

# POSTGRADUÁLNÍ NEFROLOGIE

VÝBĚR ZE SVĚTOVÉ LITERATURY S KLINICKÝMI KOMENTÁŘI

Ročník VI Číslo 4

Září 2008

## Řídí redakční rada:

### Předseda:

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

### Členové:

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

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

**Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.**  
Klinika nefrologie TC IKEM, Praha

**Doc. MUDr. Ondřej Víklík, CSc.**  
Klinika nefrologie TC IKEM, Praha

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

Informační bulletin  
Postgraduální nefrologie

Vydává 6x ročně

 **MEDICAL TRIBUNE CZ**

### Redakce:

Mgr. D. Lipovská, Bc. J. Štěrbová

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

### Zástupce:

MUDr. Helena Pikartová

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

Copyright © 2008

MEDICAL TRIBUNE CZ, s. r. o.

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

Registrováno pod č. MK ČR E 14238

ISSN: 1214-178X

## OBSAH

- *Perspektivy: Renální riziko* ..... 50
- *Porucha lipidového spektra u onemocnění ledvin: patogeneze a léčba*..... 53
- *Klinický význam latentní hypotyreózy u nemocných s CAPD*..... 55
- *Renální účinky telmisartanu, ramiprilu a jejich kombinace u pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem – studie ONTARGET* ..... 56
- *Jak potencovat účinek inhibitoru ACE u pacientů s diabetem 2. typu a mikroalbuminurií blokátory kalciových kanálů nebo diuretiky?*..... 58
- *Akutní selhání ledvin u pacientů s chronickým onemocněním ledvin*..... 59
- *Multimodální strategie dlouhodobé léčby chronického onemocnění ledvin* ..... 60
- *Inhibitor JAK3 kinázy u nemocných po transplantaci ledviny: Fáze 1 klinického zkoušení*..... 62
- *Je raloxifen účinný v léčbě osteoporózy u žen s chronickým onemocněním ledvin?*..... 63
- *Testové otázky* ..... 64



www.nefrol.cz

Vydávají:

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



  
Česká  
Transplantační  
Společnost  
www.transplant.cz

### Definice renálního rizika

Identifikaci faktorů ovlivňujících kardiovaskulární riziko (riziko smrti z kardiovaskulárních příčin, nefatálního infarktu myokardu, srdečního selhání, cévních mozkových příhod, revaskularizačních výkonů, ischemické choroby dolních končetin aj.) je již více než půl století vzhledem k vysokému výskytu a závažnosti kardiovaskulárních onemocnění věnována intenzivní pozornost. Teprve nedávno byla ale zdůrazněna potřeba hodnotit individuální kardiovaskulární riziko i u pacientů s chronickým onemocněním ledvin (Agarwal, 2008).

O faktorech ovlivňujících riziko vývoje a progresu renálních onemocnění je známo podstatně méně. Významně větší pozornost byla věnována faktorům ovlivňujícím progresi již přítomného renálního onemocnění než faktorům určujícím renální riziko zdravé populace. Důvodem je jistě chybějící definice renálního rizika. Do konce 20. století bylo v obecné populaci obvykle hodnoceno pouze riziko vývoje terminálního selhání ledvin (Klag et al., 1996), které je ve srovnání s kardiovaskulárním rizikem vzhledem k relativně vzácnému výskytu terminálního selhání ledvin vyžadujícího náhradu funkce ledvin velmi nízké. Teprve obecně akceptovaná klasifikace stadií chronického onemocnění ledvin (K/DOQI, 2002) a opakovaný průkaz vysokého výskytu časných stadií chronického onemocnění ledvin (CKD) v běžné populaci (Coresh et al., 2008) umožnily zaměřit pozornost na rizikové faktory vzniku chronického onemocnění ledvin v obecné populaci.

Vzhledem k hodnocení tohoto rizika na základě velkých epidemiologických studií, které obvykle nebyly primárně zaměřeny na hodnocení výskytu CKD, je ale i definice rizika vývoje chronického onemocnění ledvin v různých studiích nestejná a obvykle je omezena pouze na riziko vývoje stadia 3 CKD (tj. kalkulované glomerulární filtrace  $< 1 \text{ ml/s/1,73 m}^2$ ), někdy současně s průkazem poklesu kalkulované glomerulární filtrace během doby sledování (např. alespoň o  $0,25 \text{ ml/s/1,73 m}^2$ , Weiner et al., 2008). Jen některé prospektivně organizované studie, ve kterých byla hodnocena i albuminurie (Halbesma et al., 2008), umožnily odhadnout i riziko vzniku časnějších fází chronického selhání ledvin (stadia 1 a 2). Jednoznačná definice renálního rizika a prospektivní sledování kohort pacientů s opakovaně měřenými základními renálními parametry (minimálně sérový kreatinin, kalkulovaná glomerulární filtrace a albuminurie) by jistě značně přispěly ke zpřesnění dosavadních nedostatečných a někdy i kontroverzních informací týkajících se renálního rizika obecné populace.

Ani definice renálního rizika u pacientů s již přítomným chronickým onemocněním ledvin není jednoznačná. Obvykle se hodnotí riziko vývoje terminálního selhání ledvin, event. riziko zdvojnásobení sérového kreatininu, ale je zřejmé, že parametry progresu mohou být různé pro různé chronické nefropatie, např. progresu albuminurie do manifestní proteinurie u pacientů s diabetickým onemocněním ledvin vs. progresu velikosti renálních cyst na MRI u pacientů s autosomálně dominantními polycystickými ledvinami.

Důležité je také si uvědomit, že rizikové faktory vzniku chronického onemocnění ledvin v obecné populaci a faktory progresu chronického onemocnění ledvin mohou (např. hypertenze), ale nemusí být (např. proteinurie) stejné.

Teprve nedávno proběhly první pokusy o kalkulaci renálního rizika (Dimitrov et al., 2003; Keane et al., 2006; Wakai et al., 2006;

Kent et al., 2007; Taal a Brenner, 2008) u pacientů s CKD (viz dále). Do budoucna je prioritním cílem kalkulace renálního rizika v obecné populaci a pokud možno kalkulace rizika progresu CKD, kterou by bylo možno použít pro všechny pacienty (nebo jejich většinu) s chronickým onemocněním ledvin, i když je pravděpodobné, že některá onemocnění (chronické glomerulopatie, polycystické ledviny) se specifickými rizikovými faktory progresu (imunologická aktivita onemocnění, růst cyst) budou pravděpodobně vyžadovat pro nemoc specifická riziková skóre.

### Rizikové faktory vzniku chronického onemocnění ledvin v běžné populaci

Mezi neovlivnitelné rizikové faktory CKD v obecné populaci patří věk, pohlaví, příslušnost k etniku a rodinná anamnéza chronického onemocnění ledvin. Mezi ovlivnitelné rizikové faktory CKD v obecné populaci patří stavy spojené s glomerulární hyperfiltrací (hypertenze, diabetes mellitus, obezita, prenatálně založený nízký počet nefronů, vysoký příjem bílkovin a anémie), dyslipidémie, metabolický syndrom, kardiovaskulární syndrom a i jen vyšší normální albuminurie (Taal, Brenner, 2006, 2008). Mezi další možné renální rizikové faktory v běžné populaci patří i kouření a urikémie (Weiner et al., 2008).

### Etnicita, pohlaví, věk a tělesná hmotnost a riziko terminálního selhání ledvin v běžné populaci

Existují výrazné *etnické rozdíly* v riziku terminálního selhání ledvin. Během průměrné doby sledování téměř 300 000 osob ze severní Kalifornie trávající skoro 30 let se ukázalo, že po korekci na věk bylo riziko terminálního selhání ledvin na 100 000 patientských let u bělošské populace 7,9, u Asiátů 14 a u černošské populace 43,4 (Hall et al., 2005). Zatímco u černošské populace relativní riziko terminálního selhání ledvin ve vztahu k bělošské populaci kleslo po korekci na věk, pohlaví, vzdělání, diabetes, kardiovaskulární onemocnění, kouření, tělesnou hmotnost, systolický a diastolický krevní tlak, proteinurii a hematurii z 5,3 na 3,28, u Asiátů se relativní riziko terminálního selhání ledvin po stejných korekcích významně nezměnilo (1,69 vs. 2,08). Příčiny etnických rozdílů (vyšší sklon k hypertenzi závislé na příjmu soli u Afroameričanů, vyšší výskyt IgA nefropatie a vyšší riziko toxicity tradiční čínské medicíny) nejsou plně objasněny.

Donedávna byla nedostatečná pozornost věnována také rozdílům v renálním riziku mezi oběma *pohlavími*. Muži mají nejen vyšší riziko vývoje terminálního selhání ledvin (Iseki et al., 1996), ale o vývoji renální funkce mohou rozhodovat u mužů a žen rozdílné faktory (Halbesma et al., 2008; Iseki, 2008). Ve studii PREVENT (Halbesma et al., 2008) byl popsán zcela opačný vztah mezi obvodem pasu a poměrem celkový cholesterol/HDL cholesterol na jedné straně a rychlostí progresu renální insuficience u mužů a u žen. Těto oblasti bude nutno do budoucna věnovat větší pozornost.

*Věk* významně zvyšuje riziko terminálního selhání ledvin (Iseki et al., 1996); s narůstajícím věkem se ale zvyšuje pravděpodobnost, že se pacient s CKD terminálního selhání ledvin nedožije (O'Hare et al., 2007). S rostoucím věkem klesá úroveň glomerulární filtrace, při které je stále ještě pravděpodobnější, že pacient zemře, než že se u něj vyvine terminální selhání ledvin. Zatímco ve věku 18–44 let je riziko vývoje terminálního selhání ledvin vyšší než riziko úmrtí

již při poklesu kalkulované glomerulární filtrace  $< 0,75 \text{ ml/s/1,73 m}^2$ , ve věku 65–84 let je riziko vývoje terminálního selhání ledvin vyšší než riziko úmrtí teprve při poklesu kalkulované glomerulární filtrace  $< 0,25 \text{ ml/s/1,73 m}^2$ . Zatímco u mladších lidí s CKD 3 je tedy prioritou ovlivnění progresu chronické renální insuficience, u starších lidí je prioritou zejména snížení vysoké mortality.

Nezávislým rizikovým faktorem vývoje terminálního selhání ledvin v běžné populaci je také *index tělesné hmotnosti (BMI)*. Observační studie 320 252 pacientů ze severní Kalifornie (Hsu et al., 2006) ukázala, že ve srovnání s pacienty s normálním BMI (18,5–24,9) bylo riziko vývoje terminálního selhání ledvin významně (1,87krát) zvýšeno již u osob s nadváhou (25–29,9) a dále významně stoupalo u obézních osob: 3,57krát u osob s BMI 30–34,9, 6,12krát u osob s BMI 35–39,9 a 7,07krát u osob s extrémní obezitou (BMI  $> 40$ ). Index tělesné hmotnosti zůstal významným prediktorem vývoje terminálního selhání ledvin i po korekci na věk, pohlaví, etnikum, úroveň vzdělání, kouření, anamnézu infarktu myokardu, koncentraci sérového cholesterolu a sérového kreatininu, přítomnost proteinurie a hematurie, krevní tlak a přítomnost nebo nepřítomnost diabetu.

### Vysoký krevní tlak a riziko terminálního selhání ledvin v běžné populaci

Studie z 90. let 20. století se zaměřovaly na identifikaci rizikových faktorů vývoje terminálního selhání ledvin v obecné populaci.

V jedné z prvních a největších studií zabývajících se renálním rizikem v rozsáhlém vzorku normální populace Iseki et al. (1996) zjistili, že terminální selhání ledvin vyžadující léčbu dialýzou se po deseti letech vyvinulo u 193 ze 107 192 pacientů na ostrově Okinawa v Japonsku, u nichž byl v rámci screeningové studie měřen krevní tlak a provedeno vyšetření moči diagnostickým proužkem. Nejdůležitějšími nezávislými prediktory vývoje terminálního selhání ledvin byly v této populaci proteinurie (relativní riziko [RR] 14,9), hematurie (RR 2,3), mužské pohlaví (RR 1,4), věk (RR 1,11 pro každých 10 let) a diastolický TK (RR 1,39), ale nikoli systolický krevní tlak. Hlavním nedostatkem této studie byla nemožnost odlišit osoby s rizikem onemocnění ledvin od pacientů s již přítomným chronickým onemocněním ledvin (pravděpodobně většina pacientů s proteinurií a hematurií), nemožnost odlišit akutní onemocnění (např. proteinurii a hematurii v rámci močové infekce) od chronického onemocnění ledvin (vyšetření moči bylo provedeno jen jednorázově) a absence informací o sledování a léčbě osob s patologickým močovým nálezem a vyšším krevním tlakem.

Později (Tozawa et al., 2003) bylo publikováno rozšíření této studie (17leté sledování), která na rozdíl od předchozí analýzy jasně prokázala vztah mezi systolickým i diastolickým krevním tlakem a rizikem terminálního selhání ledvin u mužů i u žen. Riziko bylo významně zvýšeno již u pacientů s vysokým normálním krevním tlakem podobně jako v amerických studiích (Klag et al., 1996, Hsu et al., 2008).

Mezi nejvýznamnější studie zabývajících se vztahem mezi krevním tlakem a renální prognózou patří také analýza 332 544 osob běžné americké populace ve věku 35–37 let začleněných do studie MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial, Klag et al., 1996). Během 16 let sledování vyvinulo terminální selhání ledvin 814 osob. Riziko terminálního selhání ledvin záviselo (i po korekci na řadu faktorů, včetně věku, etnikum, přítomnosti diabetu a kardiovaskulárního onemocnění, kouření, sérové koncentrace cholesterolu a kreatininu či proteinurie) na vstupním krevním tlaku. Riziko stoupalo exponenciálně s výší krevního tlaku a bylo ve srovnání s osobami s optimálním krevním tlakem ( $< 120/80 \text{ mm Hg}$ ) významně vyšší

již u osob s vysokým normálním krevním tlakem (130/85–140/90 mm Hg) a 22,1krát vyšší u osob s krevním tlakem  $> 210/120 \text{ mm Hg}$ .

Těsný vztah mezi výší krevního tlaku a rizikem terminálního selhání ledvin byl potvrzen i v nedávno publikované analýze dat od 316 675 pacientů s kalkulovanou glomerulární filtrací  $> 1 \text{ ml/s/1,73 m}^2$  a negativním nálezem v moči při vyšetření diagnostickými proužky se střední dobou sledování téměř 30 let (Hsu et al., 2008). Riziko terminálního selhání ledvin bylo ve srovnání s osobami s optimálním krevním tlakem ( $< 120/80 \text{ mm Hg}$ ) významně 1,62krát vyšší dokonce již u osob s normálním krevním tlakem (120–129/80–84 mm Hg) a 4,25krát vyšší u osob s krevním tlakem  $> 210/120 \text{ mm Hg}$ . Riziko terminálního selhání ledvin bylo u pacientů s optimálním krevním tlakem až prvním stadiem hypertenze cca čtyřikrát vyšší u pacientů s diabetem ve srovnání s nediabetiky, u pacientů s hypertenzí 2. až 4. stadia byl rozdíl v riziku terminálního selhání ledvin mezi diabetiky a nediabetiky nevýznamný. Rozdíl mezi relativním rizikem v obou studiích (Klag et al., 1996; Hsu et al., 2008) může být způsoben např. i odlišnou kvalitou léčby; hlavním nedostatkem obou studií je, že informace o vývoji krevního tlaku během sledovaného období a léčbě pacientů (včetně léčby hypertenze) v obou studiích chybějí.

Riziko terminálního selhání ledvin bylo v obou sledovaných populacích velmi podobné (15,6 vs. 14,3 na 100 000 patientských let) a velmi podobné je i riziku běžné japonské populace (Iseki et al., 1996).

### Albuminurie a riziko vývoje CKD v běžné populaci

Hodnocení významu proteinurie zjištěné diagnostickými proužky pro renální riziko v běžné populaci je obtížné. Vzhledem k obvyklé absenci detailnějších informací o závažnosti močového nálezu, dalším sledování a léčbě proteinurických pacientů a event. i přítomnosti hematurie (Iseki et al., 1996) nelze vyloučit, že pacienti s proteinurií při vstupním vyšetření mají již chronické renální onemocnění, a proteinurie pak predikuje spíše jeho progresi než vznik chronického onemocnění v běžné populaci pacientů bez onemocnění ledvin. V holandské studii PREVEND byl sledován vývoj renální funkce u 6022 osob bez známého renálního onemocnění, se vstupně negativním močovým sedimentem a kalkulovanou glomerulární filtrací  $> 1 \text{ ml/s/1,73 m}^2$  (Verhave et al., 2004). Po průměrné době 4,2 let došlo u 253 pacientů (4,2%) k poklesu glomerulární filtrace  $< 1 \text{ ml/s/1,73 m}^2$ . Pacienti, u nichž došlo k vývoji chronického onemocnění ledvin, byli ve srovnání s vyšetřovanými, u nichž zůstala glomerulární filtrace  $> 1 \text{ ml/s/1,73 m}^2$ , častěji muži, staršího věku (65 vs. 47 let), měli vyšší střední krevní tlak (101 vs. 91 mm Hg), sérový cholesterol (6,0 vs. 5,6 mmol/l), glykémii (5,4 vs. 4,8 mmol/l), albuminurii (13,5 vs. 8,7 mg/24 hodin) a nižší vstupní glomerulární filtraci (91,3 vs. 66,9 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Vstupní albuminurie byla rozhodujícím prediktorem vývoje chronického renálního onemocnění i po korekci na ostatní faktory (relativní riziko 1,3 pro logaritmiicky transformovanou albuminurii).

### Rizikové faktory progresu renálního onemocnění u pacientů s chronickým onemocněním ledvin

Mezi rizikové faktory progresu CKD patří snížený počet nefronů, hypertenze, obezita, vysoký příjem bílkovin, anémie, proteinurie, dyslipidémie, hyperurikémie, hypoproteinémie, kouření a kardiovaskulární onemocnění (Taal a Brenner, 2006, 2008).

Faktory progresu chronické renální insuficience byly hodnoceny v rámci sekundární analýzy několika různých studií.

V sekundární analýze studie MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) byly u 840 pacientů s glomerulární filtrací 13–55 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> hlavními nezávislými faktory (velmi variabilní) rychlosti poklesu glomerulární filtrace *proteinurie*, diagnóza polycystických ledvin a nižší sérová koncentrace transferinu (MDRD Group, 1997). Rychlost poklesu glomerulární filtrace byla u pacientů s proteinurií 1 g/24 h, resp. 3 g/24 h, 1,51krát, resp. 2,71krát vyšší než u pacientů s proteinurií 0,25 g/24 h. Diagnóza *polycystických ledvin* byla rozhodujícím faktorem progresu u pacientů s nízkou proteinurií. Zatímco u pacientů s chronickou glomerulonefritidou byla rychlost progresu renální insuficience ve skupině s nižším cílovým tlakem (125/75 mm Hg) nižší než u pacientů s běžným cílovým tlakem (140/90 mm Hg), u pacientů s polycystickými ledvinami nebyly v rychlosti progresu mezi pacienty s běžným a nižším cílovým tlakem významné rozdíly. Nižší cílový krevní tlak snížil rychlost progresu chronické renální insuficience u pacientů s vysokým rizikem progresu (velkou proteinurií), u pacientů se vstupně nízkou proteinurií byl efekt nižšího cílového krevního tlaku nevýznamný.

V nedávno publikované analýze 88měsíčního průměrného sledování 1 666 nediabetických pacientů (průměrného věku 49,9 let) vyšetřených pro studii MDRD (Menon et al., 2008) bylo riziko vývoje terminálního selhání ledvin (které se vyvinulo během doby sledování u 56 % sledované kohorty) asi čtyřikrát vyšší než riziko úmrtí a riziko úmrtí bylo vyšší než riziko vývoje terminálního selhání ledvin jen u pacientů starších než 65 let. Výrazně nižší poměr rizika úmrtí/terminální selhání ledvin ve studii MDRD ve srovnání s observační studií 209 622 amerických veteránů (O'Hare et al., 2007) byl zřejmě způsoben relativně nízkým průměrným věkem a kardiovaskulárním rizikem pacientů randomizovaných do studie MDRD. Pacienti s chronickým onemocněním ledvin mají zvýšené riziko vývoje akutního zhoršení renální funkce (Hsu et al., 2008). Je pravděpodobné, že opakované *epizody akutního zhoršení renální funkce* zvyšují riziko vývoje terminálního selhání ledvin, není to však zatím prokázáno (Dear a Yuen, 2008).

Hlavním faktorem vzniku a progresu chronického renálního onemocnění u diabetiků (Atkins et al., 2005; Retnakarin et al., 2006) a progresu chronického renálního onemocnění u nediabetiků (Jafar et al., 2001) je nepochybně *albuminurie*, resp. *proteinurie*. U 5 102 pacientů s diabetem 2. typu (Retnakaran et al., 2006) vyvinulo během 15 let 38 % albuminurii a 29 % renální dysfunkci (pokles glomerulární filtrace <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Renální dysfunkce se vyvinula u 51 % pacientů bez předcházející albuminurie. Albuminurie je tedy velmi důležitým, ale nikoli jediným rizikovým faktorem vzniku renální dysfunkce u pacientů s diabetem a důležitou roli hraje i *jiné faktory* (např. věk, ženské pohlaví, systolický krevní tlak).

Sekundární analýza 1 647 pacientů s diabetem 2. typu a proteinurií ze studie IDNT (Atkins et al., 2005) ukázala, že vstupní proteinurie byla rozhodujícím faktorem progresu chronické renální insuficience (zdvojnásobení sérového kreatininu nebo vývoje terminálního selhání ledvin), každé zdvojnásobení vstupní proteinurie vedlo k zdvojnásobení rizika selhání ledvin. Naopak každé snížení proteinurie o 50 % po 12 měsících terapie vedlo ke snížení renálního rizika o více než 50 % (relativní riziko 0,44).

Podobně byl prokázán těsný vztah mezi proteinurií a renálním rizikem (zdvojnásobením sérového kreatinu nebo vývoj terminálního selhání ledvin) u 1 860 pacientů s nediabetickým chronickým onemocněním ledvin léčených v 11 různých studiích inhibitory ACE. Každý vzestup proteinurie o 1 g/24 h byl spojen s 5,56krát vyšším renálním rizikem (Jafar et al., 2001). I u nediabetických pacientů s chronickým onemocněním ledvin (273 pacientů ze studie REIN) bylo možno prokázat vztah mezi krátkodobou změ-

nou proteinurie a reziduální proteinurií (tři měsíce po zahájení terapie inhibitory ACE) a změnou glomerulární filtrace za průměrnou dobu 31,3 měsíce (Ruggenti et al., 2003). Podobně bylo možno prokázat vztah mezi rychlostí progresu renální insuficience a vstupní proteinurií i vývojem proteinurie šest měsíců po zahájení antihypertenzní léčby v sekundární analýze 1 094 afroamerických pacientů ze studie AASK (Lea et al., 2005).

Dosažení většího antiproteinurického účinku titrací dávky benazeprilu či losartanu bylo spojeno u 360 pacientů s nediabetickým onemocněním ledvin ve studii ROAD (Hou et al., 2007) s více než 50 % redukcí rizika zdvojnásobení sérového kreatininu, vývoje terminálního selhání ledvin nebo smrti.

### Lze vypočítat renální riziko v obecné populaci nebo u pacientů s chronickým onemocněním ledvin?

Výrazné rozdíly v mortalitě a riziku vývoje terminálního selhání ledvin mezi různými studovanými skupinami jasně ukazují na důležitost odhadu individuálního rizika jednotlivých pacientů. První pokusy zaměřené na kalkulaci renálního rizika byly již učiněny, týkají se ale jen jednotlivých typů nebo skupin renálních onemocnění.

Dosud učiněné pokusy obvykle kalkulují skóre renálního rizika na základě vážení faktorů, které byly identifikovány v mnohorozměrové analýze dlouhodobě sledovaných skupin pacientů (Keane et al., 2006; Kent et al., 2007; Wakai et al., 2006). Alternativou je simulace renálního rizika na základě bayesiánského modelování různých forem interakce několika vybraných rizikových faktorů (Dimitrov et al., 2003).

*Skóre renálního rizika* (rizika vývoje terminálního selhání ledvin) bylo kalkulováno na základě koeficientů nezávislých rizikových faktorů získaných na základě mnohorozměrové analýzy bazálních parametrů u 1 513 pacientů s diabetem 2. typu a proteinurií *zařazených do studie RENAAL* (Keane et al., 2006). Skóre bylo kalkulováno z následující rovnice:  $1,96 \times \log(\text{poměr albumin/kreatinin v moči [g/g]}) - 0,78 \times \text{sérový albumin [g/dl]} + 1,28 \times \text{sérový kreatinin [mg/dl]} - 0,11 \times \text{hemoglobin [g/dl]}$ . Jestliže byli pacienti rozděleni do kvartilů podle všech čtyř identifikovaných rizikových faktorů a podle skóre renálního rizika, měli pacienti ve čtvrtém kvartilu ve srovnání s prvním kvartilem 14,7krát vyšší riziko, pokud byl hodnocen poměr albumin/kreatinin v moči, 9,2krát vyšší riziko, pokud byla hodnocena pouze vstupní koncentrace kreatininu, 5,5krát vyšší riziko, pokud byla hodnocena pouze koncentrace hemoglobinu, 10,2krát vyšší riziko při hodnocení samotného albuminu, ale 49krát vyšší riziko, pokud bylo využito skóre renálního rizika. I když byla tedy proteinurie nepochybně nejvýznamnějším jednotlivým rizikovým faktorem vývoje terminálního selhání ledvin, kalkulace skóre renálního rizika predikci rizika vývoje terminálního selhání ledvin výrazně upřesnila z cca 50 na 80 %. Absence hypertenze mezi rizikovými faktory autoři vysvětlují velmi dobrou kontrolou krevního tlaku v obou větvích (losartanové i placebové) studie.

Skóre renálního rizika (zdvojnásobení sérového kreatininu nebo vývoj terminálního selhání ledvin) bylo kalkulováno také v kohortě 1 860 pacientů s nediabetickým onemocněním ledvin z 11 studií s *léčbou inhibitory ACE* (Kent et al., 2007). Kalkulace skóre byla v tomto případě založena na věku (logaritmicky transformovaném), pohlaví, sérovém kreatininu, proteinurii a systolickém krevním tlaku. Na základě vypočteného skóre byli pacienti rozděleni do kvartilů, výše definované roční renální riziko bylo jen 0,4 % v nejnižším kvartilu a 28,7 % v kvartilu nejvyšším. Účinek terapie inhibitory ACE byl výrazný zejména u pacientů ve třetím a čtvrtém kvartilu, ale po rozdělení pacientů na skupinu s proteinurií vyšší



a nižší než 500 mg/24 h byl přítomen pouze u proteinurických pacientů, a to na všech úrovních renálního rizika, u pacientů s nízkou proteinurií nebylo možno příznivý efekt terapie inhibitory ACE prokázat ani u pacientů ve čtvrtém kvartilu dle renálního rizika.

Renální riziko (vývoj terminálního selhání ledvin) bylo také studováno ve velké populaci 2 269 pacientů s IgA nefropatií (Wakai et al., 2006). Během střední doby sledování 77 měsíců došlo k terminálnímu selhání ledvin u 207 pacientů. Na základě skórovacího systému založeného na hodnocení osmi klinických a patologických parametrů (pohlaví, věku, systolického TK, proteinurie, hematurie, celkové bílkoviny v séru, sérového kreatininu a závažnosti histologického nálezu) bylo možno pro každého pacienta vypočítat individuální čtyřleté a sedmileté riziko vývoje terminálního selhání ledvin. Rozdíly v prognóze pacientů s různou výší skóre byly velmi výrazné (např. u pacientů se skóre 0–0,9 bylo 7leté riziko vývoje terminálního selhání ledvin jen 0,2 %, u pacientů se skóre 50–100 bylo toto riziko 80,8 %).

## Perspektivy

Konečným cílem by měla být možnost *odhadnout individuální renální riziko* (jak riziko vývoje chronického onemocnění ledvin, tak riziko vývoje terminálního selhání ledvin) u kohokoli v běžné populaci i u jakéhokoli chronického onemocnění ledvin. Typ renálního onemocnění přitom může být jedním z rizikových faktorů, které bude nutno brát při kalkulaci v úvahu. Paralelně by bylo potřebné kalkulovat u jakéhokoli pacienta s chronickým onemocněním ledvin jeho riziko úmrtí a kardiovaskulární riziko.

Odhad individuálního renálního rizika v běžné populaci na základě běžně dostupných klinických (a v druhé fázi i laboratorních parametrů) je zásadním předpokladem účinných *screeningových programů* a určení optimální úrovně monitorace parametrů renálního rizika. Zhodnocení individuálního renálního, kardiovaskulárního i mortalitního rizika umožní co nejlépe zacílit jednotlivé možné *terapeutické intervence*. Je také možné, že pacienti s různou úrovní renálního rizika budou mít do budoucna definovány *jiné cílové hodnoty jednotlivých rizikových faktorů* (např. krevního tlaku, proteinurie, sérových lipidů, glykémie aj.).

Odhad renálního rizika je tedy relativně novým, ale velmi důležitým tématem, které bude možné do budoucna rozvíjet jen ve spolupráci nefrologů s praktickými lékaři, internisty, diabetology, kardiology a dalšími specialisty.

## Literatura

Agarwal R. The challenge of discovering patient-level cardiovascular risk factors in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008;73:1340–1342.

Atkins RC, Brigganti EM, Lewis JB, et al. Proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2004;45:281–287.

Coresh J, Stevens LA, Levey AS. Chronic kidney disease is common: what do we do next? *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:1122–1125.

Dear JW, Yuen PSTY. Setting the stage for acute-on-chronic kidney injury. *Kidney Int* 2008;74:7–9.

Dimitrov BD, Perna A, Ruggeri P, et al. Predicting end-stage renal disease: Bayesian perspective of information transfer in the clinical decision-making process at the individual level. *Kidney Int* 2003;63:1924–1933.

Halbesma N, Brantsma AH, Bakker SJL, et al. Gender differences in predictors of the decline of renal function in the general population. *Kidney Int* 2008;74:505–512.

Hall YN, Hsu C-Y, Iribarren, et al. The conundrum of increased burden of end-stage renal disease in Asians. *Kidney Int* 2005;68:2310–2316.

Hou FF, Xie D, Zhang X, et al. Renoprotection of optimal antiproteinuric doses (ROAD) study: a randomized controlled study of benazepril and losartan in chronic renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1889–1898.

Hsu CY, McCulloch CE, Darbinian J, et al. Elevated blood pressure and risk of end-stage renal disease in subjects without baseline kidney disease. *Arch Intern Med* 2005;165:923–928.

Hsu CY, McCulloch CE, Iribarren C, et al. Body mass index and risk for end-stage renal disease in subjects without baseline kidney disease. *Ann Intern Med* 2006;144:21–28.

Hsu CY, Ordonez JD, Chertow GM, et al. The risk of acute renal failure in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008;73:101–107.

Iseki K, Iseki C, Ikemiya Y, et al. Risk of developing end-stage renal disease in a cohort of mass screening. *Kidney Int* 1996;49:800–805.

Iseki K. Gender differences in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008;74:415–417.

Jafar TH, Stark PC, Schmidt CH, et al. Proteinuria as a modifiable risk factor for the progression of non-diabetic renal disease. *Kidney Int* 2001;60:1131–1140.

Keane WF, Zhang Z, Lyle PA, et al. Risk scores for predicting outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy: the RENAAL study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:761–767.

Kent DM, Jafar TH, Hayward RA, et al. Progression risk, urinary protein excretion, and treatment effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in nondiabetic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1959–1965.

Kidney Disease Outcomes Quality Initiative: K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39:S1–S266.

Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, et al. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med* 1996;334:13–18.

Lea J, Greene T, Hebert L, et al. The relationship between magnitude of proteinuria reduction and risk of end-stage renal disease. *Arch Intern Med* 2005;165:947–953.

Menon V, Wang X, Sarnak MJ, et al. Long-term outcomes in nondiabetic chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008;73:1310–1315.

Modification of Diet in Renal Disease Study Group: Predictors of the progression of renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Kidney Int* 1997;51:1908–1919.

O'Hare AM, Choi AI, Bertenthal D, et al. Age affects outcomes in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2758–2765.

Retnakaran R, Cull CA, Thorne KI, et al. Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes. *UK Prospective Diabetes Study 74. Diabetes* 2006;55:1832–1839.

Ruggeri P, Perna A, Remuzzi G, et al. Retarding progression of chronic renal disease: the neglected issue of residual proteinuria. *Kidney Int* 2003;63:2254–2261.

Taal MW, Brenner BM. Predicting initiation and progression of chronic kidney disease: developing renal risk scores. *Kidney Int* 2006;70:1694–1705.

Taal MW, Brenner BM. Renal risk scores: progress and prospects. *Kidney Int* 2008;73:1216–1219.

Tozawa M, Iseki K, Iseki C, et al. Blood pressure predicts risk of developing end-stage renal disease in men and women. *Hypertension* 2003;41:1341–1345.

Verhave JC, Gansevoort RT, Hillege HL, et al. An elevated urinary albumin excretion predicts de novo development of renal function impairment in the general population. *Kidney Int* 2004;66(Suppl. 92):S18–S21.

Wakai K, Kawamura T, Endoh M, et al. A scoring system to predict renal outcome in IgA nephropathy: from a nationwide prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:2800–2808.

Werner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, et al. Uric acid and incident kidney disease in the community. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1204–1211.

## Porucha lipidového spektra u onemocnění ledvin: patogeneze a léčba

Tsimihodimos V, Dounousi E, Siamopoulos K. Dyslipidemia in chronic kidney disease: an approach to pathogenesis and treatment. *Am J Nephrol* 2008;28:958–973.

**I**ncidence a prevalence chronického onemocnění ledvin (CKD) roste celosvětově a výsledky léčby nejsou uspokojivé. Dle údajů NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) činila prevalence CKD v americké populaci v letech 1999–2004 15,3 %. S tím úzce souvisí i vzestup výskytu kardiovaskulárních

onemocnění u těchto nemocných. Kombinace obou těchto závažných rizikových onemocnění představuje závažný fenomén nejenom pro patientskou populaci, ale i pro zdravotnický systém financující léčbu. Uvážíme-li, že kolem 50 % nemocných v dialyzačním léčení umírá na kardiovaskulární komplikace, kardiovaskulární mortalita je 30krát vyšší ve srovnání s věkovou populací do 40 let.

V běžné populaci se až v 75 % spojuje kardiovaskulární riziko se zvýšeným výskytem rizikových faktorů uvedených ve Framinghamské studii. Není však jasné, zda se tyto faktory shodně uplatňují i u nemocných s chronickým onemocněním ledvin. Z tohoto aspektu nebyla dosud řešena ani otázka dyslipidémie, která se nepochybně považuje za závažný rizikový faktor v běžné populaci.

Změny lipidového spektra (dyslipidémie lépe vystihuje metabolickou poruchu než hyperlipidémie) se objevují již v časných fázích CKD a často mohou být spojeny s dalšími metabolickými poruchami jako při diabetu či metabolickém syndromu. Mohou se objevovat též ve spojení s hereditárními nefropatiemi či jsou ovlivněny léčbou ledvinových chorob kortikoidy a imunosupresí. Nejčastější časnou poruchou bývá izolovaná hypertriglyceridémie spojená se zvýšenou koncentrací VLDL. Tato porucha souvisí i se zvýšeným příjmem tuků a sacharidů ve stravě (postprandiální lipidémie). Experimentální studie ukázaly, že akumulace partikulí bohatých na triglyceridy, jako jsou VLDL, chylomikrony a jejich remnanty, souvisí s poruchou jejich katabolismu. Může se uplatňovat down-regulace exprese některých genů (např. genu pro lipoproteinovou lipázu či lecitin-cholesterol acyltransferázy [LCAT]), změny složení lipoproteinových partikulí či v pokročilejších stádiích CKD přímý účinek látek retinovaných při selhání ledvin na enzymy zahrnuté v lipidovém metabolismu. Významnou roli z tohoto aspektu může sehrávat sekundární hyperparatyreóza se zvýšenou koncentrací PTH (porucha katabolismu lipoproteinů bohatých na triglyceridy), takže úspěšná paratyreoidektomie, či dokonce podávání kalciového blokátoru verapamilu mohou vést k poklesu hypertriglyceridémie. Významnou roli hraje i inzulinová rezistence s latentní hyperglykemií. Vedle porušeného katabolismu je zřejmé, že určitou roli, zvláště u nemocných s poruchou glykoregulace, hraje i zvýšená tvorba lipoproteinů bohatých na triglyceridy v játrech.

Epidemiologické studie prokazují, že existuje negativní korelace mezi koncentrací HDL cholesterolu a následným kardiovaskulárním rizikem. HDL partikule prokazují vícečetné antiaterogenní aktivity zahrnující reverzní transport cholesterolu z oblasti cévní stěny do jater k metabolické exkreci, účinek antioxidační, protizánětlivý a antitrombotický, který je spojen jak s apoproteiny AI, tak dalšími enzymy včetně LCAT. Studie u predialyzovaných vysvětlující příčiny snížené koncentrace HDL cholesterolu zjistily snížené koncentrace apoproteinů AI a AII, snížení aktivity LCAT (zodpovídací za esterifikaci volného cholesterolu v HDL partikulích) spolu se zvýšenou aktivitou CETP (cholesterol-ester-transfer protein), který usnadňuje transfer esterů cholesterolu z HDL do lipoproteinů bohatých na triglyceridy (a tím snižující koncentraci HDL cholesterolu). Navíc bylo ukázáno, že HDL partikule těchto pacientů mají porušenou antioxidační a antiinflamační funkci.

Z dalších biochemických poruch u nemocných s chronickým selháním ledvin byl prokázán zvýšený obsah cholesterolu ve VLDL, zatímco obsah triglyceridů je nižší. Naopak, obsah cholesterolu je snížen v LDL a HDL, zatímco triglyceridy jsou zde zvýšeny. Navíc, tyto nemocní přes většinou normální koncentraci LDL cholesterolu mají zvýšenou distribuci malých denzních LDL partikulí, představujících závažné riziko rozvoje aterosklerotických změn cévní stěny.

Je tedy zřejmé, že dyslipidémie představuje závažné riziko i u nemocných s chronickým selháním ledvin, a to již od časných stadií až k dialyzačně transplantačnímu programu. U těchto nemocných navíc přistupuje vliv dialyzační techniky (biokompatibilita, heparinizace, roztoky pro peritoneální dialýzu, chronické zánětlivé procesy, poruchy Ca-P metabolismu, anémie a metabolická acidóza apod.). Po transplantaci dále přistupují účinky imunosupresivní léčby (především kortikoidy a cyklosporin, zatímco tacrolimus a mykofenolát mofetil vykazují pouze malé změny lipidového spektra). Záměna cyklosporinu za tacrolimus vedla k poklesu koncentrace LDL cholesterolu a triglyceridů, zatímco konverze cyklosporinu na mykofenolát byla spojena s další redukcí koncentrace HDL cholesterolu.

Léčebné postupy vycházejí z doporučení publikovaných v Clinical Practice Guidelines for Managing Dyslipidemias in CKD v American

Journal Kidney Diseases v roce 2003. Jsou známy výsledky řady studií (např. HPS, ASCOT-LLA, 4D či Alert), které prokázaly signifikantní úpravu dyslipidémie, a tedy snížení kardiovaskulárního rizika (dopad na kardiovaskulární úmrtí však tak jednoznačný nebyl).

## ■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

*Porucha metabolismu lipidů rozvíjející se s progresí renálního onemocnění byla poprvé popsána již počátkem 19. století. Podrobněji byla popsána Ashem před více než 70. lety. Větší pozornost je však problematice věnována v posledních třech desetiletích s rozvojem dlouhodobé dialyzační a transplantační léčby. Četné studie prokazují úzkou korelaci mezi některými formami dyslipidémie, kardiovaskulárními chorobami a progresí ledvinového onemocnění. Je však zřejmé, že rozvoj cévních změn u nemocných s chorobami ledvin má komplexnější etiologii, než je tomu v běžné populaci. Cévní změny jsou popsány např. u dlouhodobě dialyzovaných nemocných i při nevýznamných poruchách lipidového spektra. Nabízí se tedy otázka, zda je – ve srovnání s běžnou populací – nutné i u nefrologických nemocných pravidelně monitorovat a léčit velmi často přítomnou dyslipidémii. Navíc se převážně jedná o tzv. sekundární dyslipidémii, která může být významně ovlivněna i odstraněním interních (např. proteinurie) či externích (nejčastěji léky) faktorů, které se na jejím vzniku podílely. Je např. dobře známo, že hypercholesterolemii se zvýšenými hodnotami LDL cholesterolu nemůžeme úspěšně odstranit, aniž by byla odstraněna základní metabolická porucha, což je hypalbuminémie při dlouhodobé významné proteinurii. Hypalbuminémie vede k up-regulaci tvorby proteinové partikule lipoproteinů LDL (apo B) v játrech, a tedy k nadprodukci jejich tvorby. Ukazuje se však, že tento typ odpovědi není u všech nemocných s nefrotickým syndromem stejný a že i zde může existovat rozdíl expresí genů zodpovědných za tento typ proteosyntézy (Shearer et al., 2001). Otázka je dále spojována s charakterem apolipoproteinů u nemocných s chorobami ledvin. Apoproteiny vedle své strukturální úlohy v lipoproteinu ovlivňují významně plazmatické enzymatické aktivity zapojené v metabolizaci lipoproteinů a ovlivňují i vazbu a vychytávání lipoproteinů buněčnými receptory. Celková koncentrace apo-A (AI + AII) je snížena, apolipoproteinu A-IV je zvýšena a je detekována v LDL, ve kterých se normálně nevyskytuje, a koncentrace apolipoproteinu B je v LDL zvýšena. Byl popsán i polymorfismus pro apolipoprotein A-V. Významné změny byly zjištěny v apolipoproteinu C: apolipoproteinu C-II obsažený v cirkulujících HDL a VLDL je výrazně snížen, zatímco obsah apolipoproteinu C-III je v těchto lipoproteinech zvýšen. Poměr apolipoproteinu C-II : apolipoprotein C-III se snižuje. Bylo popsáno, že apolipoproteiny C-III obsažené ve VLDL jsou abnormálně bohaté na kyselinu sialovou. Apolipoprotein D nebyl zachycen v séru nemocných se závažnější formou chronického selhání ledvin, zatímco apolipoprotein E je v séru i ve VLDL a HDL zvýšen. Lipoproteinová lipáza potřebuje k aktivaci jako kofaktor apolipoprotein C-II, zatímco apolipoprotein C-III tento enzym inhibuje. Lipoproteinová lipázový systém je u nemocných s CKD často alterován. Také koncentrace volných mastných kyselin v plazmě pacientů neklesá, což je při snížené aktivitě lipoproteinové lipázy a následného zpomalení uvolňování z VLDL dokladem jejich zpomalené utilizace. Při hladovění pak vzniká ve svalech v důsledku porušené utilizace mastných kyselin více ketolátek, což může přispět k rozvoji metabolické acidózy.*

*Z výše uvedeného je zřejmé, že léčebná opatření nemají vždy stejnou účinnost jako u běžné populace. Pokud jde o lékové ovlivnění dysli-*



pidémie u nefrologických nemocných, je zřejmé, že vedle úpravy dávků či záměny jednotlivých imunosupresivních léků je nepochybná i role genového polymorfismu v odpovědi na léčebná opatření.

#### Literatura

- K/DOQI clinical practice guidelines for management of dyslipidemias in patients with kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;41:1–IV,S1–S91.
- Kwan BC, Kronenberg F, Beddhu S, et al. Lipoprotein metabolism and lipid management in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1246–1261.
- Ritz E, Wanner C. Lipid changes and statins in chronic renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:S226–S230.
- Shearer GC, Stevenson FT, Atkinson DN, et al. Hypoalbuminemia and proteinuria contribute separately to reduced lipoprotein catabolism in the nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2001;59:179–89.

## Klinický význam latentní hypotyreózy u nemocných s CAPD

Kang EW, Nam JY, Yoo TH, et al. Clinical implications of subclinical hypothyroidism in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Am J Nephrol* 2008;28:908–913.

Konečné stadium chronického selhání ledvin (CKD) je často spojeno s poruchami v koncentracích tyreoidálních hormonů bez klinicky významnějších projevů hypotyreózy či hypertyreózy. Sérový trijodtyronin (T3) je u dialyzovaných nemocných často snížen, což odráží v periférii poruchu konverze z T4 (tyroxin) na T3. Tato abnormalita není spojena se zvýšenou konverzí T4 na metabolicky inaktivní reverzní T3 (rT3), neboť sérové koncentrace rT3 jsou v těchto případech normální. To představuje rozdíl od jiných chronických onemocnění, u kterých bývá jejich koncentrace zvýšena.

Subklinická hypotyreóza je biochemicky definována vysokou sérovou koncentrací tyreotropinu (TSH) a normálními hodnotami volného tyroxinu (fT4) a T3 v séru. Tento náleze je zjišťován u 5–15 % pacientů. Riziko vzniku subklinické hypotyreózy je významně vyšší u žen, nemocných ve vyšších dekádách a při zvýšeném příjmu jódu v dietě.

Subklinická hypotyreóza se často projevuje sníženou systolickou funkcí levé komory srdeční a její hypertrofií. Kausalitu vlivu tyreoidálních hormonů na rozvoj kardiomyopatie lze potvrdit i dobrým léčebným účinkem s reverzí myopatie po léčbě L-tyroxinem. Subklinická hypotyreóza je spojena se zvýšeným rizikem rozvoje kardiovaskulárních komplikací. Systolická dysfunkce a hypertrofie levé komory srdeční jsou silnými prediktory kardiálního úmrtí.

Klinické projevy onemocnění nejsou často příliš zřejmé a často se na endokrinopatii tohoto typu vůbec nepomýšlí. Proto autoři sdělení připravili průřezovou studii zaměřenou na nemocné v kontinuální peritoneální dialýze (CAPD). Vyřadili nemocné s interkurentním onemocněním a anamnézou onemocnění štítné žlázy. Dále nemocné, kteří byli v CAPD programu kratší dobu než tři měsíce nebo užívali léky interferující s tyreoidální funkcí (kortikoidy, rifadin, amiodaron, litium, beta-blokátory). Po této selekci zbylo z celkem 82 nemocných pouze 51. Výměna CAPD roztoků byla 3–4 litry, roztoky byly standardního složení obsahující glukózu. Rozpis dialyzační léčby vedl k průměrné hodnotě týdenního Kt/V 1,7. Všichni nemocní byli vyšetřeni echokardiograficky a hmota levé komory srdeční byla počítána dle doporučeného vzorce Americké společnosti pro echokardiografii. Hypertrofie levé komory byla definována hodnotou LVMI > 100 g/m<sup>3</sup> u žen a > 120 g/m<sup>3</sup> u mužů. Ejekční frakce levé komory pak byla vypočítána dle 2D metody. Ejekční frakce levé komory < 50 % byla považována za známku systolické dysfunkce. Dále byly vyšetřeny standardní laboratorní parametry včetně T3, fT4 a TSH a tyreoidálních protilátek: tyreoidální mikrosomální Ab a tyreoglobulin Ab pomocí

chemoluminiscenční imunoanalýzy. Subklinická hypotyreóza byla definována hodnotou TSH < 5 mIU/l s normálním fT4 a vlastní hypotyreóza hodnotou TSH > 5 mIU/l se sníženým fT4.

Nemocní byli rozděleni do dvou skupin dle hodnot TSH (normální vs. vyšší než 5 mIU/l). Při statistickém hodnocení byla detekována subklinická hypotyreóza u 14 nemocných (27,5 %). Z nich čtyři nemocní měli též zjištěnou autoimunitní tyreoiditidu. Echokardiografické nálezy potvrdily, že nemocní se subklinickou hypotyreózou měli nižší průměrnou hodnotu ejekční frakce levé komory srdeční (EF LK) (62 % vs. 70 %,  $p = 0,002$ ). Dvourozměrová korelační analýza ukázala, že log TSH negativně koreloval s ejekční frakcí levé komory ( $p = 0,009$ ) a věkem ( $p = 0,026$ ). Mnohorozměrová lineární regrese ukázala, že pouze ejekční frakce levé komory srdeční měla signifikantní korelaci s log TSH při adjustaci na věk, diabetes, sérový albumin, log CRP a log TSH.

Prevalence hypotyreózy dle dat získaných z dat NHANES III souvisela úzce se stupněm snížení renálních funkcí. Také byl vysoký výskyt antityreoidálních protilátek (40–67 %). V Kapteinově studii byl prokázán výskyt subklinické hypotyreózy u 27,5 % nemocných v CAPD programu. Výskyt autoimunitní formy hypotyreózy byl výrazně nižší.

Studie má pochopitelně svoje limity. Jedná se o průřezovou studii relativně malého souboru nemocných. Jak je tomu u průřezových studií, všechna data byla získána ve stejnou dobu, což nemusí být ekvivalentní u všech pacientů. Na druhé straně, přes uvedené limity studie, byly zjištěny velmi významné nálezy hypertrofie levé komory srdeční a snížené hodnoty ejekční frakce. Dle názorů autorů se jedná o ojedinělé nálezy dosud podrobněji v literatuře nepublikované.

#### ■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Příčina a výskyt poruch funkce štítné žlázy u nemocných s chronickým onemocněním ledvin (CKD), v dialyzačním programu a po transplantaci ledviny nebyly dosud ve velkých studiích podrobněji analyzovány. Autoři se ve své studii zaměřili na velmi významnou poruchu funkce štítné žlázy: hypotyreózu spojenou se zvýšenou hodnotou TSH u nemocných v CAPD programu. Ačkoli nerozebírají všechny metabolické důsledky hypotyreózy, jako jsou např. svalová adynamie, porucha termoregulace či metabolismu lipidů, zabývají se komplikacemi velice závažnými, a to poruchou funkce levé komory srdeční (hypertrofií, sníženou ejekční frakcí). Tyto formy kardiomyopatie jsou přímým prediktorem kardiálního úmrtí nemocných. Důvod zvýšení hladiny TSH u nemocných v CAPD není zcela jasný.

Některé studie uvažují o intermitentním či déletrvajícím nadbytku jódu při jeho porušené renální exkreci a dokládají významnou úpravu hypotyreózy po dietním omezení příjmu jódu. Další možnou příčinou jsou ztráty tyreoidálních hormonů při CAPD, což však jiní autoři, např. Robey, nepovažují za významné. Ve studii navíc nebyl zjištěn rozdíl mezi pacienty s hypotyreózou a bez ní z hlediska Kt/V, reziduální glomerulární filtrace a délky CAPD. Je tedy zřejmé, že přesná etiologie dosud není jasná a že zatím souhrnně hovoříme o vlivu retinovaných látek při renálním selhání (organické kyseliny a další „uremické toxiny“).

Endokrinní funkce u nemocných s CKD mohou být obecně porušeny v důsledku nedostatečné koncentrace cirkulujících hormonů či přímo v důsledku poruchy účinku hormonů na cílovou tkáň. Ledviny jsou místem katabolismu řady polypeptidických hormonů, které se při ledvinovém selhání kumulují. Porucha metabolické clearance cirkulujících hormonů je většinou způsobena

na porušenou intrarenální degradaci. Ta se může uskutečnit na třech úrovních:

1. Bezprostředně po filtraci v glomerulu mohou být hormony katabolizovány intraluminálními peptidázami kartáčového lemu (malé peptidové molekuly – angiotensin I, II, glukagon, bradykinin).
2. Hormony se dostávají až do tubulárních buněk. Středně velké či velké molekuly (inzulin) jsou reabsorbovány a katabolizovány cytosolickými či lysosomálními enzymy.
3. Uplatňují se i receptory na bazolaterální peritubulární membráně (např. pro parathormon, kalcitonin ADH, inzulin). Rozštěpené části hormonů mohou být resorbovány různými mechanismy.

S rozvojem renální insuficience renální clearance hormonů klesá a vede k disproporcionálnímu vzrůstu jejich sérových koncentrací. Současně může klesat i extrarenální eliminace (např. ve svalu). Také biodegradace některých hormonů probíhající v játrech může být u těchto pacientů redukována. Může být naopak přítomna hyperprodukce hormonů v důsledku nadměrné stimulace (PTH).

Prevalence hypotyreózy u nemocných s CKD 4 a 5 se pohybuje kolem 10 %. Primární hypotyreóza je zjišťována 20krát častěji u dialyzovaných pacientů než u nemocných s jiným onemocněním. Vzhledem k tomu, že anorganický jód je fyziologicky vylučován ledvinami, plazmatická koncentrace jódu stoupá s poklesem renální funkce. Řada studií prokázala pokles celkového tyroxinu (T<sub>4</sub>) a trijodtyroninu (T<sub>3</sub>) v plazmě nemocných s poklesem renální funkce pod 50 %. Trijodtyronin bývá suprimován více než T<sub>4</sub>. Koncentrace reverzního T<sub>3</sub> (rT<sub>3</sub>), inaktivního metabolitu T<sub>4</sub> je obvykle snížena. Tyreoidální hormony jsou v plazmě vázány na globuliny, albumin a prealbumin. Jejich koncentrace závisí na metabolicko-nutričním stavu nemocných. Často jsou sníženy při malnutrici, někdy i při zvýšených ztrátách peritoneem při CAPD. Přestože je koncentrace celkových a také volných T<sub>4</sub> a T<sub>3</sub> (biologicky aktivních) snížena, může být koncentrace TSH i normální (při poruše hypothalamo-pituitárně-tyreoidální osy při chronickém selhání ledvin). Ve většině případů je však zvýšena. Tento nálezný byl zjištěn i v uvedené studii, jejíž největší závažnost tkví v průvodné kardiomyopatii významně zhoršující dlouhodobou prognózu nemocných.

#### Literatura

Kaptein EM. Thyroid hormone metabolism and thyroid disease in chronic renal failure. *Endocr Rev* 1996;17:45–63.

Robey C, Shreedhar K, Batuman V. Effects of chronic peritoneal dialysis on thyroid function tests. *Am J Kidney Dis* 1989;13:99–103.

Sato K, Okamura K, Yoshinari M, et al. Reversible primary hypothyroidism and elevated serum iodine level in patients with renal dysfunction. *Acta Endocrinol* 1992;126:253–259.

Zoccali C, Tripepi G, Cutrupi S, et al. Low triiodothyronine: a new facet of inflammation in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2789–2795.

## Renální účinky telmisartanu, ramiprilu a jejich kombinace u pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem – studie ONTARGET

Mann JFE, Schmieder RE, McQueen M, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people with high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008;372:547–553.

**V**e známé studii HOPE snížil inhibitor angiotensin konvertujícího enzymu (ACE) ramipril u pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem významně kardiovaskulární mortalitu kombinovanou s nefatálním infarktem myokardu a cévní mozkovou

příhodou (HOPE Study Investigators, 2000). Blokátory receptoru AT<sub>1</sub> pro angiotensin II nemají nežádoucí bradykininové účinky (zejména kašel), pro které někteří pacienti inhibitory ACE netolerují, a mohly by efektivněji bránit účinkům aktivace systému renin-angiotensin než inhibitory ACE vzhledem k tomu, že existují i alternativní na ACE nezávislé cesty tvorby angiotensinu II (např. působení chymázy). Kombinace inhibitorů ACE a blokátorů receptoru AT<sub>1</sub> pro angiotensin II by mohla být z hlediska inhibice systému renin-angiotensin neefektivnější a mohla by být účinnější než monoterapie vysokou dávkou inhibitoru ACE nebo blokátoru receptoru AT<sub>1</sub> pro angiotensin II (Kunz et al., 2008).

Studie ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) randomizovala 25 620 pacientů starších 55 let s aterosklerotickým cévním onemocněním nebo diabetem s orgánovými komplikacemi k léčbě 80 mg telmisartanu, 10 mg ramiprilu nebo kombinací obou léků (ONTARGET Investigators, 2008). Vylučovacími kritérii byla známá stenóza renální tepny, nekorigovaná deplece tekutin nebo soli, sérový kreatinin > 265 μmol/l a nekorigovaná hypertenze (systolický krevní tlak > 160 mm Hg nebo diastolický krevní tlak > 100 mm Hg). Již před vstupem do studie užívalo 64 % pacientů inhibitory ACE nebo blokátory receptoru AT<sub>1</sub> pro angiotensin II.

Mezi randomizovanými pacienty bylo 27 % žen, 85 % mělo v anamnéze kardiovaskulární onemocnění, 69 % mělo hypertenzi (střední krevní tlak v celém souboru v okamžiku randomizace byl 142/82 mm Hg) a 38 % mělo diabetes. Více než 60 % pacientů bylo léčeno statiny, 80 % pacientů dostávalo protidestičkovou léčbu, 57 % užívalo beta-blokátory a 30 % pacientů mělo diuretika.

Střední doba sledování byla 56 měsíců. Primárním sledovaným parametrem byl kompozit kardiovaskulární mortality, infarktu myokardu, cévní mozkové příhody a hospitalizace pro srdeční selhání.

Na konci doby sledování byl krevní tlak statisticky významně nižší u pacientů léčených telmisartanem (o 0,9/0,6 mm Hg) a u pacientů na kombinaci léčby (o 2,4/1,4 mm Hg). Primárním sledovaným parametrem se během doby sledování vyskytl u 16,5 % pacientů léčených ramipilem, u 16,7 % pacientů léčených telmisartanem a u 16,3 % pacientů na kombinaci léčby. Pacienti léčení telmisartanem měli statisticky méně často kašel (1,1 % vs. 4,2 %,  $p < 0,001$ ) a angioedém (0,1 % vs. 0,3 %,  $p < 0,001$ ), ale naopak častěji symptomatickou hypotenzi (2,6 % vs. 1,7 %,  $p < 0,001$ , výskyt synkop – 0,2 % – byl ale v obou skupinách srovnatelný). Pacienti léčení kombinací telmisartanu a ramiprilu měli ve srovnání s pacienty léčenými ramipilem významně častěji symptomatickou hypotenzi (4,8 % vs. 1,7 %,  $p < 0,001$ ), synkopy (0,3 % vs. 0,2 %,  $p < 0,03$ ), renální dysfunkci (13,5 % vs. 10,2 %,  $p < 0,001$ ) a hyperkalémii ( $p < 0,001$ ). Předčasně muselo svou účast ve studii ukončit 784 pacientů pro symptomatickou hypotenzi (406 pacientů léčených kombinací ramiprilu a telmisartanu, 149 pacientů léčených ramipilem a 229 pacientů léčených telmisartanem).

Telmisartan byl tedy dle autorů srovnatelně účinný a lépe tolerovaný než ramipril. Kombinaci léčby neměla ve srovnání s monoterapií větší účinek, ale měla více nežádoucích účinků.

Analýza renálních cílových parametrů u pacientů zařazených do studie ONTARGET byla publikována samostatně (Mann et al., 2008). Primárním renálním cílovým parametrem byl kompozit zahájení dialýzy, zdvojnásobení sérového kreatininu, nebo úmrtí, sekundárními renálními cílovými parametry bylo zahájení dialýzy a zdvojnásobení sérového kreatininu, změny kalkulované glomerulární filtrace a progresse proteinurie definovaná jako nové objevení mikroalbuminurie nebo makroalbuminurie.

Vstupní průměrný sérový kreatinin byl 93,7 μmol/l a průměrná vstupní kalkulovaná glomerulární filtrace byla 73,6 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.



Kalkulovanou glomerulární filtraci  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  mělo 6157 pacientů, ale jen 463 pacientů mělo kalkulovanou filtraci  $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ .

Kompozit zdvojnásobení sérového kreatininu, dialýzy nebo smrti se vyskytl během sledování u 13,4 % pacientů léčených telmisartanem, 13,5 % pacientů léčených ramipilem a u 14,5 % pacientů na kombinační léčbě (relativní riziko 1,09,  $p = 0,037$ ).

K zdvojnásobení sérového kreatininu nebo zahájení dialyzační léčby došlo u 189 (2,21 %) pacientů léčených telmisartanem, 174 (2,03 %) pacientů léčených ramipilem a u 212 (2,49 %) pacientů na kombinační terapii (relativní riziko 1,24, 1,01–1,51,  $p = 0,038$ ). V počtech pacientů, u kterých byla zahájena chronická dialyzační léčba nebyly mezi jednotlivými větvemi významné rozdíly.

Pokles glomerulární filtrace během celé doby sledování (střední doba 56 měsíců) byl menší u pacientů léčených ramipilem ( $-2,82 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) než u pacientů léčených telmisartanem ( $-4,12 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ,  $p < 0,001$ ) a kombinací obou léků ( $-6,11 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ,  $p < 0,001$ ). Vzestup albuminurie byl u pacientů léčených telmisartanem ( $p = 0,004$ ) a kombinační terapií ( $p = 0,001$ ) menší než u pacientů léčených ramipilem.

Jen 13 % randomizovaných pacientů mělo mikroalbuminurii (29,7 % diabetiků vs. 9,2 % nediabetiků), makroalbuminurie byla přítomna jen u 4 % pacientů (12,2 % diabetiků a 1,4 % nediabetiků). Během sledování albuminurie ve všech léčebných větvích stoupala, u pacientů léčených telmisartanem a kombinací telmisartan/ramipril méně než u pacientů léčených ramipilem.

## ■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Vliv telmisartanu a ramiprilu na renální parametry se ve studii ONTARGET (s výjimkou rychlosti ztráty glomerulární filtrace) nelišil a studie ONTARGET v tomto směru potvrdila výsledky studie DETAIL, která srovnávala renální účinky telmisartanu a ramiprilu u diabetiků s pokročilou renální insuficiencí (Barnett et al., 2004).

Kombinační terapie ramipilem a telmisartanem sice příznivě ovlivnila progresi albuminurie, ale měla nepříznivý vliv na riziko zdvojnásobení sérového kreatininu a nutnost zahájení dialýzy a rychlost ztráty glomerulární filtrace byla u pacientů léčených kombinací ramiprilu a telmisartanu statisticky významně vyšší než u pacientů léčených ramipilem. Důvody pro zvýšené riziko progresse renální insuficience u pacientů na kombinační terapii nejsou zcela jasné, nelze vyloučit souvislost s vyšším zastoupením hypotenzních epizod a také možnost, že u části pacientů mohla být přítomna nediagnostikovaná stenóza renální tepny.

Pacienti ve studii ONTARGET měli nízké renální riziko s rychlostí ztráty glomerulární filtrace cca  $1 \text{ ml/min/rok}$ , což je výrazně méně než ve studiích RENAAL (Brenner et al., 2001) a IDNT (Lewis et al., 2001) u pacientů s diabetickou nefropatií a ve většině studií s nediabetickou chronickou renální insuficiencí (Jafar et al., 2003), kde se rychlost ztráty glomerulární filtrace pohybovala obvykle mezi  $4\text{--}10 \text{ ml/min}$ , obvykle s velkým kolísáním v závislosti na výši proteinurie. Z předchozích studií je zřejmé, že renoprotektivní účinek inhibitorů ACE a blokátorů receptoru  $AT_1$  pro angiotensin II lze u pacientů s nízkým renálním rizikem a malou proteinurií obtížně prokázat (Casas et al., 2005; Keane et al., 2006).

Vstupní pokles glomerulární filtrace při zahájení léčby inhibitory ACE nebo blokátory receptoru  $AT_1$  pro angiotensin II je vyvolán hemodynamickými změnami v glomerulech a bývá zpravidla pokládán za příznivý prediktor dlouhodobé renoprotekce. Ve studii ONTARGET představoval vstupní šestitýdenní pokles glomerulární filtrace zhruba polovinu celkové ztráty glomerulární filtrace

zaznamenané během celé doby sledování. Přestože byl vstupní pokles glomerulární filtrace větší u pacientů na kombinační léčbě, nebyl v tomto případě spojen s dlouhodobou stabilizací renální funkce.

Je známo, že renoprotektivní účinek inhibitorů ACE i blokátorů receptoru  $AT_1$  pro angiotensin II je významný u pacientů s nediabetickým chronickým onemocněním ledvin, pokud mají proteinurii  $> 1 \text{ g/24 hodin}$  (Jafar et al., 2003) a zvyšuje se dále se zvyšující se proteinurií. U nediabetických pacientů s proteinurií  $< 1 \text{ g/24 hodin}$  je renoprotektivní účinek léků interferujících se systémem renin-angiotensin-aldosteron nejistý a zřejmě jen málo významný (Casas et al., 2005). Ve studii ONTARGET bylo možno i u převážně normoalbuminurických a mikroalbuminurických pacientů prokázat příznivý účinek kombinace ramipril a telmisartan na proteinurii, tento účinek však nebyl provázen očekávaným renoprotektivním účinkem. Důvody pro tuto překvapivou disociaci (větší pokles albuminurie a vyšší riziko progresse renální insuficience) je nejasný. Je však třeba zdůraznit, že v žádné dosud provedené studii nebylo prokázáno, že by pokles albuminurie v podobném rozmezí jako ve studii ONTARGET měl renoprotektivní účinek (zpomalení rychlosti ztráty glomerulární filtrace) u diabetiků nebo nediabetických pacientů. U diabetiků bylo pouze prokázáno, že inhibitory ACE snižují u normoalbuminurických pacientů riziko vývoje mikroalbuminurie (Ruggenenti et al., 2004) a blokátory receptoru  $AT_1$  pro angiotensin II snižují u pacientů s mikroalbuminurií riziko klinické proteinurie (Parving et al., 2001).

Ve studii ONTARGET bylo 900 pacientů s makroalbuminurií, 700 z nich mělo diabetickou nefropatii, u této skupiny bylo riziko vývoje primárního cílového parametru u pacientů léčených kombinací ramiprilu a telmisartanu statisticky nevýznamně (o 8 %) nižší. Normoalbuminuričtí pacienti měli vyšší riziko vývoje primárního cílového parametru na kombinační léčbě než pacienti s mikroalbuminurií či makroalbuminurií. Kombinační léčba tedy nebyla statisticky prokazatelně prospěšná v žádné ze studovaných podskupin.

Výsledky studie ONTARGET je z hlediska renálních parametrů vhodné hodnotit velmi opatrně. Studie ukázala, že u pacientů s negativní nebo malou proteinurií a malou rychlostí ztráty glomerulární filtrace nemá kombinační léčba (přes redukci proteinurie) příznivý vliv na progresi renální insuficience a může dokonce renální prognózu zhoršovat. Tento nálezní není v rozporu s předchozími nálezy, že redukce proteinurie snižuje u proteinurických pacientů s chronickým onemocněním ledvin riziko vývoje terminálního selhání ledvin (Brenner et al., 2001; Lewis et al., 2001; Jafar et al., 2003), ani zcela nevylučuje, že kombinace inhibitoru ACE a blokátoru receptoru  $AT_1$  pro angiotensin II může mít příznivý vliv na progresi renální insuficience u proteinurických pacientů, i když subanalýza podskupina makroalbuminurických pacientů ze studie ONTARGET nepůsobí v tomto směru příliš nadějně a na základě dostupných informací nelze kombinační léčbu ani u těchto pacientů doporučit (Kunz et al., 2008).

## Literatura

- Barnett AH, Bain SC, Bouter P, et al. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2004;351:1952–1961.
- Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861–869.
- Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators: Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145–153.
- Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, et al. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003;139:244–252.
- Keane WF, Zhang Z, Lyle PA, et al. Risk scores for predicting outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy: the RENAAL study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:761–767.

Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, et al. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin-angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med* 2008;148:30–48.

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

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

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

The ONTARGET Investigators: Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547–1559.

## Jak potencionat účinek inhibitoru ACE u pacientů s diabetem 2. typu a mikroalbuminurií blokátory kalciových kanálů nebo diuretiky?

Bakris GL, Toto RD, McCullough PA, et al. Effects of different ACE inhibitor combinations on albuminuria: results of the GUARD study. *Kidney Int* 2008;73:1303–1309.

**K** maximálnímu zpomalení rychlosti ztráty glomerulární filtrace je třeba u pacientů s diabetem 2. typu a albuminurií dosáhnout krevního tlaku nižšího než 130/80 a alespoň 30% redukce albuminurie (K/DOQI Guidelines, 2007). Tohoto cíle nelze u 75 % pacientů dosáhnout monoterapií inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (ACE) nebo blokátory receptoru AT<sub>1</sub> pro angiotensin II (sartany).

Studie GUARD (Gauging Albuminuria Reduction with Lotrel in Diabetic Patients with Hypertension) srovnávala vliv roční léčby kombinací inhibitoru ACE benazeprilu (20 mg) a dihydropyridinového blokátoru kalciových kanálů amlodipinu (5 mg) nebo kombinací benazeprilu s diuretikem hydrochlorothiazidem (12,5 mg) na krevní tlak a albuminurii u hypertenzních pacientů s diabetem 2. typu a albuminurií. Do studie byli zařazeni pacienti s diabetem 2. typu ve věku 21–85 let, albuminurií (20–500 mg/g kreatininu) a hypertenzí (systolickým krevním tlakem 130–180 mm Hg a diastolickým krevním tlakem 80–110 mm Hg) a sérovým kreatininem < 132 μmol/l u mužů a < 114 μmol/l u žen. Pokud byli pacienti léčeni inhibitorem ACE, sartanem nebo antagonistou aldosteronu, byly tyto léky vysazeny a po třítydenním podání placeba byli pacienti randomizováni k léčbě kombinací benazeprilu a amlodipinu nebo benazeprilu a hydrochlorothiazidu s možností zvýšovat vstupní dávku k dosažení krevního tlaku 130/80 mm Hg.

Z 332 pacientů (166 v každé větvi) 65 pacientů (27 ve větvi s amlodipinem a 38 ve větvi s hydrochlorothiazidem) ukončilo studii předčasně kvůli nežádoucím účinkům, úmrtí, porušení protokolu, odvolání souhlasu nebo bylo ztraceno ze sledování. Do konečného hodnocení (intention-to-treat population) byla zahrnuta část (celkem 28) z nich, u kterých bylo k dispozici alespoň jedno hodnocení po zahájení léčby.

Střední věk pacientů byl 57,7 let, cca 65 % pacientů bylo mužského pohlaví a cca 60 % bylo bělošské populace a 25 % černošské. Střední tlak vsedě před zahájením léčby byl v obou větvích srovnatelný 150/88 vs. 151/87 mm Hg. Pacienti byli obézní, průměrný BMI byl 35. Vstupní průměrná kalkulovaná glomerulární filtrace byla cca 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a vstupní průměrná albuminurie byla cca 60 mg/g kreatininu. Pacienti randomizovaní k amlodipinu se od pacientů randomizovaných k hydrochlorothiazidu významně nelišili v žádném z parametrů s výjimkou vstupních koncentrací BNP (mírně ale významně nižší – 17 vs. 22 pg/ml, p = 0,0369, u pacientů randomizovaných k amlodipinu).

K dosažení predefinovaného cíle bylo nutno u 85 % pacientů dle protokolu zvýšit dávku benazeprilu na 40 mg a u 70 % pacientů bylo nutno také zvýšit dávku amlodipinu na 10 mg nebo hydrochlorothiazidu na 25 mg. Další antihypertenziva povolená k dosažení cílového krevního tlaku byla používána v obou skupinách srovnatelně často, nejčastěji šlo o metoprolol u cca 17 % pacientů. Pacienti v amlodipinové větvi užívali častěji než pacienti v hydrochlorothiazidové větvi biguanidy a léky na chronickou obstrukční plicní nemoc.

Střední pokles albuminurie (medián) byl významně vyšší u pacientů léčených hydrochlorothiazidem než u pacientů léčených amlodipinem (o 72,1 % vs. 40,9 %, p < 0,001). Také absolutně klesla albuminurie v hydrochlorothiazidové větvi významně více než ve větvi amlodipinové (o 43 vs. 17,4 mg/g, p = 0,0003). Systolický tlak klesl o 20,5 vs. 18,8 mm Hg v amlodipinové, resp. hydrochlorothiazidové větvi (rozdíl nebyl významný). Diastolický krevní tlak klesl o 13,1 vs. 10,0 mm Hg v amlodipinové, resp. hydrochlorothiazidové větvi (rozdíl již byl statisticky významný, p = 0,02). K normalizaci albuminurie (poklesu pod 30 mg/g) došlo také u statisticky významně většího procenta pacientů léčených hydrochlorothiazidem než u pacientů léčených amlodipinem (69,2 % vs. 47,8 %, p = 0,0004). Manifestní diabetická nefropatie se během roku sledování vyvinula jen u cca 4 % pacientů v obou větvích, bez rozdílu mezi pacienty léčenými amlodipinem a hydrochlorothiazidem.

Výraznější antialbuminurický vliv kombinace benazepril a hydrochlorothiazid byl prokázán i při subanalýze podskupin pacientů podle věku, výše krevního tlaku a vstupní albuminurie. Průměrný roční pokles kalkulované glomerulární filtrace byl ale statisticky významně vyšší u pacientů léčených hydrochlorothiazidem než u pacientů léčených amlodipinem (–13,6 vs. –2,0 ml/min, p < 0,0001). Nežádoucí účinky byly v obou větvích poměrně vzácné a typické pro daný typ léku (např. periferní otoky u 7,8 % pacientů léčených amlodipinem a jen u 2,4 % pacientů léčených hydrochlorothiazidem), studii ukončilo kvůli nežádoucím účinkům 10,8 % pacientů léčených hydrochlorothiazidem a 5,4 % pacientů léčených amlodipinem.

### ■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

*Inhibitory ACE nebo blokátory receptoru AT<sub>1</sub> pro angiotensin II jsou všeobecně pokládány za léky první volby u diabetiků s albuminurií. Méně jasné je, který další lék má být přidán do kombinace k dosažení cílového krevního tlaku < 130/80 mm Hg. Studie GUARD ukázala, že k redukci albuminurie dochází jak u pacientů, u kterých je k inhibitoru ACE přidán amlodipin, tak u pacientů, kde je do kombinace přidán hydrochlorothiazid. Kombinace obsahující hydrochlorothiazid byla ale z hlediska redukce albuminurie statisticky významně účinnější, ale současně byla spojena s větším poklesem glomerulární filtrace během roční léčby.*

*Hydrochlorothiazid tedy na jedné straně při stejném (nebo dokonce v případě diastolického krevního tlaku menším) účinku na krevní tlak měl větší účinek antiproteinurický, ale větší pokles proteinurie byl poněkud překvapivě provázen větší ztrátou glomerulární filtrace. Mechanismus antiproteinurického účinku hydrochlorothiazidu není zcela jasný. Pokles albuminurie může být důsledkem poklesu glomerulární filtrace u pacientů léčených hydrochlorothiazidem a může také souviset s větší účinností benazeprilu v důsledku aktivace systému renin-angiotensin diuretiky navozenou hypovolémií. Délka studie a dostupná data neumožňují posoudit, zda by mohl být tento vstupní, event. střednědobý pokles glomerulární filtrace provázen její dlouhodobou stabilizací, jak tomu bylo v některých studiích s inhibitory ACE.*



Zatím poměrně malá pozornost byla věnována vlivu přívodu soli v dietě a diuretické léčby na proteinurii a progresi chronické renální insuficience. Antiproteinurický účinek inhibitorů ACE lze blokovat zvýšením přívodu soli v dietě. Účinek zvýšeného přívodu soli v dietě pak může být neutralizován přidáním hydrochlorothiazidu (Buter et al., 1998). Nedávno (Vogt et al., 2008) bylo u pacientů s nediabetickým onemocněním ledvin ukázáno, že omezení sodíku v dietě zvýšilo nejen antihypertenzní, ale i antiproteinurický účinek losartanu (z 30 na 55 %). Další přidání hydrochlorothiazidu vedlo k poklesu proteinurie o 70 % proti vstupním hodnotám. Vliv léčby diuretiky na renální prognózu pacientů s chronickým onemocněním ledvin si jistě do budoucna zaslouží další pozornost.

Proteinurie je všeobecně akceptovaným renálním i kardiovaskulárním rizikovým faktorem. Studie GUARD ukázala, že kombinace benazeprilu a hydrochlorothiazidu má výrazný antiproteinurický účinek, větší než kombinace benazeprilu a amlodipinu. Teprve další studie by ale měly ukázat, zda je tento antiproteinurický účinek provázen také účinkem renoprotektivním (zpomalením progresu chronické renální insuficience) a kardioprotektivním (snížením kardiovaskulární mortality a morbidit – probíhající studie ACCOMPLISH – Weber et al., 2007). Studie ONTARGET (viz výše) i GUARD ukázaly, že vztah mezi redukcí albuminurie a renoprotektivním účinkem nemusí být u pacientů s mikroalbuminurií tak jednoznačný jako u diabetiků 2. typu s manifestní proteinurií (Brenner et al., 2001) i u proteinurických pacientů s nediabetickým onemocněním ledvin (Jafar et al., 2003). Otázka optimálního antihypertenziva do kombinace s inhibitory ACE a blokátory receptoru  $AT_1$  pro angiotensin II zůstává tedy zatím stále otevřená a další studie zaměřené na tento důležitý problém jsou nepochybně potřebné.

#### Literatura

- Bakris GL, Toto RD, McCullough PA. Rationale and design of a study comparing two fixed-dose combination regimens to reduce albuminuria in patients with type II diabetes and hypertension. *J Hum Hypertens* 2005;19:139–144.
- Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861–869.
- Buter H, Hemmelder MH, Navis G, et al. The blunting of the antiproteinuric efficacy of ACE inhibition by high sodium intake can be restored by hydrochlorothiazid. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:1682–1685.
- Jafar TH, Stark PC, Schmidt CH, et al. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003;139:244–252.
- KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2007;49(Suppl. 2):S12–S154.
- Vogt L, Waanders F, Boomsma F, et al. Effects of dietary sodium and hydrochlorothiazide on the antiproteinuric efficacy of losartan. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:999–1007.
- Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, et al. Baseline characteristic in the Avoiding Cardiovascular events through Combination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension (ACCOMPLISH) trial: a hypertensive population at high cardiovascular risk. *Blood Press* 2007;16:13–19.

## Akutní selhání ledvin u pacientů s chronickým onemocněním ledvin

Hsu CY, Ordoñez JD, Chertow GM, et al. The risk of acute renal failure in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008;74:101–107.

**A** akutní selhání ledvin (ASL), označované také jako akutní poškození ledvin, patří k nejvýznamnějším komplikacím u hospitalizovaných pacientů. V závažných případech může vyžadovat hemodialyzační léčbu (HD) a bývá provázeno vysokou (>30 %) nemocniční mortalitou (Lameire, 2005). I mírný pokles renálních funkcí je provázen významně zvýšeným rizikem úmrtí, prodloužením pobytu v nemocnici a zvýšenými náklady (Chertow, 2005). Výsledky některých prací naznačují možnost zvýšeného výskytu akutního selhání ledvin v posledních dvou dekáдах. Snahy

o identifikaci faktorů determinujících vznik akutního selhání ledvin nevedly k jednoznačným výsledkům. Preexistující onemocnění ledvin (tj. chronické onemocnění ledvin – CKD) se řadí mezi nejsilnější faktory predikce akutního poklesu funkce ledvin, ke kterému dochází následkem expozice radiokontrastním látkám, chirurgickým zákrokům či jiným vlivům. Obecným nedostatkem většiny dosud publikovaných prací je skutečnost, že funkce ledvin u pacientů přijímaných k hospitalizaci byla obvykle hodnocena na podkladě hodnot sérového kreatininu (S-kreat), a nikoli glomerulární filtrace (GF). Další limitací je skutečnost, že funkce ledvin před vznikem akutního setkání ledvin byly jen výjimečně hodnoceny ve stabilizovaném stavu a že obvykle nebyla stanovena hranice (z hlediska ledvinových funkcí), při které stoupá riziko akutního selhání ledvin. Základní hypotéza této práce byla, že riziko vzniku (nemocničního) akutního setkání ledvin je významně spojeno s mírou preexistujícího poškození ledvin a je nezávislé na jiných faktorech, dále že riziko vzniku akutního selhání ledvin je znatelně vyšší při glomerulární filtraci (eGF) <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a dále stoupá v závislosti na poklesu eGF, a konečně, že k dalším nezávislým rizikovým faktorům ASL patří diabetes mellitus, arteriální hypertenze a proteinurie.

**Soubor a metody:** Předmětem studie byli dospělí (>20 let) pacienti figurující v databázi zdravotního systému Kaiser Permanente of Northern California (Kaiser). Ten zahrnuje přibližně jednu třetinu dospělé populace regionu San Francisco Bay Area. Data byla získána od pacientů, kteří měli stanoveny hodnoty sérového kreatininu v letech 1996–2003. Z tohoto souboru byli identifikováni pacienti, u nichž došlo ke vzniku akutního selhání ledvin vyžadujícího provedení hemodialyzační léčby (u těchto pacientů byla buď provedena hemodialýza, či došlo k akutnímu vzestupu naposledy naměřeného S-kreat o  $\geq 50\%$ ). Pacienti léčení chronickou hemodialýzou či transplantací ledvin byli vyřazeni. Jako kontrolní soubor byli vyhodnoceni pacienti z registru Kaiser, u nichž nedošlo ke vzniku akutního selhání ledvin. Glomerulární filtrace (eGF) byla vyhodnocena dle S-kreat na podkladě formule MDRD. Jako základní funkce ledvin byly stanoveny poslední ambulantně vyšetřené hodnoty S-kreat před hospitalizací pacienta. Dále byly z období před hospitalizací zaznamenány vybrané laboratorní údaje, předepsaná medikace a kód diagnózy.

**Výsledky:** Ve sledovaném období došlo v rámci hospitalizace ke vzniku akutního selhání ledvin vyžadujícího hemodialýzu u 1 764 členů zahrnutých v databázi Kaiser. Tito pacienti byli porovnání se souborem 600 820 členů, kteří byli rovněž hospitalizováni, avšak akutní selhání ledvin se u nich nevyvinulo. Pacienti se vznikem akutního selhání ledvin se od pacientů, u nichž ke vzniku akutního selhání ledvin nedošlo, vyznačovali tím, že byli starší, měli častěji diabetes mellitus, arteriální hypertenzi a proteinurii, dále nižší vstupní hodnotu renálních funkcí a během hospitalizace pobývali na jednotce intenzivní péče, vyžadovali umělou ventilaci a prodělali sepsi a hyperbilirubinémii. *Vztah k výchozí eGF:* Medián doby od stanovení výchozí eGF do hospitalizace byl 83 dnů. Výchozí eGF byla silným faktorem predikce pro vznik ASL. Z celkového počtu akutních selhání ledvin vyžadujících hemodialýzu jich 74 % vzniklo u pacientů s eGF <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a tato vazba se projevila i po úpravě na demografické a další výchozí parametry. U pacientů se vznikem ASL proti kontrolnímu souboru byly výchozí průměrné hodnoty S-kreat ( $\pm$  SD)  $2,4 \pm 1,7$  mg/100 ml proti  $1,05 \pm 0,5$  mg/100 ml, a výchozí průměrné hodnoty eGF ( $\pm$  SD) byly  $43,5 \pm 30,7$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> proti  $74,2 \pm 21,3$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. U pacientů se sníženou výchozí eGF stoupalo relativní riziko vzniku (RR) akutního selhání ledvin (při 95% intervalu spolehlivosti) proti pacientům s eGF  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> násle-



dovně: 45–59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> RR 1,95, 30–44 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> RR 6,54, 15–29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> RR 28,5, <15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> RR 40,07. Vztah k dalším výchozím parametrům: Jako další nezávislé rizikové faktory byly vyhodnoceny diabetes mellitus – RR 2,07, arteriální hypertenze – RR 1,41 a proteinurie – RR 2,79.

**Diskuse:** Ačkoli akutní selhání ledvin patří k velmi významným klinickým problémům, je v této oblasti nedostatečné množství údajů o epidemiologii ASL a rizikových faktorech. Reprezentativní údaje o incidenci ASL byly publikovány teprve v nedávné minulosti (Hsu, 2007). Potřeba identifikace rizikových faktorů akutního selhání ledvin byla recentně označena za jeden z prioritních výzkumných úkolů American Society of Nephrology. Tato studie významně přispěla ke zhodnocení významu CKD jakožto rizikového faktoru pro vznik akutního selhání ledvin z několika důvodů: použití rozsáhlého souboru, systematické použití výchozích údajů o S-kreat, resp. eGF, stratifikace míry rizika vzniku ASL v závislosti na výchozí hodnotě eGF a identifikace dalších nezávislých rizikových faktorů pro vznik ASL.

Jednou z limitací studie byla skutečnost, že GF byla pouze odhadnuta (formule MDRD), přičemž z metodologických důvodů nebyly hodnoceny údaje o eGF > 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Hlavním závěrem studie je zjištění, že CKD představuje zvýšené riziko pro vznik ASL, přičemž toto riziko stoupá při GF < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

## KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Miroslav Merta, CSc.

Skutečnost, že přítomnost chronického onemocnění ledvin zvyšuje pravděpodobnost vývoje akutního selhání ledvin, byla v minulosti v rámci několika klinických studií, zaměřených na vývoj, komplikace či prognózu ASL, prokázána již opakovaně (např. Hou, 1983). Autoři komentované práce se jako jedni z mála cíleně zabývali právě tímto aspektem vzájemného vztahu mezi CKD a ASL. Podkladem pro takto široce pojatou retrospektivní analýzu byly údaje získané z databanky registru Kaiser, který představuje jeden z nejrozsáhlejších zdravotních systémů na světě. Pro zajímavost je možno uvést, že se jedná o největší světovou neziskovou organizaci, obhospodařující necelých 9 milionů obyvatel z devíti států USA a poskytující všestranné zdravotní služby svým členům. Z hlediska výzkumného umožňuje tento systém analyzovat systematicky ukládaná data u reprezentativního souboru pacientů, a získávat tak statisticky relevantní výstupy, tak jak se to provádělo již v rámci řady jiných studií zaměřených na funkci ledvin (např. Go, 2004). Autoři dbali na to, aby u všech hodnocených pacientů měli k dispozici ukazatel funkce ledvin před vznikem ASL, konkrétně S-kreat, resp. přepočtem získanou hodnotu eGF (formule MDRD). Tento metodologický přístup (tj. použití eGF) jednak zaručil stanovení relativně přesnějších výchozích parametrů funkce ledvin (než pouhou hodnotu S-kreat), jednak umožnil stratifikaci rizika vzniku ASL dle výchozí hodnoty CKD za použití klasifikace K/DOQI (stupeň I–V). Tímto způsobem lze výsledky studie okamžitě aplikovat na různé materiály (např. doporučené postupy) týkající se chronického onemocnění ledvin. To je důležité v kontextu výsledků studie, které prokázaly významné riziko vzniku ASL za přítomnosti CKD (stupeň III a nižší), akcentující se enormně u pokročilých stadií chronické renální insuficience, resp. chronického onemocnění ledvin (CKD stupně IV–V). Riziko vzniku akutního selhání ledvin se u pacientů s tímto stupněm funkčního poškození ledvin znásobuje 30–40krát. Je tedy patrně oprávněně uvažovat o CKD jakožto nezávislém rizikovém faktoru, nejen např. pro kardiovaskulární příhody, ale také pro vznik ASL. Klinické konsekvence tohoto zjištění přesahují nefrologii jako obor a týkají se do značné míry lékařů řady dalších lékařských odborností, kteří přicházejí do

kontaktu s pacienty, u nichž dochází různými mechanismy, nezřídka iatrogenní povahy, ke vzniku akutního selhání ledvin, přičemž se často jedná (z hlediska funkce ledvin) o pacienty premorbidně stigmatizované. Výsledky komentované studie svědčí jednoznačně ve prospěch zvýšené opatrnosti a péče u pacientů s chronickou alterací renálních funkcí, u nichž je plánován či indikován náročnější chirurgický zákrok, vyšetření zobrazovacími metodami s podáním neurotoxicky působících kontrastních látek s potenciálně neurotoxickým účinkem. Výsledky studie navíc naznačují, že při souběhu CKD a dalšího (nezávislého) rizikového faktoru – diabetes mellitus – dochází ke zvýšení celkového rizika vzniku ASL. Pacienti–diabetici s pokročilým chronickým onemocněním ledvin patří tedy k mimořádně rizikové skupině pacientů, kteří si zaslouží maximální péči z hlediska prevence ASL.

Pokud autoři této studie – alespoň částečně – (vy)řešili otázku vztahu mezi CKD a vznikem ASL, tak z opačného gardu si jiné výzkumné skupiny položily za cíl objasnit vztah dopadů ASL na vývoj CKD. V recentně publikované práci dochází Goldberg a spol. k závěru, že ASL představuje významnou a poddiagnostikovanou příčinu CKD (Goldberg, 2008).

Závěrem lze konstatovat, že komentovaná práce je důležitá nejen z hlediska klinického, ale také tím, že se v ní opět potvrdila mimořádná užitečnost takových rozsáhlých zdravotnických databází, jako je Kaiser, pro výzkumné využití i výhody užití jednotné metodologie při stanovení funkce ledvin (eGF) a užití jednotné nomenklatury funkčního poškození (stupně CKD I–V).

## Literatura

- Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351(13):1296–1305.
- Goldberg R, Dennen P. Long-term outcomes of acute kidney injury. *Adv Chronic Kidney Dis* 2008;15:297–307.
- Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, et al. Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. *Am J Med* 1983;74(2):243–248.
- Hsu CY, McCulloch CE, Fan D, Ordoñez JD, Chertow GM, Go AS. Community-based incidence of acute renal failure. *Kidney Int* 2007;72:208–212.
- Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3365–3370.
- Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. Acute renal failure. *Lancet* 2005;365:417–430.

## Multimodální strategie dlouhodobé léčby chronického onemocnění ledvin

Ruggenenti P, Perticucci E, Cravedi P, et al. Role of remission clinics in the longitudinal treatment of CKD. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1213–1224.

V průkopnických 80. letech minulého století bylo prokázáno, že antihypertenzní léčba vede ke zpomalení poklesu glomerulární filtrace (GF) u diabetické nefropatie I. typu (Mogensén, 1976) a posléze i u dalších chronických onemocnění ledvin (CKD). Nedlouho poté byla jako další významný faktor spojený s poklesem ledvinných funkcí identifikována proteinurie. Přítomnost vyšší proteinurie (> 3 g/24 h) obvykle predikuje progresi CKD do stadia chronického selhání ledvin (CHSL) v průběhu měsíců. V 90. letech minulého století prokázaly výsledky studie REIN (Ramipril Efficacy in Nephropathy), že krátkodobá redukce proteinurie, nezávisle na redukci krevního tlaku, predikuje zpomalení poklesu glomerulární filtrace (GF) a rizika progresu do CHSL. Redukce proteinurie se tak stala vedle kontroly arteriální hypertenze dalším významným renoprotektivním opatřením, jehož prospěšnost byla potvrzena v řadě studií. Význam renoprotektivního působení přitom silně závisel na tom, jaké míry redukce proteinurie se po-

dařilo dosáhnout. Při redukci proteinurie jsou zvláště účinné látky ze skupiny inhibitorů angiotensin konvertujícího enzymu (ACE) a blokátorů receptoru AT<sub>1</sub> pro angiotensin II. Ke snížení proteinurie mohou být nezbytné vyšší dávky těchto látek (než pro léčbu arteriální hypertenze) a jejich vzájemná kombinace. Účinek může být potencionován dodržením diety s nízkým obsahem soli a podáním diuretik. Pokles proteinurie mohou také způsobit non-dihydropyridinové blokátory kalciových kanálů a statiny, a to nezávisle na antihypertenzivním, resp. hypolipidemickém účinku. Integrace dostupných přístupů s cílem ovlivnit proteinurii coby klíčový cíl renoprotektivních taktik vedla k vytvoření multimodálního intervenčního protokolu označeného jako „remission clinic“, programu určeného pro všechny ambulantní pacienty s CKD a významnou proteinurií. Výsledky takto léčených pacientů byly porovnány s historickými výsledky u pacientů léčených konvenčním způsobem (titrace dle tlaku krve) s tím, že cílem bylo prokázat možnost realizace takového přístupu v běžné praxi, dosažitelnost poklesu těžké proteinurie rezistentní na běžnou terapii a prokázat, že redukce proteinurie může zpomalit progresi nefropatie. Vedlejší cílem bylo posoudit význam základního onemocnění, případně další faktory v odlišné reakci na léčbu.

**Metody:** Byl sledován pokles glomerulární filtrace – GF (eGF dle Cockcroftova a Gaultova vzorce) a progresi do CHSL u všech konsekutivně zařazených pacientů v letech 1999–2004 s významnou proteinurií a dále porovnán s historickým referenčním souborem nemocných (zohledněným na pohlaví, věk a proteinurii) léčených v letech 1992–2003 v rámci studie REIN a REIN-2 ramipilem. Vyřazení byli pacienti léčení imunosupresivou a pacienti s předpokladem či průkazem spontánní remise (např. u idiopatické membránové glomerulonefritidy).

**Léčba:** Zařazení byli pouze pacienti s proteinurií  $\geq 3$  g/den po dobu  $\geq 6$  měsíců přes léčbu inhibitory ACE či blokátory receptorů AT<sub>1</sub> pro angiotensin II v plných antihypertenzních dávkách. Tito nemocní byli léčeni dle sekvenčně uspořádaného, multimodálního protokolu zahrnujícího: dietu s obsahem Na<sup>+</sup> 50–100 mEq/den a bílkovin 0,8 g/kg/den, dále ramipril (5–10 mg/den), losartan (50–100 mg/den), verapamil (80–120 mg/den), atorvastatin (10–20 mg/den) a případně další léky nutné k dosažení uspokojivého antihypertenzního účinku (TK  $\leq 120/80$  mm Hg) a normokaliemie. Jednotlivé látky byly k základnímu léku (ramipril) přidávány postupně, s titrací na cílovou hodnotu proteinurie  $< 0,3$  g/den. Pacienti byli kontrolováni v prvním a druhém měsíci léčby a poté v intervalu 3–6 měsíců. Dle dosažené zbytkové proteinurie/24 hodin byli pacienti zařazení do tří kategorií na  $\geq 1$  g/24 h,  $\geq 0,3/24$  h a  $< 1$  g/24 h a  $\leq 0,3$  g/24 h.

**Výsledky:** Studovaný soubor i referenční skupina se skládaly každý z 56 osob převážně mužského pohlaví (48/56) srovnatelného věku (průměrný věk 53,6, resp. 47,7 let) a srovnatelné vstupní proteinurie (průměr 5,8, resp. 5,1 g/24 h). Oba soubory se významně lišily zastoupením diabetiků (18/56, resp. 2/56) a vstupní eGF (72,7, resp. 58,6 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Za dobu 60, resp. 39 měsíců došlo k významnému ( $p < 0,0001$ ) rozdílu v poklesu eGF ( $-0,17$  proti  $-0,56$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> za měsíc), přičemž 2/56 studovaného souboru a 17/56 pacientů z referenční skupiny dospěli do chronického selhání ledvin.

**Dosažená redukce proteinurie:** U studované skupiny bylo dosaženo významně nižší zbytkové proteinurie proti referenční skupině ( $\geq 1$  g: 30 vs. 50,  $\geq 0,3$  a  $< 1$  g: 14 vs. 3 a  $\leq 0,3$  g: 12 vs. 3;  $p < 0,0001$ ). Pokles GF u studované skupiny významně závisel na výši zbytkové proteinurie. U pacientů zařazených do programu aktivní komplexní léčby došlo rovněž k výraznějšímu poklesu krevního tlaku a cholesterolu v porovnání s referenční skupinou. Když byla modelována situace, která by nastala u studované skupiny v případě léčby konvenčním

způsobem (tj. extrapolace očekávaného průběhu před zařazením do komplexního programu) a porovnána s pozorovaným průběhem po zařazení do programu, bylo možno odhadnout přibližně 50% redukci predikovaného vzniku chronického selhání ledvin.

Typ základního renálního onemocnění významně ovlivňoval účinnost léčby (z hlediska proteinurie). Nejpriznivějších účinků bylo dosaženo u IgA nefropatie. Přítomnost diabetu byla spojena s rychlejším poklesem glomerulární filtrace a méně výraznější redukci proteinurie. Žádného pacienta nebylo třeba vyřadit ze studie z důvodu hyperkalemie.

**Diskuse:** Multimodální strategie léčby za použití látek se známou účinností na redukci proteinurie, řízená a titrovaná dle cílové proteinurie, může být bezpečně realizována v běžných podmínkách nefrologické ambulantní praxe s odůvodněnou nadějí, že lze takto významně zpomalit pokles glomerulární filtrace a progresi do chronického selhání ledvin u velké části nemocných s CKD, zvl. pokud nejsou postiženi diabetem 2. typu.

## ■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Miroslav Merta, CSc.

Výsledky Ruggenentiho studie patrně zaujmou každého nefrologa, který pečuje o pacienty s chronickým onemocněním ledvin a snaží se jim poskytnout optimální léčbu v rámci možností běžné klinické praxe. V určitém smyslu je koncepce Ruggenentiho multimodální strategie „Remission Clinics“ velmi jednoduchá – tj. byl stanoven postup, jak plánovitě a systematicky využít prakticky všech známých doporučení vedoucích k redukci proteinurie u nemocných s nefrotickou proteinurií, a dosáhnout tak uspokojivých hodnot proteinurie. Výsledný efekt se zdá být na první pohled překvapivě příznivý – ať již jej hodnotíme dle dopadu komplexního léčebného přístupu na zpomalení progresi CKD do CHSL, redukci proteinurie či jiných parametrů. Pozitivní skutečností je dobrá tolerance pacientů vůči nasazeným dietním i léčebným prostředkům. Hlavními výstupy z této studie, v souladu se stanovenými cíli, mohou být následující postuláty: a) standardizovanou, kombinační sekvenční léčbu titrovanou dle cílové proteinurie lze použít v běžné klinické praxi; b) tímto přístupem lze dosáhnout významného snížení či normalizace i závažné (nefrotické) proteinurie; c) redukce proteinurie do velmi nízkých/uspokojivých hodnot je spojena se stabilizací ledvinových funkcí a prevencí vzniku chronického selhání ledvin.

Nabízí se samozřejmě otázka, nakolik za celkový nefroprotektivní účinek (vyjádřený především zpomalením progresi chronického onemocnění ledvin do chronického selhání ledvin) odpovídá samotná redukce proteinurie. Aplikací dietních a léčebných opatření v rámci programu „Remission Clinics“ došlo totiž paralelně s poklesem proteinurie k výraznějšímu poklesu krevního tlaku a snížení hypercholesterolemie (proti konvenční léčbě). Oddělit a izolovat a poté vyhodnotit význam léčby jednotlivých faktorů (arteriální hypertenze, proteinurie, hypercholesterolemie) při dosažení nefroprotektivního účinku v této studii nelze přesně a beze zbytku. Avšak vzhledem k tomu, že různého stupně poklesu proteinurie v programu „Remission Clinics“ se dosáhlo při obdobné úrovni krevního tlaku a na podkladě dalších mnohorozměrových analýz, lze předpokládat, že antihypertenzní účinek nebyl primární determinantou dosažené nefroprotektivity. Výsledky studie tedy zřejmě potvrzují již dříve pozorované zkušenosti, že u CKD spojených s proteinurií je redukce proteinurie nejúčinnější způsob ochrany před vznikem CHSL (Gisen group, 1997; Ruggenenti, 1998) a že intenzifikovaný antihypertenzní účinek může vést k dodatečné renoprotekci u nemocných s významnou zbytkovou proteinurií, perzistující přes použití blokátorů systému renin-



angiotensin-aldosteron (Cameron, 1978; Mallick, 1987). Kromě dopadu na funkci ledvin je třeba dále upozornit na to, že komplexní léčebný přístup v rámci „Remission Clinics“ má zřejmě rovněž příznivý dopad i na další klinické parametry, a to především na kardiovaskulární příhody. Podobně jako vznik CHSL, také vývoj fatálních i nefatálních kardiovaskulárních příhod bylo možno pozorovat pouze u nemocných s významnou zbytkovou proteinurií ( $\geq 1$  g). Potvrdil se tak význam proteinurie jako nezávislého rizikového faktoru pro vývoj kardiovaskulární morbidity/mortality. Limitace studie spočívají v několika rovinách: nejedná se o randomizovanou kontrolovanou studii, soubor či soubory nemocných jsou relativně malé, definice základního onemocnění ledvin, resp. klinická charakteristika pacientů je „suboptimální“ a dalekosáhlé interpolace z hlediska vývoje glomerulární filtrace a následné, z nich vyvozované interpretace skrývají nepochybně mnohá úskalí. Bez ohledu na tyto výhrady či spíše s vědomím limitací studie lze považovat Ruggententioho práci za velmi zajímavou a inspirující především s ohledem na možnou realizaci popsaných metodických postupů v denní nefrologické praxi.

#### Literatura

Cameron JS, Turner DR, Ogg CS, et al. The long-term prognosis of patients with focal segmental glomerulosclerosis. Clin Nephrol 1978;10:213–218.

Mallick NP, Short CD, Hunt LP. How far since Ellis? The Manchester Study of glomerular disease. Nephrol 1987;46:113–124.

Mogensen CE. Progression of nephropathy in long-term diabetics with proteinuria and effect of initial anti-hypertensive treatment. Scand J Clin Lab Invest 1976;36:383–388.

Ruggenti P, Perna A, Gherardi G, et al. Renal function and requirement for dialysis in chronic nephropathy patients on long-term ramipril: REIN follow-up trial. Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia (GISEN). Ramipril Efficacy in Nephropathy. Lancet 1998;352:1252–1256.

The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia): Randomised 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.

## Inhibitor JAK3 kinázy u nemocných po transplantaci ledviny: Fáze 1 klinického zkoušení

van Gurp E, Weimar W, Gaston R, et al. Phase 1 dose-escalation study of CP-690 550 in stable renal allograft recipients: preliminary findings of safety, tolerability, effects on lymphocyte subsets and pharmacokinetics. Am J Transplant 2008;8:1711–1718.

**D**louhodobé výsledky transplantací ledvin se v poslední době významně nezměnily. Inhibitory kalcineurinu představují základní stavební kameny imunosuprese, ale jejich dlouhodobé podávání je spojeno s výskytem celé řady nežádoucích účinků.

Janusova kináza (JAK3) je intracelulární tyrosinkináza spojená s receptorem pro interleukiny 2, 4, 7, 9, 15 a 21. Přenos signálu zprostředkovaný touto kinázou je nutný pro aktivaci lymfocytů, jejich diferenciaci a homeostázu. JAK3 kináza je přítomna v aktivovaných lymfocytech a NK buňkách. Proto může být tato kináza vhodným cílem imunosupresivní léčby nemocných po orgánových transplantacích.

CP-690 550 je inhibitor JAK3 kinázy testovaný úspěšně v transplantacích modelech u myši a u primátů. Byl použit i u nemocných se závažnými projevy psoriázy. V této fázi 1 studie klinického zkoušení byla vyšetřena bezpečnost, účinnost a farmakokinetika CP-690 550, stejně jako jeho vliv na subpopulace lymfocytů, u nemocných se stabilní funkcí transplantované ledviny.

Do studie byli zařazeni nemocní se stabilní funkcí štěpu minimálně po šesti měsících po transplantaci ledviny. Všichni nemocní byli léčeni mykofenolát mofetilem a steroidy. Nemocní s anamnézou rejecké a infekcí nebyli do studie zařazeni. Studie byla randomizova-

ná, dvojité slepá pro investigátory a pacienta a byla placebem kontrolovaná. Nemocní byli zařazeni do čtyř skupin, v každé bylo osm nemocných. Poměr zastoupení účinné látky a placebo byl 3 : 1. Léčiva byla podávána dvakrát denně po dobu 28 dní. V první skupině byli nemocní léčeni po 5 mg, ve druhé po 15 mg a ve třetí po 30 mg v každé dávce. Dávkování ve skupině 2 a 3 bylo odvozeno z výsledků analýzy bezpečnosti a účinnosti první skupiny. Poslední skupina byla tvořena čtyřmi nemocnými, kteří byli léčeni 30 mg dvakrát denně. Ve skupině 1 + 2 byl jako přídatná terapie použit mykofenolát mofetil a cyklosporin A nebo tacrolimus a kortikoidy. Ve skupině 3 + 4 pak inhibitory kalcineurinu nebyly povoleny a všichni nemocní byli léčeni mykofenolát mofetilem a steroidy po delší dobu před zahájením studie. Důvodem bylo vyloučit nadměrnou imunosupresi. Nemocní byli vyšetřeni před začátkem studie a dále po týdně do 28. týdne a po ukončení medikace pak 36., 43. a 57. den studie. 1. a 29. den studie bylo provedeno farmakokinetické vyšetření.

Celkem se studie zúčastnilo 28 nemocných, v prvních třech skupinách (5, 15 a 30 mg) bylo léčeno CP-690 550 po šesti nemocných, ve čtvrté skupině pak čtyři nemocní byli léčeni 30 mg účinné látky. Jeden nemocný léčený 30 mg přerušil užívání studijní medikace 27. den pro výskyt herpes simplex v dutině ústní. Nežádoucí účinky se objevily u 18 z 22 nemocných léčených s CP-690 550 a u pěti ze šesti, kteří obdrželi placebo. Nejčastějšími nežádoucími účinky byly infekce a dále gastrointestinální komplikace. Nejčastějšími infekcemi byly infekce močových cest a herpetické. Nejčastějšími gastrointestinálními komplikacemi byly bolesti břicha, průjem, dyspepsie a zvracení. Většina nežádoucích účinků byla mírná podle své intenzity. Závažné nežádoucí účinky byly pozorovány u tří nemocných léčených 15 a 30 mg účinné látky, jeden nemocný na placebo měl rovněž závažné nežádoucí účinky. V závislosti na dávce byl pozorován mírný pokles koncentrací hemoglobinu a počtu retikulocytů. Nebyly ale pozorovány změny v počtech neutrofilů a celkového počtu lymfocytů. Nebyly rovněž pozorovány změny v počtech CD3, CD4 a CD8 + lymfocytů. Došlo ale ke zvýšení CD19+ B lymfocytů u nemocných léčených 30 mg účinné látky. Ve skupinách s 15 mg a 30 mg účinné látky došlo k významnému snížení počtu CD16+ a CD56+ buněk na 50 % výchozích hodnot. Toto snížení přetrvávalo do 57. dne sledování. U nemocných nedošlo k vzestupu jaterních testů ani koncentrace sérového kreatininu, všichni nemocní byli negativní na CMV a EBV DNA. Nedošlo rovněž ke změnám v hodnotách krevního tlaku.

Farmakokinetický profil ukázal, že mykofenolát mofetil ani steroidy nemají vliv na farmakokinetiku CP-690 550. Autoři se domnívají, že současná léčba s inhibitory kalcineurinu může zvýšit expozici účinné látky. Bezpečnostní profil tohoto preparátu je dobrý a umožňuje připravit další fáze klinického zkoušení u nemocných po transplantaci ledviny.

#### ■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

V posledních letech se zdálo, že nejsou žádné pokroky ve výzkumu nových imunosupresiv vhodných k léčbě po orgánových transplantacích. Inhibitory kalcineurinu, jakkoli jsou spojovány s řadou nežádoucích účinků (diabetes, hypertenze, hyperlipidémie, nefrotoxicita), jsou i nadále považovány za základní stavební kameny imunosuprese po transplantaci ledviny. Jejich brzké vysazení z terapie vede u řady nemocných ke vzniku rejecké nebo progresivní dysfunkce transplantované ledviny. Výzkum alternativní imunosuprese se dosud týkal možností biologické léčby. Po neúspěchu malých molekul (FTY720 firmy Novartis a FK778 firmy Astellas) přichází firma Pfizer s novou molekulou, CP-690 550, inhibitorem JAK3 kinázy nutné pro aktivaci lymfocytů. První



zmínka o této molekule se objevila časopise Science v roce 2003 (Changelian et al., 2003). Nyní jsou k dispozici první informace o použití této látky u lidí. Autoři pozorovali významný pokles počtů NK buněk v periferní krvi, jinak bylo i vyšší dávkování dobře snášeno a až na herpetické infekce, které mohou odrážet zvýšenou imunosupresi, nebyly závažné nežádoucí účinky dávány do souvislosti se studijní medikací. Studie se tak stane základem pro přípravu dalších fáze vývoje tohoto nového imunosupresiva. Významný pokles NK buněk je ale jistě rizikový pro pozdější vznik tumorů, a naopak pozorované zvýšení výskytu B lymfocytů zase může být rizikem pro vznik humorální reakce, pokud bude preparát podáván časně po transplantaci ledviny.

Tato komentovaná studie byla fází 1 klinického zkoušení. Na stránkách Postgraduální nefrologie se tyto studie většinou nekomentují. Důvod, proč byla vybrána, spočívá ve snaze poskytnout čtenářům informaci o tom, jak se nové molekuly zavádějí do klinické praxe a jak jsou studie fáze 1 připravovány. V současnosti již probíhá fáze 2 klinického zkoušení preparátu CP-690 550. Její výsledky ale budou k dispozici nejdříve za dva roky. Další 2–3 roky potrvá fáze 3 a teprve pak, nevyskytnou-li se neočekávané komplikace a potvrdí-li se účinnost preparátu, bude možno očekávat jeho využití v klinické praxi. Do té doby ale budou k dispozici i další postupy – lze očekávat pokroky v minimalizaci imunosuprese po indukci s novými monoklonálními protilátkami a rovněž lze očekávat pokrok v buněčné terapii (Augustine et al., 2008; Newsome, 2008). Je tak vlastně otázkou, zdali bude CP-690 550 molekulou využitelnou u nemocných po orgánových transplantacích nebo při léčbě autoimunitních onemocnění.

#### Literatura

Augustine JJ, Poggio ED, Heeger PS, Hricik DE. Preferential benefit of antibody induction therapy in kidney recipients with high pretransplant frequencies of donor-reactive interferon-gamma enzyme-linked immunosorbent spots. Transplantation 2008;86: 529–534.

Changelian PS, Flanagan ME, Ball DJ, et al. Prevention of organ allograft rejection by a specific Janus kinase 3 inhibitor. Science 2003;302(5646):875–878.

Newsome PY. Yet another role for mesenchymal stem cells? Transplantation 2008;85:1548–1549.

## Je raloxifen účinný v léčbě osteoporózy u žen s chronickým onemocněním ledvin?

Ishani A, Blackell T, Jamal SA, et al. for the MORE Investigators. The effect of raloxifen treatment in postmenopausal women with CKD. J Am Soc Nephrol 2008;19:1430–1438.

**P**revalence úbytku kostní hmoty (bone mineral density – BMD) manifestující se až osteoporózou s progresí renální insuficience nepochybně stoupá. Kromě faktorů společných se zdravou populací (vyšší věk a ženské pohlaví) to jsou další, které doprovázejí CKD, a sice metabolická acidóza, hypogonadismus, hyperparatyreóza a abnormální metabolismus vitamínu D. I přes tuto známou skutečnost jsou ženy s kreatininem vyšším než 2 mg/dl ( $> 166 \mu\text{mol/l}$ ) z většiny randomizovaných studií posuzujících vliv terapie na prevenci fraktur u postmenopauzálních žen vyřazovány. Nelze tedy s jistotou říci, zda léky používané v indikaci osteoporózy u této skupiny nemocných jsou bezpečné, ale hlavně účinné. Nejisté to je i u raloxifenu, nesteroidního benzothiopenu, který se váže na estrogenní receptory v kostech a má prokázaný účinek v redukci rizika vertebrálních fraktur u postmenopauzálních žen.

Autoři studie se zaměřili na sekundární vyhodnocení dat ze studie MORE (Multiple Outcomes of Raloxifen Evaluation) s ohle-

dem na účinnost a bezpečnost léčby raloxifenem u nemocných s různými stupni chronického onemocnění ledvin.

Studie MORE byla tříletá, multicentrická, placebem kontrolovaná, do které bylo zařazeno 7705 postmenopauzálních žen ve věku 31–80 let. Primárním cílem studie bylo prokázat, zda raloxifen snižuje riziko vertebrálních fraktur v porovnání s placebem u nemocných s osteoporózou. Nemocné byly léčené raloxifenem v dávce 60 mg či 120 mg a nebo placebem. Současně všechny dostávaly standardní léčbu 500 mg kalcia a 600 IU vitamínu D na den. Osteoporóza u nich byla verifikována densitometricky s úbytkem T-skóre  $> -2,5$ , či prostřednictvím rtg prokázané fraktury obrátle. Vylučovacím kritériem pro zařazení byla koncentrace sérového kreatininu  $> 2,6 \text{ mg/dl}$  ( $225 \mu\text{mol/l}$ ). Hodnoty GF byly kalkulovány podle Cockcrofta a Gaulta a ženy rozděleny do tří skupin: GF  $> 60 \text{ ml/min}$  ( $> 1,0 \text{ ml/s}$ ), GF mezi 45–59 ml/min ( $0,75\text{--}0,99 \text{ ml/s}$ ) a GF  $< 45 \text{ ml/min}$  ( $< 0,75 \text{ ml/s}$ ). Po změně klasifikace CKD byly hodnoty GF přepočítávány podle simplifikované MDRD formule a hodnota CKD 3 odpovídala GF 30–60 ml/min ( $0,5\text{--}1,0 \text{ ml/s}$ ). Fraktury byly prokazovány pomocí rtg vyšetření bočního snímku hrudníku a snímku bederní páteře; prováděly se při vstupu a dále po 24 a 36 měsících. Fraktury lebky, obličeje, metakarpů a prstů nebyly hodnoceny jako fraktury související s osteoporózou. Průměrná doba sledování byla 2,6 let.

Skupina nemocných s GF  $< 45 \text{ ml/min}$  zahrnovala 1 480 pacientek (20 %), GF mezi 45–59 ml/min mělo 3 493 nemocných (48 %) a 2 343 nemocných (32 %) mělo GF  $> 60 \text{ ml/min}$ . Ve skupině pacientek s nejnižší GF jich bylo 55, které měly GF dokonce  $< 30 \text{ ml/min}$ . Celá tato skupina se signifikantně odlišovala od zbývajících dvou s vyšší GF v některých vstupních parametrech, a sice ve vyšším věku, byly delší dobu po menopauze a měly nižší hodnoty BMI (vše na významnosti  $p < 0,001$ ; všeobecně uznávané rizikové faktory osteoporózy). Dále zde byla zaznamenána nižší BMD ve všech vyšetřovaných oblastech (krček femuru, bederní páteř a trochanter), ale současně i nižší prevalence vertebrálních fraktur (55,4 % vs. 63,3 % u GF mezi 45–59 ml/min a 66,2 % ve skupině s GF  $> 60 \text{ ml/min}$ ). Tato nižší prevalence by snad mohla souviset s tím, že v této skupině bylo signifikantně méně pacientek po hysterektomii a současně měly vyšší koncentrace kalcidiolu ( $p < 0,001$ ). Výsledky po tříletém sledování ukázaly, že největší pokles BMD v oblasti krčku femuru ve skupině léčené placebem byl u skupiny nemocných s nejnižší GF ( $p = 0,09$ ). Naopak, u skupiny s touto renální funkcí došlo při léčbě raloxifenem k nejvyššímu nárůstu BMD v krčku femuru v porovnání s ostatními (roční přírůstek BMD o 1 % u skupiny s GF  $< 45 \text{ ml/min}$ , 0,7 % u GF 45–59 ml/min a 0,6 % nárůst u GF  $> 60 \text{ ml/min}$ ;  $p < 0,001$ ). Léčba raloxifenem byla také spojena se vzestupem BMD v oblasti bederní páteře, rozdíly mezi jednotlivými renálními skupinami ale nebyly signifikantní. Současně studie potvrdila účinnost raloxifenu na pokles vertebrálních fraktur v porovnání s placebem (OR 0,57; IS 0,47–0,69), nebyly ale zaznamenány rozdíly mezi jednotlivými skupinami s rozdílnou renální funkcí. Vliv na snížení incidence nonvertebrálních fraktur ale podávání raloxifenu nemělo.

U nemocných s celkově nižší GF byl zaznamenán vyšší trend k výskytu nežádoucích účinků léčby či nutnosti ukončit léčbu, ať již z důvodů její intolerance či úmrtí. Pokud se ale údaje stratifikovaly na jednotlivé podskupiny (ať již podle Cockcrofta a Gaulta či MDRD) a porovnály s placebem, nedosahovalo toto zvýšení statistické významnosti.

Závěrem tedy autoři uzavírají, že raloxifen prokazatelně zvyšuje kostní denzitu v oblasti krčku femuru i u žen s GF  $< 45 \text{ ml/min}$  a vede ke snížení incidence vertebrálních fraktur u všech žen, bez ohledu na renální funkci. Výskyt nežádoucích účinků léčby je

u nemocných s CKD sice vyšší, ale toto zvýšení nedosahuje statistické významnosti, takže i u této skupiny nemocných ho lze považovat za bezpečnou terapii.

## KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Terapie osteoporózy u postmenopauzálních žen s vyššími stupni CKD se stává velkým terapeutickým problémem. Chybí velké randomizované studie o efektivnosti, ale zejména bezpečnosti případné terapie u této populace. Řada dnes běžně používaných léků, ať již bisfosfonáty či stroncium ranelát, mají v kontraindikacích podávání léku u nemocných s  $GF < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  (tedy  $< 0,5 \text{ ml/s/1,73 m}^2$ ). Jejich podávání u stadia 4 a 5 CKD je tedy problematické a staví preskribujícího lékaře do nelehké situace. A přitom existuje celá řada důkazů proto, že tato populace žen je kromě úbytku BMD vystavena i riziku vyšší incidence fraktur v oblasti kyčelního kloubu, jak dokazuje například studie NHANES (Nickolas, 2006). Tato závislost se stává signifikantní s poklesem  $GF < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ .

Některé větší studie hodnotící účinnost bisfosfonátů (metaanalýza devíti studií, dohromady 9883 nemocných), prokázaly účinek risedronátu na vzestup BMD a pokles rizika fraktur u všech nemocných bez ohledu na renální funkci (Miller, 2005). Vyřazeny měly být nemocné s kreatininem vyšším než 1,1 násobek normálu. I přes toto vylučovací kritérium bylo risedronátem léčeno 572 žen s  $GF < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  ( $0,5 \text{ ml/s/1,73 m}^2$ ), u nichž nebyla pozorována větší incidence nežádoucích účinků léku. Podobné zkušenosti byly zaznamenány i s alendronátem (studie FIT), i když opět byly vyloučeny ženy s kreatininem  $> 144 \mu\text{mol/l}$  (Jamal, 2007). Do studie s teriparatidem (rekombinantní humánní PTH) byly zařazeny i ženy s  $GF$  mezi 30–49  $\text{ml/min/1,73 m}^2$ , u nich byl ale při léčbě zaznamenán signifikantní vzestup kyseliny močové, a tak tato léčba u těžších stadií CKD nebyla doporučena (Miller, 2007). Jediná práce, která

zkoumala účinek antiosteoporotické medikace u dialyzovaných nemocných (celkem 50 žen), porovnávala raloxifen (v dávce 60 mg) s placebem (Hernandez, 2003). Přes krátké trvání sledování – 1 rok – byl zaznamenán vzestup BMD v oblasti bederní páteře, ale ne u krčku femuru. V komentované studii byly zaznamenány výsledky trochu odlišné, a sice zvýšení BMD v oblasti krčku femuru u nemocných s nejnižší  $GF$ , zvýšení BMD v oblasti bederní páteře nebylo závislé na renální funkci. Ne zcela vysvětlitelný v této studii je fakt, že ke zvýšení BMD v oblasti bederní páteře dochází u všech nemocných léčených raloxifenem, ale překvapivě také u nemocných na placebo s  $GF < 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  (na rozdíl od krčku femuru a trochanteru, kde se BMD snižuje). Autoři tento fakt vysvětlují tím, že při jimi použitým typu měření BMD dochází v případě bederní páteře k určité sumaci kostní denzity s kalcifikacemi v cévních strukturách v malé pánvi a tyto kalcifikace (a tím i sumace) jsou tím větší, čím je nemocný vyššího věku a s pokročilejší CKD. Může jít tedy o falešně pozitivní nález zapříčiněný metodickou chybou.

Zdá se tedy, že bychom se léčby osteoporózy u postmenopauzálních žen s CKD nemuseli bát a spektrum možných terapeutických intervencí se rozšiřuje i o raloxifen, samozřejmě při respektování jeho kontraindikací.

## Literatura

Hernandez E, Valera R, Alfonzo E et al. Effect of raloxifene on bone metabolism and serum lipids in postmenopausal women on chronic hemodialysis. *Kidney Int* 2003;63:2269–2274.

Jamal SA, Bauer DC, Ensrud KE et al. Alendronate treatment in women with normal to severely impaired renal function: An analysis of the Fracture Intervention Trial. *J Bone Miner Res* 2007;22:503–508.

Miller PD, Roux C, Boonem S et al. Safety and efficacy of risendronate in patients with age-related reduced renal function as estimated by the Cockcroft and Gault Method: A pooled analysis of nine clinical trials. *J Bone Miner Res* 2005;20:2105–2115.

Miller PD, Schwarz EN, Chen P, Misurski DA. Teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis and mild or moderate renal impairment. *Osteoporos Int* 2007;18:59–68.

Nickolas TL, McMahon DJ, Shane E. relationship between moderate to severe kidney disease and hip fracture in the United States. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:3223–3232.

## Testové otázky: Přesvědčte se, jak pozorně jste četli toto číslo – zkuste zodpovědět naše otázky

### Porucha lipidového spektra u onemocnění ledvin: patogeneze a léčba

#### 1. Porucha lipidového spektra u nemocných s CKD:

- a) představuje závažný rizikový faktor stejně jako v populaci a je nutné ji léčit
- b) vzhledem ke komplikované etiologii aterosklerózy u CKD není příliš významná
- c) představuje rizikový faktor pouze na začátku onemocnění
- d) podle posledních údajů její léčba není účinná, a proto nutná

#### 2. Latentní hypotyreóza u nemocných na CAPD bývá spojena s:

- a) sníženou koncentrací TSH, T3 a T4
- b) zvýšenou koncentrací TSH, přičemž T3 a T4 mohou být sníženy či normální
- c) hladiny T3, T4 a TSH se nemění
- d) je snížena koncentrace TSH, ale vždy zvýšeny T3 a T4

### Akutní selhání ledvin u pacientů s chronickým onemocněním ledvin

#### 3. Celkově byly coby nezávislé rizikové faktory vzniku akutního selhání ledvin ve studii identifikovány:

- a) chronické onemocnění ledvin
- b) chronické onemocnění ledvin, proteinurie, diabetes mellitus
- c) chronické onemocnění ledvin, arteriální hypertenze, proteinurie, diabetes mellitus
- d) chronické onemocnění ledvin, arteriální hypertenze, diabetes mellitus

#### 4. U pacientů s velmi sníženou glomerulární filtrací (GF) v rámci chronického onemocnění ledvin stoupá riziko vzniku akutního selhání ledvin (proti nemocným s $eGF \geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ):

- a) až čtyřnásobně
- b) dvou- až osminásobně
- c) až dvacetinásobně
- d) až čtyřicetinásobně

### Multimodální strategie dlouhodobé léčby chronického onemocnění ledvin

#### 5. Nejúčinnější prokázaná antihypertenziva s antiproteinurickým účinkem jsou:

- a) beta-blokátory
- b) inhibitory ACE, blokátory receptoru  $AT_1$  pro angiotensin II
- c) diuretika
- d) centrální sympatolytika

#### 6. Mezi významné rizikové faktory progresu chronické renální insuficience patří:

- a) hyperurikémie
- b) hyponatrémie
- c) hyperkalémie
- d) hypertenze a proteinurie

### Je raloxifen účinný v léčbě osteoporózy posmenopauzálních žen s CKD?

#### 7. Zvýšené riziko osteoporózy u postmenopauzálních žen s CKD může být způsobeno:

- a) poruchou metabolismu vitamínu D a hyperparatyreózou
- b) předčasnou menopauzou a nedostatečně korigovanou metabolickou acidózou
- c) všemi výše jmenovanými faktory současně

#### 8. Podávání raloxifenu u žen s CKD a $GF < 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ bylo spojeno se signifikantním vzestupem BMD v porovnání s ostatními skupinami v:

- a) oblasti krčku femuru
- b) v oblasti bederní páteře
- c) v oblasti trochanteru

Správné řešení z minulého čísla: 1c, 2c, 3c, 4a, 5b, 6c, 7a, 8a