality o 44 %, kardiovaskulární mortality o 54 % a mortality na cévní mozkové příhody dokonce o 73 %, podobným způsobem bylo zvýšeno riziko nefatálních kardiovaskulárních příhod. Relativní riziko fatálních i nefatálních kardiovaskulárních příhod zvyšovala vstupní proteinurie (2,34, resp. 2,91) i mikroalbuminurie (1,48, resp. 2,03–8,0).

Do studie HOPE (Heart Outcomes and Prevention Evaluation) bylo zahrnuto 9 297 pacientů s kardiovaskulárním onemocněním nebo diabetem a alespoň jedním dalším rizikovým faktorem, kteří byli randomizováni k užívání ramiprilu nebo placeba a sledováni průměrně 4,5 roku. V rámci studie HOPE bylo srovnáváno 980 pacientů s mírnou renální insuficiencí (sérový kreatinin 124 až 200  $\mu\text{mol/l}$ ) s 8 307 pacienty s normální koncentrací kre-

atininu (Mann et al, 2001). U pacientů s mírnou chronickou renální insuficiencí byla při srovnatelné kontrole krevního tlaku celková mortalita zvýšena o 90 % a kardiovaskulární mortalita o 83 %, dalším nezávislým rizikovým faktorem byla mikroalbuminurie. Efekt ramiprilu nebyl závislý na úrovni renální funkce.

Data z výše uvedených studií zahrnujících široké spektrum osob od normální populace až po pacienty s vysokým kardiovaskulárním rizikem ukazují, že mírné snížení renální funkce (a mikroalbuminurie) významně zvyšuje riziko fatálních i nefatálních kardiovaskulárních příhod. I když není zcela jisté, zda je zvýšená sérová koncentrace kreatininu (resp. snížená glomerulární filtrace) nezávislým rizikovým faktorem, nebo zda je vzestup sérového kreatininu jedním z projevů závažnosti kardiovaskulárního onemocnění, je nepochybné, že pacienti s chronickou renální insuficiencí mírného a středního stupně by měli být pokládáni za pacienty s vysokým kardiovaskulárním rizikem a léčeni s cílem dosáhnout např. nižších cílových hodnot krevního tlaku (130/85 mm Hg), event. i nižších cílových hodnot LDL cholesterolu (< 2,6 mmol/l). Relativní efekt terapeutických intervencí je u pacientů se sníženou renální funkcí srovnatelný nebo více vyjádřený (inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu ramipril ve studii HOPE, kyselina acetylsalicylová ve studii HOT) než u nemocných s normální renální funkcí. Vzhledem k vyššímu absolutnímu riziku je u pacientů se sníženou renální funkcí léčba inhibitory ACE, kyselinou acetylsalicylovou, event. i dalšími postupy (statiny?) z hlediska vynaložených nákladů efektivnější. Jedině časná a agresivní léčba pacientů s mírnou chronickou renální insuficiencí může snížit extrémně vysokou kardiovaskulární mortalitu nemocných s chronickým selháním ledvin.

#### Literatura

- Clase CM, Garg AX, Kiberd BA. Prevalence of low glomerular filtration rate in nondiabetic Americans: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1338–1349.
- Couser WG. Chronic kidney disease – how many have it? *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2810.
- Culleton BF, Larson MG, Wilson PW, et al. Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int* 1999;56:2214–2219.
- de Leeuw PW, Thijs L, Birkenhager WH, et al. Prognostic significance of renal function in elderly patients with isolated systolic hypertension: results from the Syst-Eur trial. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2213–2222.
- Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:S16–S23.
- Fried LP, Kronmal RA, Newman AB, et al. Risk factors for 5-year mortality in older adults: The Cardiovascular Health Study. *JAMA* 1998;279:585–592.
- Garg AX, Clark FC, Haynes RB, et al. Moderate renal insufficiency and the risk of cardiovascular mortality: results from the NHANES I. *Kidney Int* 2002;61:1486–1494.
- K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39(Suppl 1):S1–S266.
- Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999;130:461–470.
- Mann JFE, Gerstein HC, Pogue J, et al. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med* 2001;134:629–636.

Muntner P, He J, Hamm L, et al. Renal insufficiency and subsequent death resultin from cardiovascular disease in the United States. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:745–753.

Ruilope LM, Salvetti A, Jamerson K, et al. Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) Study. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:218–225.

## Screening mikroalbuminurie v obecné populaci: nástroj k časnému zachytu osob v riziku vývoje progresivního selhání ledvin?

*De Jong PE, Hillege HL, Pinto-Sietsma SJ, et al. Screening for microalbuminuria in the general population: a tool to detect subjects at risk for progressive renal failure in an early phase? Nephrol Dial Transplant 2003;18:10–13.*

**M**ikroalbuminurie zvyšuje u diabetiků výrazně nejen riziko vývoje diabetické nefropatie, ale i kardiovaskulárních komplikací. Rychlejší pokles glomerulární filtrace a zvýšené kardiovaskulární riziko byly prokázány také u pacientů s esenciální hypertenzí a mikroalbuminurií (Bigazzi et al, 1998).

Cílem studie PREVEND (Prevention of Renal and Vascular End-stage Disease) bylo zjistit výskyt a význam mikroalbuminurie v obecné populaci. V první fázi (pre-screening) byli k účasti ve studii pozváni všichni obyvatelé města Groningen v Nizozemí ve věku 28–75 let. Z 85 000 osob v této věkové skupině odpovědělo 41 000 (48 %) osob, které poslaly vzorek ranní moči a vyplnily krátký dotazník obsahující základní demografické charakteristiky a údaje o kardiovaskulárních a renálních onemocněních. Jako mikroalbuminurie byla definována koncentrace albuminu ve vzorku moči v rozmezí 20 až 200 mg/l, koncentrace 10–20 mg/l byla hodnocena jako „vysoká normální“ albuminurie. Z přibližně 3 000 osob, u nichž byla zjištěna mikroalbuminurie, nebyl u 75 % před screeningem diagnostikován ani diabetes ani hypertenze. Mikroalbuminurie byla nalezena nejen u 16 % diabetiků a 11 % hypertoniků, ale i u 6,6 % osob bez známých rizikových faktorů mikroalbuminurie (Hillege et al, 2001). Zatímco u žen se výskyt albuminurie s věkem neměnil (a zůstával stále zhruba na úrovni 6 %), u mužů ve věku nad 50 let došlo k výraznému a progresivnímu nárůstu mikroalbuminurie (6 % do 50 let, 9 % ve věkové skupině 50–59 let, 14 % ve věkové skupině 60–69 let a 18 % ve věkové skupině 70–74 let).

V další fázi byli všichni účastníci studie s albuminurií vyšší než 10 mg/l v ranním vzorku moči a náhodný vzorek nemocných s albuminurií v ranním vzorku moči nižší než 10 mg/l pozváni k podrobnějšímu vyšetření. Této fáze studie se zúčastnilo celkem 8 592 osob, u nichž byla ze vzorku z 24hodinového sběru moči zjištěna clearance

kreatininu a albuminurie v mg/24 hodin (mikroalbuminurie byla v této fázi definována jako exkrece albuminu v rozmezí 30–300 mg/24 hodin a vysoká normální albuminurie jako albuminurie v rozmezí 15–30 mg/24 hodin). U pacientů, kteří neměli diabetes ani hypertenzi, byly jako rizikové faktory mikroalbuminurie prokázány vedle mužského pohlaví a věku (u mužů) také obezita (Pinto-Sietsma et al; Navis et al, 2000) a kouření (Pinto-Sietsma, Mulder et al, 2000). Autoři zdůrazňují, že obezita a kouření jsou také asociovány se zvýšeným rizikem renální insuficience.

Ve studii PREVEND autoři sledovali rovněž vztah albuminurie a renální funkce. Definovali čtyři skupiny (normoalbuminurie: do 15 mg/24 h, 5 608 osob; vysoká normální albuminurie: 15–30 mg/24 h, 1 106 osob; mikroalbuminurie: 30–300 mg/24 h, 932 osob; makroalbuminurie: více než 300 mg/24 h, 82 osob). Clearance kreatininu byla vyšší u osob s vysokou normální albuminurií, u pacientů s mikroalbuminurií se již významně nelišila od osob s normální albuminurií a byla významně snížena u nemocných s makroalbuminurií. V této průřezové studii byl tedy naznačen u populace normotenzních nediabetiků podobný trend k přechodné hyperfiltraci se zvýšenou albuminurií jako u diabetiků. Vysoká normální albuminurie byla ve studii PREVEND spojena s vyšším rizikem hyperfiltrace i po standardizaci k věku, pohlaví, BMI, glykémii, krevnímu tlaku a kuřáctví. Vztah mezi vysokou normální albuminurií a mikroalbuminurií a glomerulární hyperfiltrací byl prokázán také u pacientů s esenciální hypertenzí (Cerasola et al, 1996). Proteinurie (makroalbuminurie) byla spojena se zvýšeným rizikem snížené glomerulární filtrace (Pinto-Sietsma, Janssen et al, 2000).

Data týkající se vlivu mikroalbuminurie na vývoj renální funkce v obecné populaci ze studie PREVEND zatím nejsou k dispozici. Osoby z obecné populace (normotenzní nediabetici) se zvýšenou albuminurií ale mají zhruba dvakrát vyšší celkovou i kardiovaskulární mortalitu, a to i po standardizaci k věku, pohlaví, krevnímu tlaku a glykémii.

Autoři tedy ve studii PREVEND prokázali, že mikroalbuminurie se vyskytuje zhruba u 6 % obecné populace, a to i u normotenzních nediabetiků. Zvýšená albuminurie zvyšuje i u normotenzních nediabetiků kardiovaskulární riziko. Dle autorů by tak screening obecné populace na mikroalbuminurii mohl společně se screeningem hypertenze a hypercholesterolémie identifikovat osoby se zvýšeným rizikem vývoje progresivní chronické renální insuficience. Tento postup je dle autorů efektivní i vzhledem k vynaloženým nákladům.

## KOMENTÁŘ

**Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.**

*Počet nemocných léčených některou z forem nábrady funkce ledvin celosvětově dlouhodobě roste. Mění se však příčiny terminálního selhání ledvin. Zatímco absolutní počet ne-*

mocných s některým typem glomerulonefritidy, kteří dospějí do stadia selhání ledvin, se v posledních letech nemění nebo dokonce klesá, mezi příčinami terminálního selhání ledvin dramaticky roste zastoupení diabetické nefropatie na podkladě diabetu 2. typu a hypertenze a vaskulárního onemocnění ledvin. Tato druhá skupina je nepřesně definována, většinu však pravděpodobně tvoří ischemická nefropatie aterosklerotické etiologie a vaskulární nefroskleróza. Důvodem rostoucího zastoupení diabetické nefropatie a vaskulárních nefropatií je vedle stárnutí populace pravděpodobně také lepší prognóza pacientů s diabetem a aterosklerózou, kteří dnes méně časně umírají na akutní kardiovaskulární příhody, a mohou se tak dožít dalších – i renálních – komplikací.

Jako rizikové faktory progresu chronické renální insuficience do terminálního selhání ledvin jsou nejlépe doloženy hypertenze a proteinurie, méně dokladů existuje např. pro význam hyperlipidémie či pro genetické faktory (např. ACE polymorfismus). Vzhledem k tomu, že některé rizikové faktory (zejména hypertenzi a proteinurii) lze terapeuticky ovlivnit s příznivým vlivem na rychlost progresu chronické renální insuficience, je jistě velmi důležitá časná identifikace osob s rizikem progresivní ztráty renální funkce. Utěchto osob by měla být zahájena antihypertenzní (a event. i hypolipidemická) léčba s nižšími cílovými hodnotami krevního tlaku a sérových lipidů než u obecné populace vzhledem k jejich vyššímu renálnímu i kardiovaskulárnímu riziku.

Identifikace mikroalbuminurie jako rizikového faktoru vývoje diabetické nefropatie měla pro terapeutické ovlivnění vývoje tohoto onemocnění zásadní význam. Podobný význam může mít průkaz mikroalbuminurie jako renálního i kardiovaskulárního rizikového faktoru i v obecné (nediabetické a normotenzní) populaci. Dosud publikovaná data ze studie PREVEND procházejí převážně z průřezové části a neumožňují posoudit vztah mezi mikroalbuminurií a rizikem vývoje chronické renální insuficience. Teprve dlouhodobé sledování kohort normotenzních nediabetických pacientů s normoalbuminurií a vysokou normální albuminurií a mikroalbuminurií umožní určit renální a kardiovaskulární riziko zvýšené albuminurie v této populaci.

Analýza dat ze studie PREVEND dále pokračuje. Nedávno byla publikována analýza sledující vliv pohlaví na mikroalbuminurii u nemocných s různými kardiovaskulárními rizikovými faktory (Verhove et al, 2003). Ukázalo se, že muži srovnatelného věku, tělesné hmotnosti (BMI) a glykémie mají vyšší hodnoty albuminurie než ženy, pravděpodobně v důsledku zvýšené citlivosti cév k rizikovým faktorům. Jednoznačné vysvětlení pro tyto rozdíly mezi oběma pohlavími zatím neexistuje. Např. užívání estrogenů (hormonální antikoncepce) riziko mikroalbuminurie zvyšuje (Ribstein et al, 1999). Nejvíce důkazů existuje pro ochranný vliv oxidu dusnatého, jebož je z endotelu uvolňováno větší množství u žen než u mužů. Ale i v této velmi důležité oblasti je zatím více otázek než odpovědí.

Studie PREVEND je první velkou studií, která ukazuje na relativně častý výskyt a potenciální renální a kardiovaskulární rizika mikroalbuminurie v běžné populaci. Další průřezové studie v jiných populacích a zejména dlouhodobé sledování kohort nemocných s definovanými rizikovými faktory mohou omezené dostupné informace výrazně zpřesnit.

## Literatura

- Bigazzi R, Bianchi S, Baldari D, et al. Microalbuminuria predicts cardiovascular events and renal insufficiency in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1998;16:1325–1333.
- Cerasola G, Cottone S, Mulé G, et al. Microalbuminuria, renal dysfunction and cardiovascular complication in essential hypertension. *J Hypertens* 1996;14:915–920.
- Hillege HL, Janssen WMT, Bak AA, et al. Microalbuminuria is common, also in a nondiabetic, nonhypertensive population, and an independent indicator of cardiovascular risk factors and cardiovascular morbidity. *J Int Med* 2001;249:519–526.
- Pinto-Sietsma SJ, Janssen WMT, Hillege HL, et al. Urinary albumin excretion is associated with renal functional abnormalities in a nondiabetic population. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1882–1888.
- Pinto-Sietsma SJ, Mulder J, Janssen WMT, et al. Smoking is related to albuminuria and abnormal renal function in a non-diabetic population. *Ann Intern Med* 2000;133:585–591.
- Pinto-Sietsma SJ, Navis GJ, Janssen WMT, et al. Not overall obesity, but a central body fat distribution is related to renal abnormalities. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:237A.
- Ribstein J, Halimi JM, Du CG, et al. Renal characteristics and effect of angiotensin suppression in oral contraceptive users. *Hypertension* 1999;33:90–95.
- Verhove JC, Hillege HL, Burgerhof JGM, et al. Cardiovascular risk factors are differently associated with urinary albumin excretion in men and women. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1330–1335.

## Léčba kombinací inhibitoru angiotenzin konvertujícího enzymu a antagonistů angiotenzinu u pacientů s nediabetickými nefropatiemi

Nakao N, Yoshimura A, Morit H, et al. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:117–124.

**I**nhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) zpomalují rychlost progresu chronické renální insuficience i u pacientů s nediabetickými onemocněními ledvin (The GISEN Group, 1997), odpověď na léčbu inhibitory ACE má ale výraznou interindividuální variabilitu a značná část pacientů (alespoň v prvních letech léčby) progreduje do terminálního selhání ledvin i navzdory léčbě inhibitory ACE. Blokáda vzniku angiotenzinu II je při léčbě inhibitory ACE nekompletní, angiotenzin II vzniká i alternativními cestami (chymáza, tonin); je např. známo, že plazmatické koncentrace angiotenzinu II se při léčbě inhibitory ACE po přechodném poklesu vracejí po několika měsících k normě. Léčba kombinací inhibitoru ACE a antagonistů angiotenzinu by tak mohla zajistit kompletnější blokádu systému renin-angiotenzin-aldosteron s výraznějším renoprotektivním účinkem.

Nakao a spol. původně zařadili do studie 336 pacientů s nediabetickým onemocněním ledvin, z nichž bylo po 18týdenní vstupní (run-in) fázi 263 randomizováno k léčbě antagonistou angiotenzinu losartanem v dávce 100 mg denně, inhibitorem angiotenzin konvertujícího enzymu



trandolaprilem v dávce 3 mg denně, nebo kombinací obou těchto léků ve stejných dávkách.

Do studie byli zařazeni pacienti s nediabetickým onemocněním ledvin ve věku 18–70 let (střední věk 44,8 roku) se sérovou koncentrací kreatininu v rozmezí 133 až 398  $\mu\text{mol/l}$  (průměr  $267 \pm 10 \mu\text{mol/l}$ ) nebo clearance kreatininu v rozmezí 20–70  $\text{ml/min/1,73 m}^2$  tělesného povrchu s proteinurií vyšší než 0,3 g/24 hodin. Diagnóza byla založena na klinických a laboratorních nálezech a většinou i na renální biopsii (65 % nemocných mělo chronickou glomerulonefritidu, u 18 % z nich byla za příčinu chronické renální insuficience pokládána hypertenze, u 4 % autosomálně dominantní polycystické ledviny, u 13 % nebyla etiologie renálního onemocnění určena). Průměrná proteinurie před randomizací byla  $2,4 \pm 1,1 \text{ g/24 hodin}$ , před vstupem do studie bylo dosaženo normalizace krevního tlaku a průměr činil 130/75 mm Hg. Byl sledován rovněž polymorfismus genu pro angiotenzin konvertující enzym (11 % nemocných mělo DD genotyp, 44 % ID a 36 % mělo II genotyp). Kontraindikací k zařazení do studie byly otoky rezistentní na léčbu, léčba kortikosteroidy a jinými imunosupresivy (nebo indikace k ní), léčba nesteroidními antirevmatiky, proteinurie větší než 10 g/24 hodin, albuminémie nižší než 28 g/l, renovaskulární či maligní hypertenze, anamnéza infarktu myokardu či cévní mozkové příhody, ischemická choroba dolních končetin, chronické srdeční selhání (NYHA III-IV), chronické jaterní a plicní onemocnění, systémová onemocnění, abúzus drog či alkoholu a těhotenství a kojení.

Z původně zvažovaných 336 pacientů bylo 35 vyřazeno (10 vyžadovalo bezprostředně dialyzační léčbu, 25 se odmítlo studie zúčastnit). Zbýlých 301 pacientů absolvovalo 18týdenní vstupní část, během níž byla testována maximální antiproteinurická dávka trandolaprilu po třítydenním vysazení všech antihypertenziv (dávka trandolaprilu byla postupně po 3 týdnech zvyšována z 0 až na 6 mg denně). Bylo prokázáno, že zvyšování dávky trandolaprilu nad 3 mg denně již jeho antiproteinurický účinek nezvyšuje. Na konci této vstupní části byly inhibitory ACE na tři týdny vysazeny a poté byla zahájen intenzivní antihypertenzní léčba blokátory kalciových kanálů, diuretiky, alfa-blokátory a centrálně působícími antihypertenzivy s cílem dosáhnout krevního tlaku nižšího než 130/80 mm Hg. Cílem bylo odlišit antiproteinurický efekt redukce krevního tlaku od specifického antiproteinurického účinku inhibitorů ACE a antagonistů angiotenzinu II. Před zahájením vlastní studie byli pacienti stratifikováni dle renální funkce, proteinurie ( $< 1 \text{ g/24 den}$ ,  $1\text{--}3 \text{ g/den}$ ,  $> 3 \text{ g/den}$ ) a odpovědi na trandolapril (redukce proteinurie o méně nebo více než 7 % ve vstupní fázi). Poté byli pacienti randomizováni k léčbě losartanem, trandolaprilem, nebo kombinací obou léčiv. Dávka léčiv byla postupně zvyšována až na dávku maximální (3 mg trandolaprilu, 100 mg losartanu a kombinace obou léků ve stejných dávkách) se současným vysazováním dalších antihypertenziv. Studie byla předčasně ukončena na konci

třetího roku léčby vzhledem k jasně lepší renální prognóze pacientů léčených kombinací obou léčiv.

Monoterapie trandolaprilem a losartanem vedla ke srovnatelnému snížení krevního tlaku (na 128/80 mm Hg) jako kombinace obou léčiv. Ke zdvojnásobení koncentrace kreatininu v séru nebo vývoji terminálního selhání ledvin došlo na konci třetího roku léčby u 11 % pacientů léčených kombinací trandolaprilu a losartanu a u 23 % nemocných léčených pouze losartanem nebo trandolaprilem. Kombinovaná léčba tak ve srovnání s monoterapií snížila riziko progresu chronické renální insuficience o 60 %. Terminální selhání ledvin se vyvinulo jen u jednoho pacienta léčeného kombinací, u tří pacientů léčených losartanem a u sedmi pacientů léčených trandolaprilem. Zatímco losartan snížil proteinurii o 42 % a trandolapril o 44 %, kombinovaná léčba snížila proteinurii o 76 %. Nejvýraznější antiproteinurický účinek byl zaznamenán u pacientů s proteinurií vyšší než 3 g/den. Efekt kombinované léčby byl více vyjádřen u pacientů s glomerulonefritidou než u pacientů s hypertenzní nefrosklerózou. K pozitivním prognostickým faktorům patřily vedle kombinované léčby také pokles proteinurie, antiproteinurická odpověď na trandolapril a léčba diuretiky, negativními prognostickými faktory byly vstupní renální funkce a věk. Překvapivě dobrá byla tolerance léčby. Zhoršení renální funkce na začátku léčby nebylo zaznamenáno ani u jednoho z léčených pacientů, hyperkalémie (kontrolovatelná úpravou diety, event. pryskyřicemi vázajícími kalium) byla pozorována u čtyř pacientů léčených losartanem, u osmi pacientů léčených trandolaprilem a u sedmi pacientů léčených kombinací. Suchý kašel byl zaznamenán jen u jednoho pacienta léčeného losartanem a u pěti pacientů léčených trandolaprilem a kombinací obou léků.

Kombinovaná léčba tedy ve srovnání s monoterapií inhibitorem ACE nebo antagonistou angiotenzinu II výrazně snížila riziko progresu chronické renální insuficience, a to mechanismem nezávislým na redukci krevního tlaku.

## KOMENTÁŘ

**Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.**

*Zdravotní a ekonomický význam ovlivnění progresu chronické renální insuficience byl zmíněn v předchozím čísle Postgraduální nefrologie (Trivedi et al, 2002). Dle dostupných metaanalýz (Jafar et al, 2001) snižuje léčba inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu riziko progresu chronického selhání (obvykle definované jako zdvojnásobení koncentrace kreatininu v séru) v průměru o 30 %. I když zejména prodloužení studie REIN naznačilo, že dlouhodobá (více než tři- až čtyřletá) léčba inhibitorem ACE by mohla renální funkce zcela stabilizovat (Ruggenenti et al, 1999), je zřejmé, že značná část nemocných léčených inhibitory ACE přece jen progreduje do stadia terminálního selhání ledvin. Teoretické naděje vkládané do kombinace inhibitorů ACE a antagonistů angiotenzinu II až dosud nebyly potvrzeny studiemi dostatečně velkého rozsahu. Publikované menší studie (Campbell et al, 2003) se navíc zaměřily jen*

na antiproteinurický efekt kombinované léčby. I když nepochybně existuje vztah mezi krátkodobým antiproteinurickým a dlouhodobým renoprotektivním účinkem, k zásadní změně terapeutických doporučení jsou nutné studie dokumentující vliv terapie na progresi chronické renální insuficience.

V tomto směru je publikovaná studie COOPERATE Nakaa a spol. nepochybně zcela průlomová. Sledovala velký počet nemocných po dobu tří let a prokázala jasný efekt na riziko zdvojnásobení sérového kreatininu a vývoje terminálního selhání ledvin. Léčba vysokou dávkou losartanu a trandolaprilu byla až překvapivě dobře tolerována. Je třeba zdůraznit, že u pacientů s nediabetickou nefropatií jde vedle studie AIPRI (Maschio et al, 1996) a REIN (The GISEN Group, 1997) teprve o třetí velkou studii sledující vliv léčby interferující se systémem renin-angiotenzin-aldosteron na progresi chronické renální insuficience. I tato studie potvrdila některá pozorování zmíněných předchozích studií: výraznější vliv léčby u pacientů s vyšším rizikem (větší proteinurií, horší renální funkcí), výraznější efekt u pacientů s glomerulonefritidou, a menší efekt u pacientů s hypertenzní nefrosklerózou (dle předchozích studií také s polycystickými ledvinami). Bude-li studie pokračovat otevřenou částí, ukáže se, zda je možno dlouhodobou kombinovanou léčbou dosáhnout úplné stabilizace renální funkce (remise renálního onemocnění). Otevřenou otázkou je optimální poměr dávek inhibitoru ACE a antagonisty angiotenzinu II. Důležitou a zatím nezodpovězenou otázkou také zůstává, zda je kombinovaná léčba více renoprotektivní než monoterapie inhibitorem ACE či antagonistou angiotenzinu II také u pacientů s diabetickou nefropatií.

Na základě studie COOPERATE by měla být změněna terapeutická doporučení pro pacienty s nediabetickými nefropatiemi: všichni pacienti s proteinurií  $> 0,3$  g/24 hodin a chronickou renální insuficiencí (clearance kreatininu  $< 70$  ml/min) by měli být dlouhodobě (pravděpodobně doživotně) léčeni kombinací inhibitoru ACE a antagonisty angiotenzinu II v maximální tolerované dávce s cílovým krevním tlakem nižším než 130/85 mm Hg (resp. 125/75 mm Hg u pacientů s proteinurií  $> 1$  g/den). Není-li antihypertenzní účinek maximální kombinované léčby dostatečný, zdá se, že nejvhodnější je přidat do kombinace diuretikum.

#### Literatura

Campbell R, Sangalli F, Perticucci E, et al. Effects of combined ACE inhibitor and angiotensin II antagonist treatment in human chronic nephropathies. *Kidney Int* 2003;63:1094–1103.

Jafar TH, Schmit CH, Landa M, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease: a meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med* 2001;135:73–87.

Maschio G, Alberti D, Janin G, et al. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency: the Angiotensin-converting-enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency study group. *N Engl J Med* 1996;334:939–945.

Ruggenti P, Perna A, Gherardi G, et al. Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria. *Lancet* 1999;354:359–364.

The GISEN Group: Randomized placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 1997;349:1857–1863.

Trivedi H, Pang MMH, Campbell A, et al. Slowing the progression of chronic renal failure: economic benefits and patient's perspective. *Am J Kidney Dis* 2002;39:721–729.

## Vliv pravastatinu na progresi renální insuficience u pacientů s chronickou renální insuficiencí středního stupně a kardiovaskulárním onemocněním

Tonelli M, Moyé 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.

Dle některých malých studií by statiny mohly ovlivňovat rychlost progresu chronické renální insuficience. Autoři retrospektivně analyzovali data ze studie CARE, která randomizovala 4 159 pacientů ve věku 21 až 75 let s anamnézou infarktu myokardu 3–20 měsíců před zařazením do studie a plazmatickou koncentrací cholesterolu  $< 6,2$  mmol/l a ejekční frakcí  $> 25$  % k léčbě pravastatinem nebo placebem (Sacks et al., 1996). Pacienti byli prospektivně sledováni po dobu pěti let s cílem posoudit vliv léčby pravastatinem na výskyt nových koronárních a kardiovaskulárních příhod. Pacienti s proteinurií vyšší než ++ při vyšetření diagnostickými proužky a sérovou koncentrací kreatininu  $> 132$   $\mu$ mol/l byli ze studie vyřazeni.

Autoři kalkulovali glomerulární filtraci pacientů zařazených do studie CARE dle Leveyho rovnice (Levey et al., 1999). Glomerulární filtrace  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> byla hodnocena jako středně závažná chronická renální insuficience. Primárním sledovaným parametrem byl roční pokles kalkulované glomerulární filtrace během sledování, sekundárním sledovaným parametrem bylo zastoupení pacientů se vzestupem sérové koncentrace kreatininu o 40, resp. 52, resp. 65  $\mu$ mol/l. Rychlost progresu chronické renální insuficience s využitím Leveyho vzorce (byly dostupné alespoň 4 odhady renální funkce a doba sledování byla alespoň 3 roky) bylo možno vypočítat celkem u 3 384 pacientů (690, tj. 20,4 % z nich mělo glomerulární filtraci  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Ve skupině se střední renální insuficiencí bylo 345 pacientů léčených pravastatinem a 345 pacientů dostávalo placebo. Obě skupiny se vstupně nelišily věkem ani sledovanými klinickými (hypertenze, kouření, diabetes, srdeční selhání, medikace) či laboratorními (sérové lipidy, renální funkce) parametry. Léčba pravastatinem snížila u těchto nemocných koncentraci cholesterolu i LDL cholesterolu o  $1,0 \pm 0,6$  mmol/l, u pacientů na placebo se žádný z parametrů nezměnil.

Průměrná rychlost poklesu glomerulární filtrace byla v celé skupině pacientů se střední chronickou renální insuficiencí  $0,6 \pm 1,7$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/rok. Rychlost poklesu glomerulární filtrace byla nesignifikantně vyšší u pacientů se vstupní proteinurií ( $0,8 \pm 1,9$  vs.  $0,6 \pm 1,6$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/rok). Rychlost poklesu glomerulární filtrace se v neselektované skupině nemocných s glomerulární filtrací  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nelišila mezi skupinou nemocných léčených pravastatinem a skupinou nemocných



lčených placebem. Naproti tomu bylo ale možno prokázat negativní korelaci mezi vstupní glomerulární filtrací a zpomalením poklesu glomerulární filtrace u nemocných lčených pravastatinem; nemocní s nižší vstupní glomerulární filtrací profitovali z léčby pravastatinem více. Pravastatin zpomalil pokles glomerulární filtrace o 0,6 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/rok u 176 nemocných s glomerulární filtrací < 50 ml/min (p < 0,07) a o 2,5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/rok u 32 nemocných s glomerulární filtrací < 40 ml/min (p < 0,0001). Efekt pravastatinu na zpomalení poklesu glomerulární filtrace byl také výraznější u pacientů s proteinurií než u pacientů bez proteinurie. U pacientů s glomerulární filtrací > 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> byla rychlost poklesu glomerulární filtrace mírně, ale statisticky významně vyšší (o 0,2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/rok) ve skupině lčené pravastatinem než ve skupině placebové (p < 0,01). Podobné rozdíly bylo možno prokázat také pro změnu clearance kreatininu kalkulované dle rovnice Cockcrofta a Gaulta. Mezi pacienty lčenými pravastatinem a placebem nebyl významný rozdíl v mortalitě ani v zastoupení nemocných s výše definovanými vzestupy kreatininu v séru.

Analýza těchto retrospektivních dat tedy ukázala, že pravastatin snižoval rychlost poklesu glomerulární filtrace u pacientů s těžším stupněm chronické renální insuficience (glomerulární filtrace < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Tento efekt byl výraznější u pacientů s proteinurií. Tyto údaje by měly být potvrzeny randomizovanou kontrolovanou prospektivní studií.

## KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Hyperlipidémie může přispívat k progresi chronické renální insuficience např. akcelerací aterosklerózy renálních (a intrarenálních) tepen a toxickým působením na mesangióvní buňky (Keane, 2000). Statiny, inhibitory HMG-CoA reduktázy, nejen snižují koncentraci cholesterolu v séru, ale mají také protizánětlivé účinky. Dosavadní doklady pro vliv léčby statiny na progresi chronické renální insuficience jsou založeny na metaanalýze malých studií a jsou nedostatečné (Fried et al., 2001).

Je dobře dokumentováno, že rychlost progresie chronické renální insuficience lze u proteinurických pacientů podstatně zpomalit optimální kontrolou krevního tlaku (o 3,5 ml/min/rok dle studie MDRD – Klahr et al., 1994) a podáváním inhibitorů ACE (o 4,2 ml/min/rok – The GISEN Group, 1997).

Prezentovaná retrospektivní data ze skupiny CARE potvrzují závěry metaanalýzy 13 malých klinických studií zabývajících se možným vlivem léčby statiny na progresi chronické renální insuficience (Fried et al., 2001). Dle této metaanalýzy redukuje léčba statiny rychlost poklesu glomerulární filtrace o 1,9 ml/min/rok. Většina pacientů hodnocených v této metaanalýze byli diabetici, v analyzované studii CARE bylo diabetiků jen cca 15 %. Pacienti zahrnutí do metaanalýzy měli také vyšší proteinurii a vyšší koncentraci cholesterolu než pacienti ve studii CARE, ale stupeň chronické renální insuficience byl v metaanalýze a ve studii CARE podobný.

Prezentovaná retrospektivní analýza studie CARE má pochopitelně některá závažná omezení. Jde o sekundární analýzu a hodnocení glomerulární filtrace pomocí Leveyho rovnice je méně přesné než např. měření glomerulární filtrace izotopovými metodami. Zastoupení pacientů se středně těžkou chronickou renální insuficiencí bylo ve studii CARE vzhledem k vylučovacím kritériím nízké, pacienti s těžkou chronickou renální insuficiencí byli ze studie vzhledem k vylučovacím kritériím vyloučeni úplně. Eventuální randomizovaná prospektivní studie zabývající se vlivem léčby statiny na progresi chronické renální insuficience by měla rekrutovat více pacientů se středně těžkou a těžkou renální insuficiencí s malou, střední i velkou proteinurií; vstupním kritériem jistě nemusí být předchozí manifestní kardiovaskulární onemocnění, jak tomu bylo v sekundárně preventivní studii CARE. Právě se rozbíhající studie SHARP (Study of Heart and Renal Protection), která sleduje vliv léčby kombinací simvastatinu s inhibitorem střevní absorpce cholesterolu ezetimibem primárně na výskyt kardiovaskulárních příhod a sekundárně také na progresi chronické renální insuficience u 6 000 pacientů s chronickou renální insuficiencí (Baigent et al., 2003), by mohla v tomto směru poskytnout velmi užitečné informace. Etiologie chronické renální insuficience u pacientů ve studii CARE není známa (nebyla studována), souvislost se srdečním, resp. kardiovaskulárním onemocněním (hypoperfuze ledvin při chronickém srdečním selhání, vaskulární nefroskleróza, aterosklerotické postižení renálních tepen) je u většiny nemocných pravděpodobná. Nedávné analýzy řady kardiologických studií (např. studie HOPE) ukázaly, že právě takovýchto pacientů s koexistujícím kardiovaskulárním a renálním onemocněním přibývá (Mann et al., 2001).

Snaha ovlivnit progresi chronické renální insuficience by měla být komplexní. Hypolipidemická léčba se jeví vedle optimální kontroly krevního tlaku a léčby inhibitory ACE (event. antagonisty angiotenzinu) jako nejperspektivnější a vzhledem k vysokým nákladům na léčbu terminálního selhání ledvin také jako efektivní z hlediska vynaložených nákladů.

Jen asi 17 % nemocných ve studii CARE s chronickou renální insuficiencí středního stupně užívalo inhibitory ACE. Nebylo tedy možno posoudit samostatně vliv léčby pravastatinem u pacientů lčených, resp. nelčených inhibitory ACE a zhodnotit event. aditivní efekt statinové léčby, event. srovnat podíl inhibitorů ACE a statinů na redukcí rychlosti ztráty renální funkce. Také tuto důležitou otázku komplexní léčby chronické renální insuficience by měly zodpovědět budoucí prospektivní randomizované studie.

## Literatura

- Baigent C, Landry M. Study of Heart and Renal Protection (SHARP). *Kidney Int* 2003;63 (Suppl 84):S207–S210.
- Fried LF, Orchard TJ, Kasiske BL. Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: a meta-analysis. *Kidney Int* 2001;59:260–269.
- Keane WF. The role of lipids in renal disease: future challenges. *Kidney Int* 2000;57 (Suppl 75):S27–S31.
- Klahr S, Levey AS, Beck GJ, et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. *N Engl J Med* 1994;330:877–884.
- Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999;130:461–470.

Mann JFE, Gerstein HC, Pogue J, et al. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med* 2001;134:629–636.

Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996;335:1001–1009.

The GISEN Group. Randomized placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 1997;349:1857–1863.

## Chraňme reziduální diurézu dialyzovaných pacientů!

Konings CJAM, Kooman JP, Schonck M, Struijk DG, Gladziva U, Hoortnje SJ, van der Wall Bake AW, van der Sande FM, Leunissen KM. Fluid status in CAPD patients is related to peritoneal transport and residual renal function: evidence from a longitudinal study. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:797–803.

**P**racovní skupina Leunissen sledovala vztah mezi hydratací a peritoneálním transportem, reziduální funkcí ledvin a zánětem. Do multicentrické studie bylo zařazeno 37 pacientů. Nikdo z nich neměl klinické známky převodnění, inzulin-dependentní diabetes, srdeční selhání stadia NYHA III-IV, malignitu ani akutní interkurentní infekci; u 25 z nich byla vyšetření opakována po čtyřech měsících. Sledované parametry zahrnovaly ambulantní 24hodinové měření TK a vyšetření CRP, peritoneální transportní charakteristiky (standardní čtyřhodinový PET), index Kt/V (z celodenního sběru dialyzátu), peritoneální ultrafiltrační objem (z celodenního sběru vypouštěného dialyzačního roztoku) a objem extracelulární (ECT, diluce bromidu sodného) a celkové tělesné vody (CTV; diluce oxidu deuteria). Objem vody (ECT i CTV) byl standardizován k tělesnému povrchu a též k tělesné výšce. Dále byl vypočítán poměr ECT/CTV. Při analýze dat byli pacienti arbitrárně rozděleni do dvou skupin: reziduální glomerulární filtrace vyšší či nižší než 2 ml/min (0,03 ml/s). Reziduální diuréza byla v průměru 270 ml (SD = 566 ml) oproti 1 438 (SD = 1213) ml. Výsledky ukázaly následující vztahy:

- Čím vyšší byla propustnost peritonea, tím nižší byla dosažená ultrafiltrace (negativní korelace mezi D/P a ultrafiltračním objemem,  $r = -0,37$ ).
- Přírůstek celkové tělesné vody po čtyřech měsících souvisel s výchozí propustností peritonea ( $r = 0,39$ ,  $p = 0,04$ ).
- Reziduální renální funkce se snižovala s délkou dialyzačního léčení ( $r = -0,44$ ,  $p = 0,003$ ).
- Stav hydratace souvisel s reziduální renální funkcí. U pacientů s glomerulární filtrací nižší než 0,03 ml/s byl objem extracelulární tekutiny (vztahený jak k tělesné výšce, tak k tělesnému povrchu) při zahájení studie podstatně vyšší než u pacientů s glomerulární filtrací vyšší než 0,03 ml/s.
- Současně však byl zjištěn význam zánětu pro hydrataci: pacienti s vyšší hodnotou CRP měli vyšší obsah tělesné vody, a to celkové i extracelulární (mezi extrace-

lulární tekutinou vztahenou k výšce a hodnotou CRP byl zjištěn korelační koeficient  $r = 0,54$ ,  $p < 0,01$ ).

- Koncentrace albuminu v séru byla nižší u pacientů s vyšší propustností peritonea, avšak nebyla zjištěna korelace se žádným ze sledovaných ukazatelů stavu hydratace.

Všechny parametry hydratace byly signifikantně vyšší u pacientů s nižší glomerulární filtrací. Celková tělesná voda vztahená na 1 m<sup>2</sup> tělesného povrchu byla v průměru 20,7 litrů vs. 18,8 litrů ( $p = 0,035$ ); množství extracelulární tekutiny vztahené na 1 m<sup>2</sup> bylo v průměru 11,0 litrů vs. 8,2 litrů ( $p = 0,001$ ) a poměr mezi extracelulární a celkovou tělesnou vodou byl u pacientů s glomerulární filtrací nižší než 0,03 ml/s v průměru 41,4 % oproti 35,3 % ( $p = 0,02$ ).

U pacientů s nižší glomerulární filtrací byl vypouštěný denní objem dialyzátu v průměru 1 856 ml neboli téměř třikrát vyšší oproti 658 ml u pacientů s vyšší GF. I přesto byli tito pacienti s nižší reziduální funkcí více hyperhydratováni.

Koncentrace albuminu ani CRP ve skupinách se nelišily, stejně jako hodnoty TK a počet předepsaných antihipertenziv. Ani výchozí propustnost peritonea nebyla rozdílná, neboli mezi propustností peritonea na počátku sledování a stavem hydratace nebyla souvislost. V longitudinálním sledování byl však zjištěn přírůstek extracelulární tekutiny právě u těch pacientů, jejichž výchozí propustnost peritonea byla vyšší, neboli propustnost peritoneální membrány je rizikovým faktorem pro progresivní převodnění.

Závislost převodnění na glomerulární filtraci byla velmi výrazná při vstupním vyšetření. V longitudinálním sledování velikost reziduální funkce ledvin již nárůst hydratace neovlivnila. Autoři se domnívají, že normohydratace v případě ztráty reziduální renální funkce byla dosažena preskripcí vyšších koncentrací glukózy.

Z výše uvedeného vyplývá, že progresi převodnění při sledování v čase je spíše vysvětlitelná vyšší propustností peritonea (přírůstek vody je ve vztahu k D/P na začátku sledování) než reziduální funkcí ledvin (hodnota GF je ovšem ve vztahu k hydrataci již na počátku sledování).

Vztah mezi propustností peritonea a hodnotou CRP sice zjištěn nebyl, ale byla nalezena souvislost mezi převodněním a hodnotou CRP. Autoři jsou však při interpretaci opatrní (mj. uvádějí, že nepoužili supersenzitivní metodu stanovení). Pro vztah mezi převodněním a CRP nabízejí jako vysvětlení pokles aktivní tělesné hmotnosti při zánětu a následně „skryté“ převodnění. Význam koncentrace albuminu v séru pro stav hydratace v této studii potvrzen nebyl.

Autoři sami upozorňují na některé „slabiny“ studie (relativně malý počet pacientů; chybí stanovení sodíkové bilance aj.). Na druhou stranu použili pracné a objektivní metody pro posuzování stavu tělesné vody a jejich výsledky jsou v tomto smyslu prioritní. Práce podtrhuje význam reziduální funkce ledvin pro peritoneálně dialy-

zované pacienty - udržení vyrovnané tekutinové bilance: udržet vyrovnanou tekutinovou bilanci a vyvarovat se převodnění může být při ztrátě glomerulární filtrace u pacientů v peritoneálním programu velmi obtížné, není-li kladen důraz na omezení příjmu tekutin a sodíku v potravě.

## KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Sylvie Sulková, DrSc.

V začátcích kontinuální ambulantní peritoneální dialýzy se zdálo, že CAPD poskytuje účinnější kontrolu hypertenze a převodnění než hemodialýza. Při srovnávání obou metod se zdůrazňovalo, že pacienti léčení peritoneální dialýzou nemusejí tak výrazně omezovat příjem tekutin a soli.

Později, když byli pacienti léčení peritoneální dialýzou delší dobu, se postupně ukázalo, že pacienti v peritoneálním dialyzačním programu jsou převodnění. Dokonce se objevily práce, které ukazují, že hypertrofie levé komory jako důsledek převodnění je u peritoneálně dialyzovaných pacientů častější než u hemodialyzovaných. Například práce italských autorů (Enia et al, 2001) v multivariační analýze ukázala, že hypertrofie levé komory, o níž je od dob Framinghamské studie známo, že je negativním prognostickým faktorem, je u dialyzovaných pacientů dána objemovým přetížením, tlakovým přetížením a nízkou koncentrací albuminu v séru a její výskyt při peritoneální dialýze je velmi vysoký.

V současné době je problematika udržení normohydratace při peritoneální dialýze intenzivně studována. Jaké jsou příčiny jejího vzniku?

Peritoneální dialýza je založena na transportu látek přes peritoneum. Propustnost pobřišnice je obvykle vyšetřována pomocí peritoneálního ekvilibračního testu podle Twardowského (PET). Pacienti s vysokou propustností (D/P pro kreatinin vyšší než 0,81), jsou označováni jako „high transporters“. Dobře „dialyzují“, avšak bůře odstraňují z organismu vodu: glukóza z dialyzačního roztoku rychle přestupuje do organismu a osmotický gradient, umožňující přestup vody do dialyzátu, rychle klesá. Stav hydratace peritoneálně dialyzovaných pacientů je logicky závislý na peritoneálních transportních charakteristikách a na reziduální funkci ledvin.

Subanalýza významné studie CANUSA ukázala, že vysoká propustnost peritonea představuje nezávislý rizikový faktor mortality (Churchil, 1998). Navržené vysvětlení spočívalo (přinejmenším zčásti) v hyperhydrataci při nedostatečné ultrafiltraci.

Jiným nezávislým prognostickým faktorem je reziduální renální funkce. Její význam pro prognózu dialyzovaných pacientů lze posuzovat ze dvou úhlů pohledu:

- Odstraňování solutů (podíl reziduální funkce na celkovém odstraňování katabolitů).
- Stav hydratace (podíl reziduální funkce na odstraňování vody).

K těmto dvěma faktorům (propustnosti peritonea a reziduální renální funkci) přistupuje ještě zcela jiná okolnost: přítomnost či nepřítomnost zánětu („inflammatory state“). Existují hypotézy o ovlivnění propustnosti peritonea zánětem: podle nich zánětlivý stav = zvýšená propustnost peritonea se všemi negativními důsledky.

Práce holandských autorů zjišťovala stav hydratace pomocí izotopového stanovení celkové tělesné vody a extracelulárního objemu tekutin a analyzovala, které faktory vedou k převodnění. Prokázala, že ztráta reziduální renální funkce je spojena s převodněním, a to bez ohledu na množství tekutin odstraněné ultrafiltrací při dialýze. Dále potvrdila, že v longitudinálním průběhu jsou převodněním více obloženi „high transporteri“.

Pro klinickou praxi přináší práce praktické závěry: postupy v terapii peritoneálně dialyzovaných pacientů by měly směřovat k zachování reziduální funkce ledvin a ochraně integrity peritonea.

A na závěr poznámka: profesor Leunissen prezentoval své výsledky na dubnovém sympoziu o peritoneální dialýze v Brně, takže našim nefrologům nejsou neznámé. Redakční rada publikaci vybrala shodou okolností již dříve, aniž by to tušila.

## Literatura

Churchil DN, Thorpe KE, Nolph KD, et al. Increased peritoneal membrane transport is associated with decreased patient and technique surface for continuous peritoneal dialysis patients. The Canada-USA (CANUSA) Peritoneal Dialysis Study Group. J Am Soc Nephrol 1998;9:1285-1292.

Enia G, Mallamaci F, Benedetto FA, et al. Long-term CAPD patients are volume expanded and display more severe left ventricular hypertrophy than haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant 2001;16:1459-1464.

Wang AYM, Wang M, Woo J, et al. A novel association between residual renal function and left ventricular hypertrophy in peritoneal dialysis patients. Kidney Int 2002;62:639-647.

## V přístupu k hormonální substituční terapii dialyzovaných žen je mnoho nejasností

Kramer HM, Curhan CC, Singh A. Permanent cessation of menses and postmenopausal hormone use in dialysis-dependent women: the HELP study. Am J Kidney Dis 2003;41:643-650.

**P**roblematika hormonální substituční léčby (HRT) při selhání ledvin je v literatuře opomíjena. Ani věk a další okolností samotné menopauzy dialyzovaných žen nejsou přesně známy. Přitom meziroční nárůst žen v dialyzačním programu, jejichž věk odpovídá věku postmenopauzálnímu, představuje 4 %.

Předmětem práce je problematika menopauzy a otázky související s HRT u dialyzovaných žen. Jsou analyzována data získaná ve studii HELP (Hemodialysis and Estrogen Levels in postmenopausal Patients). Cílem je zjistit věk a příčiny ukončení menstruace dialyzovaných žen, frekvenci preskripce HRT a postoje žen k této hormonální terapii.

Studie byla provedena na 25 dialyzačních pracovištích v USA a bylo do ní zařazeno 238 postmenopauzálních žen. Termín postmenopauzální byl definován jako věk 55 a více let či jako stav po bilaterální ooforektomii. Ženy, které byly mladší než 55 let a přitom nemenstruovaly po dobu delší než 12 měsíců, byly považovány za postmenopauzální, pokud jejich koncentrace FSH v séru byla větší nebo rovna 30 pg/ml.



Základem pro analýzu byl dotazník, vycházející ze standardizovaného dotazníku používaného u zdravých žen (Nurses' Health Study Questionnaire; Colditz, 1987). Otázky se týkaly věku, při kterém ustalo menstruační krvácení, a důvodu ukončení menstruace (rozlišení, zda se jednalo o chirurgickou ooforektomii, či „přirozený“ proces, či dle názoru dotazované ženy souviselo ukončení menstruace s jinou jejich nemocí). Další dotazovanou oblastí byla dřívější a současná preskripce HRT a zvažované okolnosti a důvody pro její případné odmítnutí či ukončení.

Kromě FSH a hladiny estrogenů, jejichž výsledky však prezentovaná práce neuvádí, byly sledovány sérové koncentrace cholesterolu, triacylglycerolu, vápníku, fosforu a PTH.

Průměrný udávaný věk ukončení menstruace byl ve sledovaném souboru  $45,9 \pm 9,1$  let (medián 48 let). V 65 % případů pacientky uvedly, že se jednalo o „přirozený“ proces a 5 % považovalo ukončení menstruace za důsledek své nemoci (selhání ledvin, ale i nemoci jiných orgánů). Ve 30 % bylo ukončení menstruace vyvoláno chirurgicky (gynekologickou operací s bilaterální ooforektomií) (!). Důvod ooforektomie není v práci uveden. Pokud bychom zvažovali pouze pacientky, kdy byla menstruace ukončena „přirozeně“, byl by průměrný věk vyšší – 48,5 let.

Jen 6 % dotazovaných žen užívalo v době analýzy hormonální substituci a jen 17 % udávalo, že ji užívalo dříve (délka užívání není uvedena). Mezi ženami, jimž byla HRT předepsána (dříve či v době sledování), byly zejména ty, u nichž byla provedena ooforektomie. Polovina žen, které uvedly, že HRT užívají či užívaly, měla v anamnéze tento zákrok.

Důvody pro přerušení, resp. ukončení hormonální substituce byly dle údajů v dotaznících především strach pacientek z karcinomu prsu či nechuť užívat příliš mnoho léků, avšak téměř 40 % dotazovaných dialyzovaných žen uvedlo i jiné důvody, které však ve studii nejsou specifikovány. Skutečně zaznamenaných nežádoucích účinků HRT podle výsledků dotazníkové metody nebylo mnoho: karcinom prsu u jedné pacientky, v jednom případě plicní embolie, dále je uvedena tranzitorní ischemická ataka, převodnění a porucha fosfokalciového metabolismu.

Důvody, pro které ženy vůbec neužívaly HRT, byly velmi pestré, počínaje rezervovanými či odmítavými postoji ošetřujících lékařů a/nebo obavou pacientek z vedlejších účinků (obdobně jako příčiny vysazení hormonální substituce). U malého počtu žen byla důvodem odmítnutí nechuť k dalšímu pravidelnému menstruačnímu krvácení. Jen 2 % žen, které HRT nikdy neužívaly, uvedly, že jim tuto terapii jejich ošetřující nefrolog navrhol, což nepřímě vypovídá o pasivním přístupu lékařů k preskripci HRT u žen se selháním ledvin. Obecně častěji užívaly HRT ženy mladší, s menším počtem přidružených komplikací a s vyšším vzděláním (pravděpodobně s lepší sociální situací).

Limity práce vyplývají především ze zvolené metodiky (dotazník). Získaná data jsou ve své podstatě pouze de-

skriptivní, demografická a nevyplývá z nich žádný „evidence based“ přístup k preskripci hormonální substituce u dialyzovaných žen. Autoři pouze konstatují, že menopauza u dialyzovaných žen nastává velmi pravděpodobně o několik let dříve než u žen s normální funkcí ledvin. Přitom však upozorňují, že není jisté, zda se jedná o skutečnou menopauzu či o předčasné ukončení pravidelné menstruace (v tomto případě doporučují stanovit hladinu FSH).

Ve shodě s dřívějšími nálezy (např. Stehman-Breen, 1999) je zjištění, že počet dialyzovaných žen užívajících HRT je ve srovnání s běžnou populací podstatně nižší.

## KOMENTÁŘ

**Doc. MUDr. Sylvie Sulková, DrSc.**

*Přes opakované diskuse mnoha odborníků z řad gynekologů, osteologů, kardiologů, endokrinologů a dalších medicínských oblastí o výhodách a nevýhodách HRT je u postmenopauzálních žen, které netrpí závažným přidruženým onemocněním, hormonální substituční terapie velmi rozšířenou praxí.*

*Mezi pozitiva patří zachování kostní hmoty (prevence, resp. terapie osteoporózy), snížení kardiovaskulárního rizika a příznivý vliv na kognitivní funkce. K rizikům jsou řazeny častější žilní trombózy a karcinom prsu. Rozbor názorů na jednotlivé příznivé či rizikové momenty lze najít například v přehledu Cibuly (Remedia, 2001).*

*Nefrologové a dialyzační lékaři se této oblasti jakoby vyhýbají, ačkoli podstatnou část jejich klientely tvoří právě ženy ve věku nad 50 let. Diskutovaná studie amerických autorů je jednou z mála prací publikovaných nefrology v nefrologickém časopise, která se problematikou menopauzy a hormonální substituce dialyzovaných žen zabývá. Je však zaměřena výhradně na zmapování problematiky specificky u dialyzovaných žen, nikoli na přínos či rizika HRT.*

*Věk, ve kterém u dialyzovaných žen menstruační krvácení ustává, je relativně nižší (medián u žen bez onemocnění ledvin je 51–52 let). Při interpretaci zjištění, že u dialyzovaných pacientek nastala menopauza v průměru ve 46 letech, je však třeba vzít v úvahu minimálně tři metodická úskalí. Za prvé, data byla získána dotazníkovou metodou. V souboru byly i velmi staré ženy a je možné, že jejich údaj „podle paměti“ byl nepřesný. Za druhé – a to je pro nás velmi překvapivé – plných 30 % sledovaných dialyzovaných žen uvedlo, že měly chirurgicky odstraněny oba vaječníky. Věk v době operace těchto žen byl v průměru jen málo nad 40 let, což průměrný věk udávané menopauzy celého souboru snižuje (viz dále). Konečně třetím aspektem, který autoři sami opakovaně ve své práci zdůrazňují, je odlišení skutečné menopauzy od předčasného ukončení menstruace. Autoři u nemenstruujících dialyzovaných žen ve věku do 55 let stanovili koncentraci FSH v séru. Hodnoty nižší než 30 pg/ml byly považovány za „předčasné“ ukončení menstruace (nikoli za menopauzu), hodnoty vyšší vypovídaly o „skutečné“ menopauze.*

*Důvody předčasného ukončení menstruace dialyzovaných žen nejsou známy, spekuluje se (bez bližších důkazů) též o „uremické“ toxicitě.*

*Uváděná vysoká frekvence ooforektomií zaslouží samostatné zamyšlení. Jistě je u nás tento výkon méně častý.*

Autoři však v diskusi říkají, že v USA je přibližně u 40 % žen před padesátým rokem života provedena hysterektomie, a to se současnou bilaterální ooforektomií u jedné třetiny žen ve věku do 45 let, a dokonce u dvou třetin žen ve věku nad 45 let. Proto se autoři domnívají, že incidence chirurgické menopauzy není u dialyzovaných žen vyšší než v běžné populaci, a tudíž že touto skutečností není výrazněji zkreslen údaj o věku, ve kterém u dialyzovaných žen menopauza nastává. Věk, ve kterém nastala menopauza „přirozeným“ způsobem (65 % sledovaných žen) byl v průměru 48,5 let, neboli o něco vyšší než v souboru jako celku, přesto však nižší než u žen s normální funkcí ledvin.

Hormonální substituční terapie je v USA předepsána jedné třetině žen v určité etapě života, což je velký rozdíl oproti výsledkům předkládané studie. Stejně nízkou preskripce HRT u žen se selháním ledvin uvádějí i další práce. Informace jsou však jen sporadické a mohou být metodicky nepřesné (celkově malý počet sledovaných žen). Studie naznačuje pasivní postoj ošetřujících lékařů a obavy žen z nežádoucích účinků a komplikací.

Pokud bychom předpokládali analogii s pozitivním efektem HRT u žen s normální funkcí ledvin, našli bychom přinejmenším tři důvody, pro které by bylo možné očekávat přínos HRT u dialyzovaných žen: zachování kostní hmoty, kardiiovaskulární protektivní efekt (prevence ischemické choroby srdeční) a zlepšení kognitivních funkcí. Reálná praxe však nic takového neukazuje, preskripce HRT je z nejasných důvodů u dialyzovaných žen nízká a systematická sledování efektu zcela chybí!

V kontextu se záplavou detailních informací v mnoha jiných oblastech teorie i klinických postupů léčby dialyzovaných pacientů (například kinetické modelování močoviny či problematika sekundární hyperparatyreózy) je znalostní mezera v této oblasti přinejmenším překvapivá. Vlastní studie HELP, z jejíchž dat práce vychází, má být publikována v letošním červnovém čísle AJKD. Uvidíme, zda přinese konkrétní vyjádření k přínosu či rizikům HRT u dialyzovaných žen.

#### Literatura:

- Cibula D. Hormonální substituční léčba. *Remedia* 2001;11:321-332.
- Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, et al. Reproducibility and validity of self-reported menopausal status in a prospective cohort study. *Am J Epidemiol* 1987;126:319-325.
- Holley JL, Schmidt RJ, Bender FH, et al. Gynecologic and reproductive issues in women on dialysis. *Am J Kidney Dis* 1997;29:685-690.
- Stehman-Breen CO, Gillen D, Gipson D. Prescription of hormone replacement therapy in postmenopausal women with renal failure. *Kidney Int* 1999;56:2243-2247.

## Nízkobílkovinná dieta v predialyzačním období nevede k malnutrici při dialyzačním léčení

Venderely B, Chauveau P, Barthe N, et al. Nutrition in hemodialysis patients previously on a supplemented very low protein diet. *Kidney Int* 2003;63:1491-1498.

**P**římou součástí léčby selhání ledvin jsou dietní opatření. Při poklesu glomerulární filtrace je předepiso-

vána dieta s omezením bílkovin, obvykle 0,5-0,8 gramu bílkovin na 1 kg tělesné hmotnosti. Další snížení příjmu bílkovin je z hlediska negativní dusíkové bilance rizikové, ale při pečlivém sledování pacienta a suplementaci aminokyselin lze vyrovnat nutriční stav udržet, jak například ukázala pracovní skupina z francouzského Bordeaux (Apparicio, 2000).

Současná práce těchto autorů (Venderely 2003) se zabývá stravovacími zvyklostmi, parametry výživy a tělesným složením v prvním roce dialyzačního léčení u 15 pacientů léčených v predialýze dietou s výrazným omezením bílkovin (SVLPD, „supplemented very low protein diet“). Kontrolní skupinu tvoří 15 jiných pacientů, u nichž v predialyzačním období nebyl výrazně omezován příjem bílkovin v potravě.

Dieta skupiny SVLPD obsahovala 0,3 g bílkovin/kg hmotnosti/den ve formě rostlinných proteinů. Byla doplněna o směs esenciálních aminokyselin a jejich ketoanalog v dávce 1 tbl Ketosterilu na 5 kg tělesné hmotnosti, což průměrně představovalo 13 tbl. Pokud měli pacienti skupiny SVLPD proteinurii vyšší než 2 g, byla dieta doplněna o bílkoviny (živočišného původu), a to v množství 1,25 na každý 1 g proteinurie. Přívod energie (35 kcal/kg/den) byl zajištěn zejména sacharidy (ze 67 %). Příjem fosforu v dietě nepřesahoval 5–7 mg/kg tělesné hmotnosti. Pacientům se intenzivně a opakovaně věnoval zkušený odborník ve výživě. U kontrolní skupiny nepřesahoval příjem proteinů v dietě 1 g bílkovin/kg/den a energetická hodnota stravy byla 30–35 kcal/kg/den. Dietní konzultace byla prováděna v této skupině jen „podle potřeby“.

Výběr pacientů skupiny SVLPD byl velice přísný. K vylučovacím kritériím patřila nutnost ihned zahájit pravidelnou dialyzační léčbu („pacienti z ulice“), přidružená onemocnění a neochota či neschopnost dodržovat dietu a podrobit se kontrolám podle protokolu studie. Pro SVLPD bylo vhodných cca 30–40 % pacientů daného nefrologického pracoviště.

Po zahájení dialyzačního léčení byla všem pacientům doporučena dieta podle K/DOQI z roku 2000, tj. obsahující 1,2 gramu bílkovin na 1 kg tělesné hmotnosti, opět s přívodem energie 35 kcal/kg. Během studie byl opakovaně analyzován zkušeným dietologem dietní záznam.

Kromě běžných biochemických parametrů byly sledovány ukazatelé nutrice (albumin, prealbumin, transferin), dále acidobazická rovnováha, clearance endogenního kreatininu a proteinurie. Při zahájení dialyzačního léčení a dále za 6 a za 12 měsíců bylo metodou DEXA vyšetřeno tělesné složení (procentuální zastoupení tuku, kostní hmoty a tzv. „lean body mass“). DEXA vyšetření bylo provedeno standardně v rozmezí 15–21 hodin po předchozí dialýze, aby byl minimalizován vliv hydratace.

Dialyzační léčení bylo zahájeno při clearance endogenního kreatininu 8,7 (resp. 8,2) ml/min, tj. 0,14 ml/s, shodně v obou skupinách. Korespondující průměrná koncentrace kreatininu v séru byla 717 μmol/l (resp. 768 μmol/l).

Ze sledovaných biochemických ukazatelů při vstupu do dialyzačního léčení byl rozdíl jen v koncentraci urey:

14,8 mmol/l (skupina SVLPD) oproti 33,1 mmol/l (kontrolní skupina).

Parametry nutriční při zahájení dialyzačního léčení se v obou skupinách nelišily (albumin 37 vs. 40 g/l, prealbumin 0,39 vs. 0,37 g/l, transferin 1,91 vs. 1,90 g/l) a nebyl rozdíl ani v tělesné hmotnosti, v BMI a ani v tělesném složení (výsledky DEXA vyšetření).

Odpovědi na tři cíle sledování lze shrnout následovně:

- Dietní zvyky

Již po třech měsících bylo patrné, že pacienti ve skupině SVLPD se adaptovali na doporučený přívod bílkovin na den (1,2 g/kg). Tento zvýšený přívod bílkovin přetrvával po celou dobu sledování (ve skupině na předchozí nízkobílkovinné dietě byl přívod bílkovin po roce sledování 1,29 g/kg/den, v kontrolní skupině 1,16 g/kg/den). Autoři uzavírají, že předchozí dlouhodobá nízkobílkovinná dieta není překážkou adaptace na dietu s vyšším obsahem bílkovin po zahájení dialyzačního léčení.

- Parametry nutriční

Stav výživy pacientů obou skupin se při zahájení dialýzy nelišil a pacienti nevykazovali známky malnutriční. Během roku prospektivního sledování se nerozvinula malnutriční v žádné ze skupin. Koncentrace albuminu v séru se dokonce zvýšila, a to v obou skupinách.

- Tělesné složení

V prvním roce dialyzačního léčení se tělesná hmotnost v obou skupinách zvýšila (v průměru o 2,5 kg vs. 2,9 kg), stejně jako se zvýšil BMI. Podle DEXA analýzy se jednalo o nárůst tukové hmoty, a to v obou skupinách, proporcionální zastoupení ostatních tělesných oddílů se neměnilo.

Při interpretaci výsledků je však třeba zdůraznit, že do sledování byli zahrnuti jen ti pacienti, kteří neměli žádné přidružené komplikace! Autoři blíže nespecifikují, co vše za přidruženou nemocnost považovali. Nebyly stanoveny parametry zánětu (nebyl měřen ani CRP). Pravděpodobně však, vzhledem k nepřítomnosti komplikací, pacienti žádné známky zánětu neměli, tj. nebyl u nich přítomen syndrom MIA (který je u dialyzovaných pacientů častý a je spojen s malnutricí).

Vliv nízkobílkovinné diety na progresi renálních funkcí nebyl předmětem sledování. Je jen konstatováno, že zatímco clearance kreatininu byly při zahájení pravidelné dialyzační léčby v obou skupinách shodné, koncentrace močoviny byla ve skupině SVLPD velmi výrazně nižší.

Koncentrace albuminu se během prvního roku dialyzačního léčení v obou skupinách zvýšila. Bylo by však zjednodušením připisovat tento vzestup zlepšené nutriční (například mohlo se jednat i o úpravu hydratace). Jak ukázalo DEXA vyšetření, nezvýšila se svalová hmota, ale hlavně zastoupení tuku.

Lze shrnout, že autoři dokládají bezpečnost SVLPD v predialyzačním období a příznivý nutriční stav takto léčených pacientů během roku dialyzačního léčení (kdy ovšem již byl doporučený obsah bílkovin 1,2 g/kg/tělesné hmotnosti). Při interpretaci výsledků je však třeba mít

na paměti nejméně tři okolnosti: soubor pacientů byl relativně malý, předpokladem úspěchu byla systematická, aktivní a vysoce odborná práce nutricionisty a především – pacienti této studie neměli žádné přidružené komplikace. Za zmínku stojí, že nikdo ze sledovaných osob během jednoho roku sledování nezemřel.

## KOMENTÁŘ

**Doc. MUDr. Sylvie Sulková, DrSc.**

*Sledování vlivu nízkobílkovinné diety na vybrané klinické, laboratorní a zobrazovací parametry pacientů se selháním ledvin patří v nefrologii k nejčastěji prezentované a široce diskutované oblasti. Na jedné straně je všeobecná shoda v názoru na častý výskyt malnutriční u dialyzovaných pacientů a na její negativní prognostický význam, na druhé straně je známo, že nízkobílkovinná dieta má určitý renoprotektivní efekt a zmírňuje též tzv. uremickou toxicitu.*

*V klinické praxi je tedy lékař postaven mezi dvě krajní možnosti: ordinovat nízkobílkovinnou dietu s cílem oddálit dialyzační léčení, a teoreticky tak riskovat malnutricí, či příjem bílkovin v dietě nesnižovat a zahájit dialýzu relativně dříve u pacienta v dobrém nutričním stavu. Takového zjednodušení je však silně zavádějící.*

*Mimořádně poučný přehled vývoje názorů na nízkobílkovinnou dietu spolu s komentářem publikoval v roce 1995 Maschio. Nízkobílkovinná dieta při selhání ledvin byla navržena poprvé před více než 50 lety. V roce 1964 (neboli v době, kdy chronický dialyzační program neexistoval) ukázali Giovanetti a Maggiore, že nízkobílkovinná dieta (NB) doplněná o esenciální aminokyseliny prodlouží přežívání při konzervativním způsobu léčby chronického selhání ledvin. V roce 1981 (kdy dialyzační léčení bylo dostupné, ale nikoli v té míře, v jaké je dostupné dnes) publikovali Giordano a Maschio klinické pozorování, že nízkobílkovinná dieta zpomaluje progresi renálních onemocnění. V roce 1982 to potvrdily Brennerovy experimentální studie.*

*V roce 1984 byly publikovány výsledky první prospektivní studie s nízkobílkovinnou dietou a bylo konstatováno, že se jedná o přijatelný a účinný způsob zpomalení progresu renálního postižení. Ve stejném roce bylo uveřejněno, že tato dieta snižuje proteinurii a o rok později, že proteinurie a krevní tlak jsou významné prediktivní faktory pro dlouhodobý efekt nízkobílkovinné diety. Z hlediska interpretace dat se dosud jeví jako klíčové pozorování Mitche z roku 1985, a sice, že po zahájení nízkobílkovinné diety nastává ekvilibrium efektu na glomerulární filtraci (až) za 40 dní.*

*V roce 1986 však přichází silná kritika všech předchozích studií o pozitivním efektu nízkobílkovinné diety a je upozorněno na riziko malnutriční a její negativní prognostický význam. Locatelli v roce 1991 na základě vlastních výsledků („Northern Italian Cooperative Study Group“) nízkobílkovinnou dietu zcela zpochybnil.*

*Protože téma bylo velmi žhavé nejen z medicínského, ale i z ekonomického pohledu (stále stoupající náklady na náhradu funkce ledvin), financovaly státní orgány v USA prospektivní studii (MDRD, Modified Diet Renal Disease). Od ní se očekávala odpověď na otázku, zda nízkobílkovinná dieta je, či není při konzervativním léčení přínosná a bezpečná. Výsledky, publikované v roce 1994 Klabrem, jsou však poměrně rozporuplné a nelze je stručně vystihnout bez zbytečného zjednodušení a nepřesností. A tak zůstává problema-*



tika nízkobílkovinné diety v nefrologii stále aktuální a jednolitivá pracoviště se ve svých postupech mohou lišit.

Ve svém komentáři k výše uvedenému přehledu Maschio připomíná, že žádná z kontrolovaných studií nepotvrdila, že by dlouhodobá nízkobílkovinná dieta vedla k malnutrici. Na druhou stranu taková autorita, jakou je v oblasti výživy při selhání ledvin prof. Kopple (hlavní autor K/DOQI doporučení o výživě z roku 2000), opakovaně upozorňuje, že při poklesu funkce ledvin pod hodnotu 1,0 ml/s spontánně klesá přívod proteinů v potravě a pacient se ocitá v riziku následné malnutrice; přitom malnutrice je u dialyzovaných pacientů jednoznačně negativním prognostickým faktorem a její prevalence je velmi vysoká.

Práce francouzských autorů demonstruje, že za určitých okolností (zejména při nepřítomnosti přidružených nemocí) lze dosáhnout velmi dobrý nutriční stav při dlouhodobé dietě s velmi výrazným omezením bílkovin a tento dobrý stav nutrice lze v průběhu dialyzačního léčení udržet.

#### Literatura

Aparicio M, Chauveau P, de Precigout V, et al. Nutrition and outcome on renal replacement therapy of patients with chronic renal failure treated by a supplemented very low protein diet. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:708-716.

Kopple JD. Dietary protein and energy requirements in ESRD patients. *Am J Kidney Dis* 1998;32(Suppl 6):97-104.

Maschio G. Low-protein diet and progression of renal disease: and endless story. Personal opinion. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:1797-1800.

Mehrotra R, Nolph KD. Treatment of advanced renal failure: low protein diets or timely initiation of dialysis? *Kidney Int* 2000;xx:1381-1388.

National Kidney Foundation. Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. K/DOQI. *Am J Kidney Dis* 2000;35:1-140.

Valholder R, Glorieux G, Lameire N. The other side of the coin: impact of toxin generation and nutrition on the uremic syndrome. *Semin Dial* 2002;15:311-314.

## Uremická myopatie – známá i neznámá komplikace selhání ledvin

Campistol JM. Uremic myopathy. *Kidney Int* 2002;62:1901-1913.

Časopis *Kidney International*, jeden z nejprestižnějších světových nefrologických časopisů, přináší v rubrice „Nephrology Forum“ v každém čísle komentovanou kasuistiku s následným teoretickým a klinickým rozbořením. K málo zpracovaným, avšak v praxi často se vyskytujícím problémům dialyzovaných pacientů patří tzv. uremická myopatie (postižení svalů při urémii), již se věnuje „Nephrology Forum“ v 5. čísle 62. svazku z roku 2002.

#### Popis případu

Je prezentován 52letý pacient se selháním ledvin v důsledku nefroangiosklerózy. Pro postižení ledvin byl 16 let dispenzarizován, dialyzační léčení bylo zahájeno před čtyřmi roky. Dlouholetá hypertenze je léčena kombinací atenololu, dlouhodobě působícího nifedipidu (později zaměněn za amlodipin) a enalaprilu. Echokardiografické vyšetření ukázalo mírnou koncentrickou hypertrofie levé komory, s dobrou systolickou funkcí.

Původně byl pacient zaměstnán jako prodávač aut a byl aktivní sportovec (tenis, plavání několikrát týdně). Někdy nekouřil. Před několika lety byl nucen zaměstnání opustit pro slabost a pro depresi a po zahájení dialyzačního léčení přestal zcela i se sportem.

Dialyzační léčení probíhalo třikrát týdně, s funkční nativní arteriovenózní spojkou (Cimino-Brescia), standardní přídatnou medikací (kalcium karbonát, kalcitriol 0,25 µg/d, erythropoetin s.c. v dávce 2 500 U po dialýze, parenterálně železo jedenkrát měsíčně), dále byl předepsán fluoxetin. Dlouhodobě však trvala svalová slabost: po deseti minutách chůze (vzdálenost 500 m) se pacient musel zastavit pro únavu a slabost dolních končetin. Hodnoty hematokritu byly kolem 30 %, a proto byla dávka erythropoetinu i železa zvýšena (EPO 3 500 U po dialýze, Fe jedenkrát týdně). Parametry červeného krevního obrazu se zlepšily (hematokrit 38 %), zlepšil se i celkový stav a pacient dokonce obnovil své zaměstnání, avšak slabost a únavu dolních končetin mu i nadále bránila ve sportu. Angiografie i elektromyelografie neprokázaly patologické nálezy.

Markery hepatitid byly negativní. Běžná laboratoř odpovídala dobře kompenzovanému selhání ledvin. Koncentrace PTH 120 byla ng/ml. Hodnoty sérové kreatinin-kinázy byly v normě, stejně jako koncentrace CRP, cholesterolu a triglyceridů. Dialyzační dávka stanovená indexem Kt/V byla velmi dobrá (Kt/V 1,5).

Ošetřující lékař se rozhodl naordinovat karnitin (1,5 g intravenózně po každé dialýze). Po třech měsících se stav pacienta podstatně zlepšil, i když se neupravil plně.

#### KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Sylvie Sulková, DrSc.

Při studiu literatury nás někdy překvapí nepoměr mezi „záplavou“ publikací věnovaných určitému tématu a „nedostatkem“ prací věnovaných tématu jinému. S určitou nadšátkou lze vystopovat, že pokud je metodika sledování časově i finančně nenáročná a pro pacienta neinvazivní, není o informace nouze (příkladem je odpověď parametrů červeného krevního obrazu na rekombinantní erythropoetin či stanovení adekvátnosti dialýzy pomocí indexu Kt/V). Naopak oblasti, kde jednoduchá metodika sledování není k dispozici, jsou informace „vzácnější“. To však neznamená, že by daný problém byl méně klinicky významný.

Příkladem je „uremická myopatie“. I když se s ní v praxi setkáváme denně, jsou literární údaje na toto téma jen ojedinělé a poškození svalů u dialyzovaných pacientů je pro většínu lékařů víceméně nejasnou okrajovou problematikou.

Kasuistika je velmi ilustrativním příkladem toho, jak dialyzační léčení samo o sobě, i při dodržení doporučení pro adekvátnost dialýzy, korekci anémie, úpravu parametrů fosfokalciového metabolismu, dobře léčenou hypertenzi apod. může být provázáno dalšími komplikacemi, podstatně zhoršujícími kvalitu života (pacient z popisované kasuistiky nebyl schopen fyzické aktivity). V daném případě pomohla dlouhodobá terapie karnitinem. Je tedy karnitin „lékem volby“ pro uremickou myopatii? Jak se vlastně myopatie diagnostikuje? Věnujeme jí u našich nemocných dostatek pozornosti?

Tzv. „uremická myopatie“ je u pacientů se selháním ledvin častá. Poprvé ji popsal Sarratrice v roce 1967 a považoval ji za následek, resp. součást uremie. Dnes se ví, že patogenetických faktorů je více, stále však nejsou dostatečně prozkoumány. Neexistují žádné systematické studie ohledně prevalence a není ani jednotná definice. Odbaduje se, že se vyskytuje u 50 % pacientů, ovšem u většiny jen s mírnými projevy. Není rozdíl ve výskytu mezi hemodialyzovanými a peritoneálně dialyzovanými pacienty.

Charakteristickými projevy, byť nespecifickými, jsou svalová slabost, úbytek svalové hmotnosti („wasting“), omezení fyzické aktivity a únavnost. Dialyzovaní pacienti mají obecně svalovou sílu přibližně o polovinu nižší ve srovnání s kontrolami a únava dolních končetin bývá hlavním důvodem ukončení zátěžových testů.

Fyzikální vyšetření, elektromyografie a sérové koncentrace „svalových enzymů“ jsou v normě. Neexistuje žádný biochemický „marker“.

Častěji jsou postiženy starší ženy. Projevy jsou více vyjádřeny u anemických či malnutričních pacientů, u diabetiků a u nemocných s hypertenzí nebo u pacientů se sedavým způsobem života. K uremické myopatii obecně lze velmi pravděpodobně přiřadit i kardiomyopatii u dialyzovaných pacientů, neboť abnormality v kardiomyocytech a skeletálním svalstvu jsou analogické.

Otázkou, která stále nebyla zcela zodpovězena, je, zda je uremická myopatie funkční, či morfologickým postižením. V současné době převažuje mínění, že morfologické změny jsou přítomny jen u části pacientů (například u pacientů nedostatečně dialyzovaných či u pacientů s akcentovanou hyperparatyreózou) a že podstata poruchy svalů je funkční. Převažující morfologickou abnormalitou je atrofie II. typu svalových vláken. Faktory zodpovědné za funkční podstatu myopatie rozděluje autor do tří skupin: klasické faktory, porucha mitochondrií svalových buněk a faktory funkční.

Klasickými patogenetickými faktory uremické myopatie jsou myšleny uremické toxiny (převážně z kategorie blíže nespecifikovaných středních molekul), dále deficit aktivního vitamínu D, inzulinová rezistence při selhání ledvin a malnutrice. Žádný z těchto faktorů není rozhodující. Například malnutrice u dialyzovaných pacientů je s uremickou myopatií jednoznačně spojena, na druhé straně myopatií trpí i řada pacientů v dobrém nutričním stavu.

Mitochondriální metabolismus, resp. jeho poruchy, jsou zvažovány ve třech oblastech: porucha mitochondriální enzymatické oxidace, nadměrná produkce laktátu a chybění karnitinu v mitochondriích. Ve studiích s izolovanými mitochondriemi ze svalových buněk nebyly zjištěny žádné rozdíly v oxidační aktivitě mezi dialyzovanými pacienty a kontrolami, proto podle mínění autorů tímto mechanismem nelze uremickou myopatii vysvětlit. Druhý faktor – akumulace laktátu – je závažnější: při submaximální zátěži se u dialyzovaných pacientů produkce laktátu zvyšuje až o 50 % ve srovnání s kontrolami, a stejně tak stoupá i plazmatická koncentrace. Zajistíme-li však řádnou oxygenaci tkání (v experimentu vdechováním čistého kyslíku), je produkce i intracelulární koncentrace laktátu srovnatelná s kontrolami. To znamená, že je zachována funkční integrita mitochondrií svalových buněk.

Třetím faktorem je nedostatek karnitinu. Na téma metabolismus karnitinu a efekt jeho suplementace u dialyzovaných pacientů byla publikována celá řada studií a názorů, jejichž závěry se poněkud rozcházejí. V předkládaném pře-

hledu o problematice myopatie při selhání ledvin je patrný celkově neutrální postoj autora, v závěrečné diskusi je pak připomenuto, že zatímco v USA je podávání karnitinu rutinní záležitostí, v Evropě nikoli.

Klinické důsledky myopatie lze hodnotit z pohledu intenzity postižení (viz výrazné omezení fyzické aktivity prezentovaného pacienta), ale též z hlediska lokalizace postižení (pacient neměl žádné projevy poškození myokardu, postiženy byly kosterní svaly). Souvislost mezi postižením kosterních svalů a myokardem je však v práci opakovaně připomínána. Až 50 % dialyzovaných pacientů s projevy ischemické choroby srdeční má koronární tepny při koronografii intaktní a přitom tyto pacienti mají obvykle výraznou hypertrofii levé komory. Poměr mezi denzitou kapilár a svalových buněk je u dialyzovaných pacientů i v experimentu s uremickými zvířecími modely nižší než u kontrol, což může navodit nepoměr mezi potřebou a dodávkou kyslíku. Uremická myopatie, byť její příčina není zcela objasněna, se jeví jako výrazně negativní komplikace selhání ledvin, a to nejen jako zhoršení kvality života v důsledku omezení fyzické aktivity, ale i jako velmi pravděpodobný další faktor vysoké kardiiovaskulární morbidity a mortality těchto pacientů.

Jaké jsou terapeutické přístupy? Cílená a efektivní terapie v současné době není známa. Možné postupy lze shrnout do sedmi bodů: dostatečná kvalita dialýzy, prevence a terapie sekundární hyperparatyreózy, dobrý nutriční stav, suplementace karnitinu, úprava anémie, cvičení a případně transplantace.

Poddialyzovanost je téměř vždy provázena myopatií a pokud není dialyzační léčení adekvátní, myopatie se nemůže upravit. Stejně tak se neupraví při hyperparatyreóze: parathormon jakožto pozitivní ionofor zvyšuje intracelulární koncentraci kalcia a tím intracelulární fyziologické procesy. Porušený svalový metabolismus aminokyselin při malnutrici je jedním z hlavních faktorů nedostatečné produkce svalové energie při selhání ledvin, a úprava malnutrice je proto spojena se zlepšením profilu aminokyselin ve svalectech a se zvýšením tolerance fyzické zátěže. Nejednotné výsledky studií s karnininem již byly zmíněny. Přinejmenším u určité části pacientů však karnitin zlepšuje fyzickou výkonnost. Korekce anémie je též nezbytnou podmínkou pro úpravu funkce svalového aparátu, i když tolerance fyzické aktivity je pro dané hodnoty parametrů červeného krevního obrazu u dialyzovaných pacientů stále nižší než u kontrol. K vhodným typům cvičení u dialyzovaných pacientů patří chůze, jogging, plavání či cvičení na rotopedu. Prospěšné může být i lehké cvičení během dialyzační procedury.

Kasuistika je prezentována poměrně jednoduše (neznáme např. ani tělesnou hmotnost pacienta, tudíž nelze zjistit ani BMI; nevíme nic o stavu jeho nutrice apod.), na druhé straně dobře dokumentuje obtížnost stanovení diagnózy myopatie. Je i ilustrací „zkusmé“ terapie, v praxi poměrně časté: lékař, který si nevěděl (z objektivních důvodů) rady, volil léčbu, pro kterou v literatuře existuje spousta protichůdných postojů (žádný z nich však není vysloven negativně), a tato terapie byla úspěšná, přinejmenším částečně. Pokud však zvolíme tento terapeutický přístup, není možné postupovat jen „zkusmo“, ale po předchozím podrobném prostudování problematiky. Popsaný případ a následující text umožňují o problému uremické myopatie získat celistvé znalosti.