

Current Opinion in
**Nephrology
and Hypertension**

ČESKÉ VYDÁNÍ

Vedoucí redaktor:

Doc. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN

 Wolters Kluwer | Lippincott
Health Williams & Wilkins

 **MEDICAL TRIBUNE** CZ

ČLEN
SKUPINY



Süddeutscher Verlag

Vychází za podpory
edukačního grantu

 **Abbott**
A Promise for Life

Current Opinion in **Nephrology and Hypertension**

ČESKÉ VYDÁNÍ

- 49 Duální blokáda systému renin–angiotensin–aldosteron u onemocnění srdce a ledvin**
Maartje C. J. Slagman, Gerjan Navis a Gozewijn D. Laverman
- 62 Estrogeny a kostní nemoc u chronického onemocnění ledvin – úloha FGF23**
Jorge B. Cannata-Andía, Natalia Carrillo-López a Manuel Naves-Díaz
- 67 Dlouhodobé výsledné ukazatele akutního poškození ledvin**
Steven G. Coca

 **MEDICAL TRIBUNE CZ**
ČLEN SKUPINY SV SÜDDEUTSCHER VERLAG

 **Abbott**
A Promise for Life

Current Opinion in Nephrology and Hypertension

© 2010 Lippincott Williams & Wilkins

<http://journals.lww.com/co-nephrolhypertens>

Editor: Barry M. Brenner, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts, USA

České vydání. Licence poskytnuta vydavatelstvím Lippincott Williams & Wilkins

Výběr článků a odborná redakce: doc. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN

Vydavatel: MEDICAL TRIBUNE CZ, s.r.o., Na Moráni 5, 128 00 Praha 2

IČ: 26158299; tel.: 224 910 766, fax: 224 922 436; e-mail: lipovskak@tribune.cz, www.tribune.cz

Datum vydání: říjen 2010

Periodicita: třikrát ročně

Redakce: Mgr. Hana Kučerová

Grafická úprava a zlom: David Weil

Tisk: TISKÁRNA REPROPRINT, s.r.o.

Vychází za podpory edukačního grantu společnosti Abbott Laboratories, s.r.o.

MEDICAL TRIBUNE CZ, s.r.o., má výhradní právo na překlady a publikaci článků z časopisu Current Opinion in Nephrology and Hypertension.

Pořizování kopií jakéhokoli článku nebo jeho části a jejich šíření v jakékoli formě bez předchozího souhlasu nakladatelství Lippincott Williams & Wilkins a MEDICAL TRIBUNE CZ, s.r.o., je zakázáno.

Články obsažené v této publikaci jsou názorem autorů a Abbott Laboratories neodpovídá za jejich obsah.

© 2010 MEDICAL TRIBUNE CZ, s.r.o.

ISSN 1802-3827

Registrováno pod č. MK ČR E 17375

Duální blokáda systému renin–angiotensin–aldosteron u onemocnění srdce a ledvin

Maartje C. J. Slagman, Gerjan Navis a Gozewijn D. Laverman

Department of Internal Medicine, Division of Nephrology, University Medical Center Groningen, Groningen, Nizozemsko

Adresa pro korespondenci: Gozewijn D. Laverman, University Medical Center Groningen, Department of Internal Medicine, Division of Nephrology, Hanzeplein 1, 9713 GZ Groningen, The Netherlands
E-mail: g.d.laverman@int.umcg.nl

Dual blockade of the renin–angiotensin–aldosterone system in cardiac and renal disease
Curr Opin Nephrol Hypertens 2010; 19:140–152
© 2010 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

Účel přehledu

Blokáda systému renin–angiotensin–aldosteron (RAAS) vede ke zlepšení výsledných ukazatelů kardiovaskulárních onemocnění a chronického onemocnění ledvin (CKD), přesto však reziduální riziko při monoterapeutické blokádě RAAS zůstává velmi vysoké. Tento přehledový článek hodnotí úlohu duální blokády RAAS ve zlepšování těchto ukazatelů.

Nové poznatky

Kombinace inhibitoru angiotensin-konvertujícího enzymu (ACE) s blokátorem receptoru AT₁ pro angiotensin II (ARB) měla v mnoha studiích obecně lepší antihypertenzní a antiproteinurický účinek, ale je také spojena s vyšším výskytem nežádoucích účinků. Účinek této kombinace na tvrdé hodnocené cílové parametry klinických studií však bohužel není jednoznačný. Kombinace inhibitoru ACE (nebo ARB) a blokády aldosteronu má dlouhodobý příznivý účinek při srdečním selhání a přídavný příznivý účinek na proteinurii při CKD, nicméně údaje o tvrdých renálních parametrech chybějí. Duální blokáda zahrnující inhibici reninu má přídavný antiproteinurický účinek, ale studie shromažďující dlouhodobé údaje zatím nejsou dokončeny. Dostupné strategie pro optimalizaci účinku monoterapeutické blokády RAAS zahrnují titraci dávky a úpravu hypervolémie. Zda je duální blokáda účinnější a/nebo vykazuje méně nežádoucích účinků než optimalizovaná monoterapie, nebylo dosud vyhodnoceno.

Souhrn

Existuje několik způsobů, jak zvýšit účinek monoterapeutické blokády RAAS. U CKD s přítomností proteinurie může být uplatněn stupňovitý postup zaměřený na maximální snížení proteinurie, který zahrnuje duální blokádu u pacientů s perzistentní proteinurií při optimalizované monoterapeutické blokádě RAAS. K potvrzení výhod duální blokády z hlediska dlouhodobých výsledných renálních a kardiovaskulárních ukazatelů u pacientů s CKD je však třeba uskutečnit dlouhodobé randomizované studie.

Klíčová slova

dílčí a tvrdé hodnocené cílové parametry, diuretická léčba, duální blokáda, omezení příjmu sodíku ve stravě, systém renin–angiotensin–aldosteron

Úvod

Blokáda systému renin–angiotensin–aldosteron (RAAS) je úhelným kamenem léčby chronického onemocnění ledvin (chronic kidney disease, CKD) a kardiovaskulárních onemocnění (KVO) [1–3]. Prokazatelný účinek na dílčí hodnocené cílové parametry (systémová a glomerulární hypertenze a proteinurie) i na tvrdé kardiovaskulární a renální parametry mají zvláště inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu (angiotensin-converting enzyme, ACE) a blokátory receptoru AT₁ pro angiotensin II (ARB, tzv. sartany) [4–8]. Úloha ostatních látek, jako jsou blokátory mineralokortikoidních

receptorů (mineralocorticoid receptor blocker, MRB) a inhibitory reninu, zůstává zatím neobjasněná.

Přes tento prokázaný příznivý účinek inhibitorů ACE a ARB údaje ze studií prokazují, že reziduální kardiovaskulární a renální riziko zůstává velmi vysoké. Například ve studii HOPE, která sledovala pacienty s vysokým kardiovaskulárním rizikem, se při léčbě inhibitorem ACE riziko srdečního infarktu, cévní mozkové příhody nebo úmrtí v průběhu pětiletého sledování snížilo pouze z 18 % na 15 % [4]. Podobně ve studii RENAAL u pacientů s diabetickou nefropatií vedlo podávání ARB ke snížení rizika zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu, rozvoje terminálního selhání

ledvin (end stage renal disease, ESRD) nebo úmrtí v průběhu tříletého sledování jen ze 47 % na 44 % [8].

Proto je nesmírně důležité zavést nové strategie s cílem zlepšit dlouhodobé výsledné ukazatele kardiovaskulárních a renálních onemocnění. V souladu s tímto cílem je prosazována paralelní blokáda RAAS na dvou úrovních (tzv. duální blokáda). Tento přehledový článek rozebírá odůvodněnost (či nedostatek) důkazů pro používání duální blokády z hlediska dílčích a tvrdých hodnocených cílových kardiovaskulárních a renálních parametrů.

Opodstatněnost duální blokády systému renin–angiotensin–aldosteron

Protektivní účinek blokády RAAS potvrzuje úlohu zvýšené aktivity RAAS na poškození cílového orgánu u pacientů s KVO a CKD [9,10]. Proč by však mělo být přínosné zasahovat do stejného systému na různých úrovních?

RAAS je endokrinní/autokrinní kaskáda (obr. 1), kde v prvním kroku dochází k uvolnění reninu, následně ke štěpení angiotensinogenu na angiotensin I (ANG-I), který se dále pomocí ACE přemění na angiotensin II (ANG-II). ANG-II aktivuje receptory AT_1 , což vede k vazokonstrikci, k tvorbě aldosteronu a k reabsorpci sodíku a vody [9,11]. V kardiovaskulárním a renálním poškození cílového orgánu se také patofyziologicky uplatňují prostřednictvím lokálních prozánětlivých a profibrotických procesů ANG-II, aldosteron a nedávno objevený (pro)reninový receptor [12–15]. Vzhledem k vícenásobným zpětným vazbám a alternativním cestám v rámci RAAS vede inhibice RAAS na jedné úrovni ke kompenzatorní aktivaci na úrovni jiné (viz obr. 1B), což může ztlumit sledovanou léčebnou účinnost.

Inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu inhibují tvorbu ANG-II zprostředkovanou ACE, ale koncentrace ANG-I se významně zvyšují. To přispívá k tvorbě ANG-II cestami nezávislými na ACE („únik ANG-II“), což může vést k neúplné blokáde RAAS [16,17]. Při podání ARB, který blokuje vazbu ANG-II na receptory AT_1 , dochází ke značnému zvýšení koncentrací ANG-II, čímž se mohou částečně zachovat signální funkce receptorů AT_1 („únik ANG-II“) a stimulovat jiné receptory s neurčitými účinky než receptory AT_1 [11,18]. U inhibitorů ACE i u ARB dochází k „úniku aldosteronu“, tedy k sekundárnímu vzestupu (po počátečním poklesu) koncentrací aldosteronu k hodnotám před zahájením léčby, popřípadě i nad ně [19,20], a to nezávisle na příjmu sodíku [21]. Navíc dochází k reaktivnímu vzestupu koncentrace reninu, pravděpodobně s výskytem nežádoucích účinků [22].

Blokátor mineralokortikoidních receptorů inhibuje vazbu aldosteronu na mineralokortikoidní receptory na epiteliích, čímž dochází ke snížení reabsorpce sodíku a vody, a také v neepiteliálních oblastech, což vede ke zmírnění kardiovaskulárního a renálního fibrotického poškození [23]. Působením MRB dochází k reaktivnímu vzestupu koncentrace reninu.

Inhibitor reninu je schopen antagonistizovat vzestup koncentrace reninu navozený inhibitorem ACE, ARB nebo

MRB prostřednictvím blokády reninové aktivity [14,15], ale koncentrace reninu dále stoupá [24] a konverze angiotensinogenu na ANG-I cestou nezávislou na reninu dále pokračuje („únik ANG-I“) [22], což může omezit účinnost inhibitoru reninu.

Souhrnně lze říci, že blokáda RAAS na jakékoli jednotlivé úrovni nezajišťuje úplnou blokádu kaskády vzhledem ke kompenzatorním odpovědím na jiných úrovních; ty se mohou uplatňovat při výsledné suboptimální účinnosti léčby.

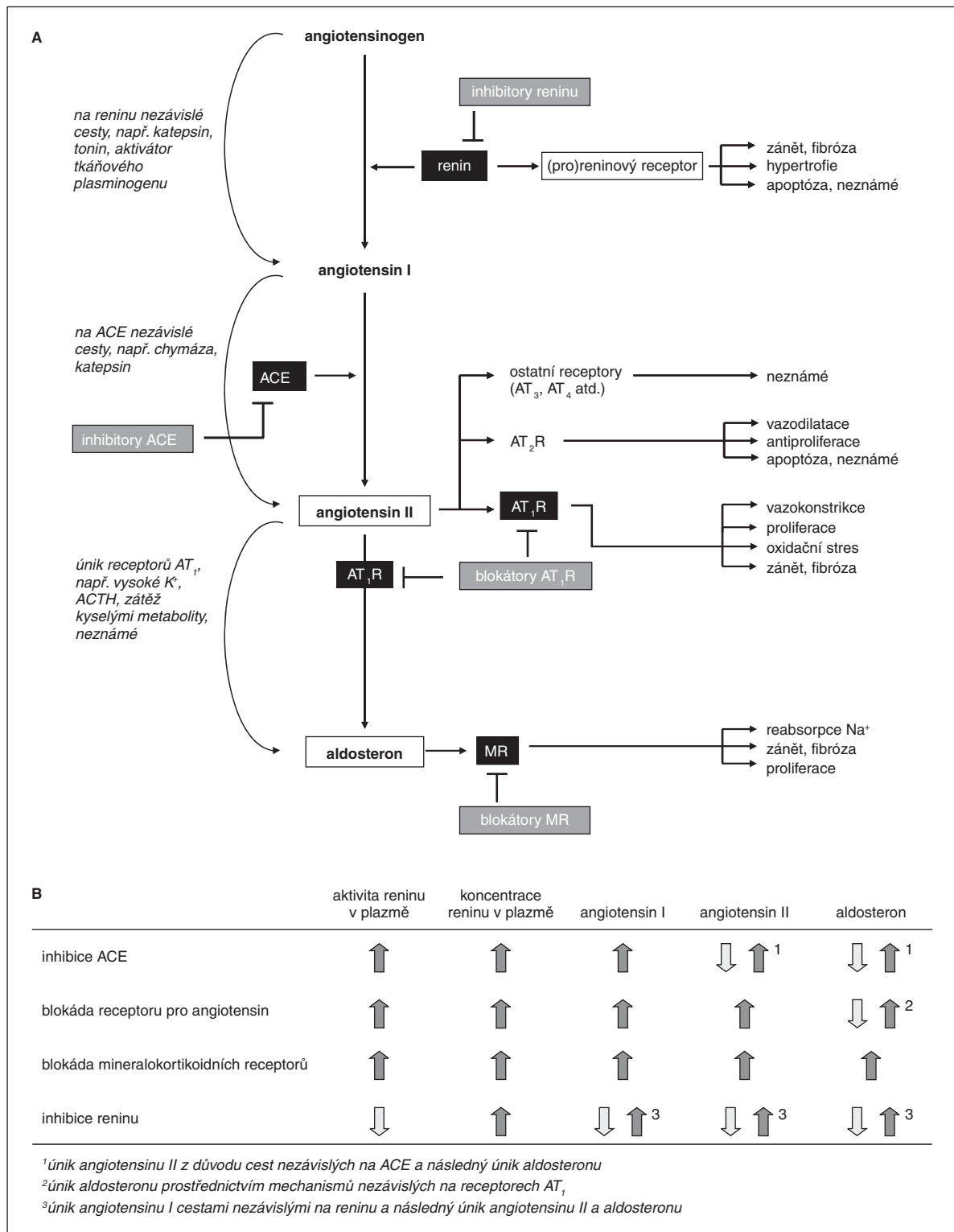
Duální blokáda může být užitečná ze dvou různých důvodů. Především může poskytnout úplnější blokádu RAAS omezením kompenzatorních odpovědí ANG-II, aldosteronu, reninu nebo jejich účinků, čímž vede k maximální blokáde kaskády. Jenomže tento „maximalizační postup“ může vyvolat nežádoucí účinky, jako jsou hyperkalémie, symptomatická hypotenze nebo hemodynamicky podmíněné zhoršení renálních funkcí [25]. Odlišný přístup k duální blokáde představuje kombinace nižších dávek jednotlivých látek s cílem dosáhnout příznivější rovnováhy mezi zvýšením účinnosti a nežádoucími účinky. Tento posledně zmíněný postup ale podle našich informací dosud nebyl podroben bližšímu zkoumání.

Duální blokáda systému renin–angiotensin–aldosteron u hypertenze a kardiovaskulárních onemocnění

U esenciální hypertenze (tab. 1) je duální blokáda inhibitorem ACE a ARB účinnější než monoterapie, ale vykazuje také více nežádoucích účinků, včetně hyperkalémie [26–28]. Přidání MRB k inhibitoru ACE nebo k ARB vedlo k výraznějšímu antihypertenznímu účinku, avšak za cenu hyperkalémie a gynekomastie [29,30]. Aliskiren – jediný současně dostupný inhibitor reninu – je účinným antihypertenzivem. U pacientů s hypertenzí byla kombinace aliskirenu s inhibitorem ACE nebo s ARB účinnější než monoterapie jedním z těchto léčiv [31–33]. U nekomplikované hypertenze je hlavním nežádoucím účinkem průjem, nikoli hyperkalémie. Dosud nebylo zkoumáno, zda má některá kombinace léčiv pro duální blokádu RAAS příznivý účinek na tvrdé kardiovaskulární parametry. Z tohoto důvodu se u těchto pacientů duální blokáda RAAS neupřednostňuje před jinými kombinacemi léčiv [2].

U různých kardiovaskulárních onemocnění (tab. 2) vedla duální blokáda pomocí inhibitoru ACE a ARB k výraznějšímu antihypertenznímu účinku, ale tento účinek se neodrazil ve snížení četnosti kardiovaskulárních příhod nebo mortality, zatímco nežádoucí účinky vedoucí k přerušení léčby byly u duální blokády častější [34,35**]. U pacientů se srdečním selháním byly na jedné straně výsledky studií slibné – při léčbě inhibitorem ACE a ARB prokazovaly významnější snížení krevního tlaku, menší srdeční remodelaci a méně příznaků srdečního selhání než při monoterapii [36–38]. Nicméně dlouhodobé výsledné ukazatele nejsou příliš uspokojivé, jelikož příznivé účinky duální bloká-

Obrázek 1 Systém renin–angiotensin–aldosteron



A – Obecný přehled, který ukazuje, jak různé skupiny léčiv zasahují do systému.

ACE – angiotensin-konvertující enzym; MR – mineralokortikoidní receptor

B – Skupiny léčiv blokujičích systém renin–angiotensin–aldosteron (RAAS) a účinky na složky RAAS v oběhu. Vzhledem k přítomnosti zpětných vazeb a alternativních cest vede inhibice RAAS na jedné úrovni ke kompenzační aktivaci na jiné úrovni.

dy na mortalitu pozorované ve studii CHARM [38] nebyly potvrzeny [36,37]. Bohužel se prokázal vyšší výskyt nežádoucích účinků typu symptomatické hypotenze, hyperkalemie a poklesu renálních funkcí, než se očekávalo, což li-

mituje používání duální blokády s inhibitorem ACE a ARB u srdečního selhání [25,39]. Podobně se kombinace inhibitoru ACE a ARB neprosazuje ani v léčbě populace pacientů s KVO [3].

Tabulka 1 Duální blokáda u pacientů s hypertenzí

Duální léčba	Studie (rok)	Uspořádání studie	Populace	Intervence	Účinnost duální blokády RAAS	Bezpečnost duální blokády RAAS	Poznámky
ACEI/ARB	Azizi a spol. [26] (2000)	RKS, 6 týdnů	primární HT, 177 pacientů	enalapril 10 mg/d + losartan 50 mg/d enalapril 10 mg/d losartan 50 mg/d	výraznější pokles TK	žádné rozdíly v NÚ žádná hypotenze žádné změny v sér. konc. K ⁺ žádné změny ve funkcí ledvin	submaximální dávky ACEI a ARB
ACEI/ARB	Doulton a spol. [27] (2005)	metaanalýza, ± 8 týdnů	primární HT, 434 pacientů	kombinace ACEI/ARB ACEI nebo ARB	výraznější pokles TK	vyšší výskyt hyperkalémie	metaanalýza 14 RKS submaximální dávky ACEI a ARB
ACEI/ARB	Seaglione a spol. [28] (2007)	RKS, 24 týdnů	primární HT, 57 pacientů	losartan 50 mg/d + ramipril 5 mg/d losartan 50 mg/d ramipril 5 mg/d	podobný pokles TK výraznější úbytek hmoty LK výraznější pokles konc. TGFβ v oběhu	žádné rozdíly v NÚ žádné přerušování studie	submaximální dávky ACEI a ARB lepší výsledky zřejmě nezávislé na TK
MRB/ACEI, MRB/ARB	Nishizaka a spol. [29] (2003)	otevřená studie, 26 týdnů	primární HT, 76 pacientů	spironolacton 12,5–50 mg/d + ACEI nebo ARB ACEI nebo ARB	výraznější pokles TK	vyšší výskyt gynekomastie vyšší výskyt poklesu ren. funkcí	nezaslepená studie, bez placeba zkřížené uspořádání titrace spironolactonu do optimální výše TK typ a dávka ACEI a ARB nespecifikovány
MRB/ACEI, MRB/ARB	Mahmud a spol. [30] (2005)	otevřená studie, 14 týdnů	primární HT, 39 pacientů	spironolacton 50 mg/d + ACEI nebo ARB ACEI nebo ARB	výraznější pokles TK	vyšší výskyt gynekomastie vyšší sér. konc. K ⁺ výraznější pokles ren. funkcí	nezaslepená studie, bez placeba zkřížené uspořádání typ a dávka ACEI a ARB nespecifikovány
IR/ARB	Oparil a spol. [31] (2007)	RKS, 8 týdnů	primární HT, 1 797 pacientů	aliskiren 150–300 mg/d + valsartan 160–320 mg/d aliskiren 150–300 mg/d valsartan 160–320 mg/d	výraznější pokles TK	žádné rozdíly v NÚ žádné rozdíly v přerušování studie	rychlá titrace do maximálních dávek lepší výsledky při kombinaci IR/ARB oproti monoterapii IR
IR/ACEI, IR/ARB	O'Brien a spol. [32] (2007)	otevřená studie, 6 týdnů	primární HT, 44 pacientů	aliskiren 75–150 mg/d + ramipril 5 mg/d aliskiren 75–150 mg/d + irbesartan 150 mg/d ramipril 5 mg/d irbesartan 150 mg/d	výraznější pokles denního i nočního TK	vyšší výskyt průjmu žádné rozdíly v hyperkalémii	rychlá titrace aliskirenu submaximální dávka ARB 24hod. ambulantní měření TK
IR/ARB	Geiger a spol. [33] (2009)	RKS, 8 týdnů	primární HT, 641 pacientů	aliskiren 150–300 mg/d + valsartan 160–320 mg/d aliskiren 150–300 mg/d valsartan 160–320 mg/d	výraznější pokles TK	žádné rozdíly v NÚ žádné rozdíly v hyperkalémii žádné rozdíly v přerušování studie	rychlá titrace aliskirenu lepší výsledky při kombinaci IR/ARB oproti monoterapii IR

ACEI (angiotensin-converting enzyme inhibitor) – inhibitor angiotensin-konvertujícího enzymu; ARB (angiotensin II type 1 receptor blocker) – blokátor receptoru pro angiotensin II typu 1; HT – hypertenze; IR – inhibitor reninu; LK – levá srdeční komora; MRB (mineralocorticoid receptor blocker) – blokátor mineralokortikoidních receptorů; NÚ – nežádoucí účinky; RAAS – systém renin-angiotensin-aldosteron; ren. – renální; RKS – randomizovaná kontrolovaná studie; sér. konc. – sérová koncentrace; TGFβ (transforming growth factor beta) – transformující růstový faktor beta; TK – krevní tlak

Tabulka 2 Duální blokáda u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním

Duální léčba	Studie (rok)	Uspořádání studie	Populace	Intervence	Účinnost duální blokády RAAS	Bezpečnost duální blokády RAAS	Poznámky
ACEI/ARB	RESOLVD [36] (1999)	RKS, 43 týdnů	srdeční selhání, 768 pacientů	enalapril 20 mg/d + candesartan 4–8 mg/d enalapril 20 mg/d candesartan 4–16 mg/d	žádné rozdíly v mortalitě nebo hospitalizacích menší vzestup end-diaistol. a end-systol. objemu výraznější pokles TK	žádné rozdíly v hypotenzi žádné rozdíly v hyperkalémii žádné rozdíly v poklesu ren. funkcí žádné rozdíly v přerušení studie	nižší dávka ARB při duální blokádě
ACEI/ARB	ValHeFT [37] (2001)	RKS, 23 měsíců	srdeční selhání, 3 034 pacientů	valsartan 320 mg/d + ACEI ACEI	žádné rozdíly v mortalitě méně hospitalizací pro SS zmírnění příznaků SS a zlepšení ejekční frakce výraznější pokles TK a zmenšení průměru LK	výšší výskyt hypotenze výšší výskyt hyperkalémie více přerušení studie	bez porovnání poklesu ren. funkcí mezi duální blokádou a monoterapií ACEI
ACEI/ARB	CHARM-ADDED [38] (2003)	RKS, 41 měsíců	srdeční selhání, 2 548 pacientů	candesartan 32 mg/d + ACEI ACEI	nižší mortalita z KV příčin méně hospitalizací pro SS výraznější pokles TK	výšší výskyt hyperkalémie výšší výskyt poklesu ren. funkcí více přerušení studie	dávka ACEI byla u někt. pacientů submaximální; přidavý příznivý účinek ARB však byl u všech dávek ACEI zachován
ACEI/ARB	VALIANT [34] (2003)	RKS, 25 měsíců	dysfunkce LK po IM, 14 703 pacientů	captopril 150 mg/d + valsartan 160 mg/d valsartan 320 mg/d captopril 150 mg/d	žádné rozdíly v mortalitě žádné rozdíly v KV příhodách výraznější pokles TK	výšší výskyt hypotenze žádné rozdíly v hyperkalémii více přerušení studie	poloviční dávka ARB při duální blokádě
ACEI/ARB	Phillips a spol. [25] (2007)	metaanalýza, ± 25 měsíců	srdeční selhání nebo dysfunkce LK po IM, 17 337 pacientů	kombinace ACEI/ARB ACEI	nezkoumáno	výšší výskyt hypotenze výšší výskyt poklesu ren. funkcí podskupina se SS: výšší výskyt hyperkalémie více přerušení studie	metaanalýza 4 RKS studie o bezpečnosti; žádné informace o účinnosti duální blokády
ACEI/ARB	Lakhdar a spol. [39] (2008)	metaanalýza, ± 11 měsíců	srdeční selhání nebo dysfunkce LK po IM, 18 160 pacientů	kombinace ACEI/ARB ACEI	nezkoumáno	výšší výskyt hypotenze výšší výskyt hyperkalémie výšší výskyt poklesu ren. funkcí více přerušení studie	metaanalýza 9 RKS studie o bezpečnosti; žádné informace o účinnosti duální blokády
ACEI/ARB	ONTARGET [35••] (2008)	RKS, 56 měsíců	cévní onemocnění a/nebo vysoce rizikový DM, bez srdečního selhání, 25 620 pacientů	ramipril 10 mg/d + telmisartan 80 mg/d ramipril 10 mg/d telmisartan 80 mg/d	žádné rozdíly v úmrtí z KV příčin, ve výskytu IM či CMP ani v hospitalizacích pro SS výraznější pokles TK	výšší výskyt hypotenze výšší výskyt hyperkalémie výšší výskyt poklesu ren. funkcí a ren. dysfunkce více přerušení studie	porovnání duální blokády s ACEI, ne s ARB žádná specifická definice ren. dysfunkce
MRB/ACEI	RALES [40] (1999)	RKS, 24 měsíců	srdeční selhání, 1 663 pacientů	spironolacton 25 mg/d + ACEI ACEI	nižší mortalita z jakékoli příčiny méně hospitalizací pro SS zmírnění příznaků SS podobný pokles TK	výšší výskyt gynekomastie výraznější vzestup sér. konc. K ⁺ výraznější pokles ren. funkcí více přerušení studie	typ a dávka ACEI nespecifikovány lepší výsledky zřejmě nezávislé na TK
MRB/ACEI, MRB/ARB	EPHESUS [41] (2003)	RKS, 16 měsíců	dysfunkce LK po IM nebo srdeční selhání, 6 632 pacientů	epirenon ± 43 mg/d + ACEI nebo ARB ACEI nebo ARB	nižší mortalita (z jakékoli příčiny i z KV příčin) méně hospitalizací pro SS menší vzestup TK	výšší výskyt hyperkalémie žádné rozdíly v endokrinních poruchách	typ a dávka ACEI a ARB nespecifikovány
IR/ACEI, IR/ARB	ALOFT [42] (2008)	RKS, 13 týdnů	srdeční selhání, 302 pacientů	aliskiren 150 mg/d + ACEI nebo ARB ACEI nebo ARB	výraznější pokles sér. konc. (NT-pro)BNP a aldosteronu v moči podobný pokles TK	žádné rozdíly v hypotenzi, hyperkalémii ani ren. dysfunkci	typ a dávka ACEI a ARB nespecifikovány

ACEI (angiotensin-converting enzyme inhibitor) – inhibitor angiotensin-konvertujícího enzymu; ARB (angiotensin II type 1 receptor blocker) – blokátor receptoru pro angiotensin II typ 1; BNP – mozkový natriuretický peptid; CMP – cévní mozková příhoda; DM – diabetes mellitus; IM – infarkt myokardu; IR – inhibitor reninu; KV – kardiovaskulární; LK – levá srdeční komora; MRB (mineralocorticoid receptor blocker) – blokátor mineralokortikoidních receptorů; NT-proBNP – N-terminální fragment mozkového natriuretického peptidu; RAAS – systém renin-angiotensin-aldosteron; ren. – renální; RKS – randomizovaná kontrolovaná studie; sér. konc. – sérová koncentrace; SS – srdeční selhání; TK – krevní tlak

Na druhé straně byly však u pacientů s KVO dosaženy příznivé výsledky při duální blokádě pomocí MRB a inhibitoru ACE nebo MRB a ARB. U srdečního selhání, včetně dysfunkce levé komory po infarktu, vedlo přidání MRB k inhibitoru ACE nebo k ARB v porovnání s monoterapií inhibitorem ACE nebo ARB k významnějšímu snížení mortality a počtu hospitalizací z důvodu srdečního selhání [40,41]. Duální léčba s nespecifickým MRB (spironolactonem) byla spojena s častější hyperkalémií, poklesem renálních funkcí a gynekomastií [40], což však neplatilo pro léčbu specifickým MRB (eplerenonem) [41]. Tato pozorování vedla k doporučení aplikovat duální blokádu s nízkou dávkou MRB u pečlivě vybraných pacientů s poinfarktovou dysfunkcí levé komory nebo selháním srdce [3].

Údaje o duální blokádě s inhibitorem reninu a s inhibitorem ACE nebo ARB u pacientů s KVO nejsou dostatečné. Přidání aliskirenu k inhibitoru ACE nebo k ARB zlepšilo u pacientů se srdečním selháním dílčí hodnocené parametry (NT-proBNP v oběhu a aldosteron vyloučený močí), přestože nebyl zaznamenán vliv na krevní tlak a duální léčba byla dobře snášena [42]. Účinek duální léčby s inhibitorem reninu přidaným k inhibitoru ACE nebo k ARB u pacientů s KVO musí být ověřen v rozsáhlých dlouhodobých klinických studiích.

Duální blokáda systému renin–angiotensin–aldosteron u onemocnění ledvin

U pacientů s CKD vedla duální blokáda inhibitorem ACE a ARB v porovnání s monoterapií těmito léčivy k účinnějšímu snížení krevního tlaku a proteinurie [43–45,46*,47,48], zejména v případech, kdy byla vstupní proteinurie vysoká. Všechny tyto studie byly malé, přičemž proteinurie v nich byla dílčím hodnoceným parametrem. Získat spolehlivé údaje o výskytu nežádoucích účinků v těchto studiích není možné [46*], a hodnocení celkového přínosu je tak obtížné. Jediná rozsáhlá randomizovaná kontrolovaná studie (COOPERATE) s použitím duální blokády s inhibitorem ACE a ARB u CKD s proteinurií [49] byla nedávno stažena, protože při pokusu o použití jejích výsledků v metaanalýze byly odhaleny nesrovnalosti v údajích i v uspořádání studie [50,51]. Proto dosud chybějí důkazy o příznivém účinku kombinace inhibitoru ACE a ARB na tvrdé hodnocené cílové parametry u CKD. Nedávno byly zveřejněny výsledky působení duální blokády s inhibitorem ACE a s ARB na hodnocené cílové renální parametry u pacientů s KVO ve studii ONTARGET – rozsáhlé ($n = 25\,620$) a dlouhodobé (doba sledování 56 měsíců) klinické studii [52**]. Přes příznivý účinek na mikroalbuminurii byla duální blokáda spojena s horšími výslednými renálními ukazateli, což vyvolalo ostré diskuse. Na jedné straně nebyla studie dobře navržena pro sledování renálních parametrů [53], tj. zařazení pacienti měli nízké renální riziko, sporný byl výběr sloučeného hodnoceného parametru (který zahrnoval akutní dialýzu) a k zaznamenání hodnocených cílových renálních parametrů byly použity subop-

timální metody. Na druhé straně studie dokládá, že duální blokáda pomocí inhibitoru ACE a ARB může mít nepříznivý dopad při použití u pacientů s KVO s nízkým renálním rizikem. U těchto pacientů je hlavním mechanismem podílejícím se na nadměrném výskytu akutního renálního selhání pokles glomerulárního tlaku; studie dokládá, že tento nežádoucí účinek duální blokády není vyvážen významnějšími příznivými účinky. Co se týče výběru pacientů ve studii ONTARGET, v současné době by nebylo rozumné extrapolovat tyto výsledky na pacienty s CKD a se zjevnou proteinurií, protože vzhledem k antiproteinurickému potenciálu duální blokády může být poměr přínosu a rizika u těchto pacientů výrazně odlišný. Obecně by bylo logické konstatovat, že možný přínos duální blokády pomocí inhibitoru ACE a ARB závisí na specifickém rizikovém profilu populace ve studii, jak také bylo naznačeno při podskupinové analýze studie ONTARGET. Ta prokázala, že duální blokáda má nepříznivé účinky pouze u osob s nízkým renálním rizikem (tj. bez diabetu a hypertenze nebo bez albuminurie), přičemž u pacientů s albuminurií byla pozorována tendence k lepším výsledným renálním ukazatelům [52**]. Současné údaje naznačují nepřítomnost příznivých účinků (nebo dokonce zvýšené riziko) u pacientů bez proteinurie nebo s nízkou proteinurií a s nízkým renálním rizikem, tj. u populace, u níž nelze předpokládat, že by měla užitek z přidavných účinků duální blokády na proteinurii. Očekáváme výsledky studií LIRICO [54] a VA NEPHRON-D [55], které zkoumají účinky kombinace inhibitoru ACE a ARB na tvrdé hodnocené cílové parametry u pacientů se zjevnou proteinurií. Souhrnně lze říci, že navzdory monoterapeutické blokádě RAAS může být duální blokáda pomocí inhibitoru ACE a ARB užitečná u pacientů s CKD a se zjevnou proteinurií, nikoli však jako standardní postup ve vedení léčby CKD.

Přes riziko hyperkalémie byl v několika malých studiích u pacientů s CKD zkoumán účinek přidání MRB k inhibitoru ACE nebo k ARB [56–59]. V souladu s experimentálními údaji prokazujícími příznivé působení na morfologické poškození ledvin byl prokázán výraznější vliv na proteinurii a krevní tlak, zatímco účinek na renální funkce byl podobný [60]. Incidence hyperkalémie a gynekomastie byla zvýšená pouze při použití neselektivního MRB spironolactonu, ne však u selektivního MRB eplerenonu. U pacientů s CKD a s proteinurií byly také zkoumány účinky trojitě blokády pomocí MRB, inhibitoru ACE a ARB: trojitá blokáda vedla ke stejnému snížení proteinurie jako kombinace MRB a inhibitoru ACE, ale v porovnání s kombinací inhibitoru ACE a ARB bylo toto snížení výraznější [61]. V dalších dvou studiích [62,63] byly prokázány lepší výsledky při použití trojkombinace MRB, inhibitoru ACE a ARB v porovnání s dvojkombinací inhibitoru ACE a ARB. U trojitě blokády byl pozorován vyšší výskyt hyperkalémie a větší (počáteční) pokles renálních funkcí, pravděpodobně v souvislosti s diuretickým účinkem MRB. Je ale ještě třeba zjistit dlouhodobý vliv duální (nebo trojitě) blokády s MRB na výsledné renální ukazatele, mortalitu a bezpečnost u pacientů s CKD. U pacientů s CKD s vypočítanou glomerulární fil-

trací (estimated glomerular filtration rate, eGFR) vyšší než 30 ml/min/1,73 m² s přetrvávající proteinurií přes léčbu maximálními dávkami inhibitoru ACE nebo ARB však může být přidána nízká dávka MRB ke snížení proteinurie, při častém monitorování kalémie [1,58].

V současné době jsou dostupné pouze omezené klinické zkušenosti, co se týče přidání inhibitoru reninu k inhibitoru ACE nebo k ARB u pacientů s CKD. U diabetické nefropatie vedla kombinace inhibitoru reninu a ARB k účinnějšímu snížení proteinurie oproti monoterapii s ARB, nezávisle na ovlivnění krevního tlaku [64**] (tab. 3). Incidence hyperkalémie a nežádoucích účinků byla v obou skupinách podobná. V dosud probíhajících studiích (např. ALTITUDE) [65] se hodnotí úloha inhibitoru reninu v prevenci kardiovaskulárních příhod a jeho vliv na tvrdé hodnocené cílové parametry při CKD.

Optimalizace účinnosti blokády systému renin–angiotensin–aldosteron – jiné způsoby léčby než duální blokáda

V bouřlivých diskusích o duální blokáde je důležité mít na paměti cíle léčby – zvýšení ochrany cílového orgánu, tedy oddálení progresu onemocnění do ESRD, a prevenci kardiovaskulárních příhod. Podle současných doporučení je v léčbě CKD a srdečního selhání první volbou monoterapeutická blokáda RAAS [1,3]. Dříve než se zváží duální blokáda, mělo by být dosaženo optimálního účinku monoterapeutického léčiva. Toho lze docílit dostatečným dávkováním jednotlivého léčiva a úpravou (subklinické) hypervolémie pacienta.

Optimální dávkování z hlediska proteinurie může znamenat vyšší dávky, než jsou dávky potřebné k úpravě krevního tlaku; to platí pro monoterapii jak inhibitorem ACE, tak ARB [66–69]. Je zajímavé, že všechny studie duální blokády RAAS popsané výše, kromě jedné [29], popsaly spíše fixní dávkové kombinace než uplatnění schématu, kdy se před přidáním druhého blokátoru RAAS nejdříve hledá odpovídající dávka jednotlivého léčiva. Zaznamenané příznivé účinky kombinované léčby mohou tudíž souviset se submaximální dávkou monoterapie a monoterapie ve vyšších dávkách by teoreticky mohla být stejně účinná.

Potenciál individualizovaného přístupu v optimalizaci renoprotektivní léčby založené na blokáde RAAS je podpořen důkazy na několika úrovních. Především odpověď na monoterapeutickou blokádu RAAS se u jednotlivých pacientů výrazně liší, přičemž tyto rozdíly značně převyšují rozdíly mezi jednotlivými léčivy [70]. Dále existují i důkazy o tom, že dávky inhibitoru ACE a dávky ARB potřebné k dosažení maximálního antiproteinurického účinku se u jednotlivých pacientů také liší [66,71]. Tato skutečnost podporuje postup s individuální titrací dávky. Rozdíly v léčebné odpovědi na určitou dávku mohou být důsledkem odlišností v onemocnění ledvin, v genetickém pozadí nebo v odlišné farmakokinetice ve vztahu k zachování renálních funkcí [70,72]. Ve studii prováděné na našem pracovišti byl antiproteinuric-

ký účinek kombinace inhibitoru ACE a ARB zkoumán pro individuálně nastavenou maximální účinnou dávku [66]. Při optimálně titrované dávce klesla proteinurie ze vstupní hodnoty 4,5 g/den na 1,0 g/den. Při použití kombinované léčby byl pozorován další, 30% pokles v porovnání s monoterapií. Příznivé výsledky studií testujících mnohem vyšší dávky ARB, než jsou dávky obecně doporučované, ospravedlňují další výzkum této koncepce a údaje o bezpečnosti jsou také povzbuzivé [67,69].

Rozhodujícím činitelem v účinnosti blokády RAAS při hypertenzi, KVO a CKD je stav hydratace [1–3], což se bohužel často opomíjí [73*]. Retence sodíku a vody má ústřední význam v patofyziologii srdečního selhání [74], hypertenze [75] (zejména ve spojení s nadměrnou hmotností) [76] a CKD s proteinurií [77,78]. Hypervolémie je zpravidla spojena s obleněnou odpovědí na blokádu RAAS [79,80]. Zásah pomocí diuretické léčby [80,81] nebo omezením příjmu sodíku ve stravě [79,82,83] obnovuje nebo zvyšuje účinky blokády RAAS na krevní tlak a proteinurii. U pacientů s proteinurií bylo jednoznačně prokázáno, že k dosažení optimální léčebné odpovědi na blokádu RAAS je nutno zkombinovat omezení příjmu sodíku a diuretickou léčbu [84*]. Stav sodíku v organismu je bohužel jen málokdy monitorován, natož optimalizován, a to dokonce ani v klinických studiích KVO a CKD, jak bylo nedávno vyhodnoceno [73*] a potvrzeno vzhledem k nedostatku údajů o 24hodinovém vylučování sodíku v mnoha studiích [8,64**,85–90]. Omezení příjmu sodíku ve stravě a/nebo diuretická léčba jsou zahrnuty v oficiálních doporučeních pro léčbu hypertenze, srdečního selhání a CKD [1–3]. U srdečního selhání je podávání diuretik standardním postupem v kontrole objemového přetížení, ne však s cílem zlepšit léčebnou odpověď na blokádu RAAS.

Vzhledem k nedostatku zájmu o stav hydratace jako o intervenční cíl nebyly omezení příjmu sodíku ve stravě a/nebo diuretická léčba před zavedením duální blokády RAAS systematicky zahrnuty do renoprotektivních schémat. V tomto směru bychom měli poznamenat, že postupy směřující k úpravě stavu hydratace mohou vykazovat přídavný příznivý účinek na krevní tlak a proteinurii ve stejném nebo vyšším rozsahu, jak bylo popsáno ve většině studií duální blokády [66,84*,91–97] (obr. 2). V současnosti se zkoumá, zda vede kombinace inhibitoru ACE a ARB k lepším léčebným výsledkům než monoterapeutická blokáda RAAS ve spojení s opatřeními na úpravu stavu hydratace (studie DUAAL, Dutch Trial Register, NTR675).

Vstříc racionálním léčebným schématům na podkladě blokády systému renin–angiotensin–aldosteron

Reziduální proteinurie při inhibici RAAS vypovídá o dalším vývoji poklesu renálních funkcí [98]. Toto tvrzení je v souladu s experimentálními údaji, které prokazují, že proteinurie indukuje tubulointersticiální zánět a progresivní fibrózu [99]. Tyto úvahy, podporující patogenetickou úlohu proteinurie v progresivním poškození ledvin, poskytují odůvodně-

Tabulka 3 Duální blokáda u pacientů s onemocněním ledvin

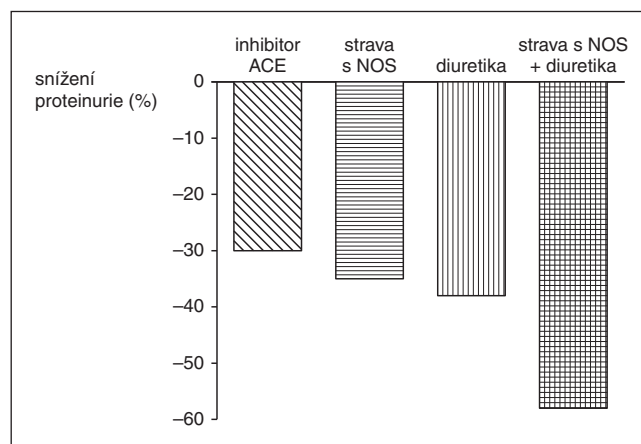
Duální léčba	Studie (rok)	Uspořádání studie	Populace	Intervence I	Účinnost duální blokády RAAS	Bezpečnost duální blokády RAAS	Poznámky
ACEI/ARB	CALM [43] (2000)	RKS, 12 týdnů	DM2 s mikroalbuminurií, 199 pacientů	lisinopril 20 mg/d + candesartan 16 mg/d lisinopril 20 mg/d candesartan 16 mg/d	výraznější pokles UAE výraznější pokles TK	žádné rozdíly v NÚ výraznější vzestup sér. konc. K ⁺ výraznější pokles ren. funkcí žádné rozdíly v přerušení studie	submaximální dávky ARB
ACEI/ARB	COOPERATE [49] (2003) STAŽENA	RKS, 36 měsíců	CKD s proteinurií bez DM, 263 pacientů	trandolapril 3 mg/d + losartan 100 mg/d trandolapril 3 mg/d losartan 100 mg/d	pomalejší progresie do ESRD výraznější pokles UPE	žádné rozdíly v NÚ žádné rozdíly v hyperkalémii žádné rozdíly v přerušení studie	stažena z důvodu závažných rozporů v uspořádání studie a údajích
ACEI/ARB	MacKinnon a spol. [44] (2006)	metaanalýza, ± 12 týdnů	CKD s proteinurií, 654 pacientů	kombinace ACEI + ARB ACEI	výraznější pokles UPE výraznější pokles TK	výraznější vzestup sér. konc. K ⁺ žádné rozdíly v poklesu ren. funkcí	metaanalýza 21 RKS (včetně COOPERATE) dávky ACEI a ARB v někt. studiích submaximální přínos přitomen u CKD s DM i bez DM
ACEI/ARB	IMPROVE [45] (2007)	RKS, 20 týdnů	HT s albuminurií (100 %), DM a/nebo KV onemocněním, 405 pacientů	ramipril 10 mg/d + irbesartan 150–300 mg/d ramipril 10 mg/d	výraznější pokles UAE u makroalbuminurie a/nebo DM2 podobný pokles UAE u mikroalbuminurie bez DM2 výraznější pokles TK	žádné rozdíly v NÚ žádné rozdíly v hyperkalémii podobný pokles ren. funkcí žádné rozdíly v přerušení studie	přínos závislý na vstupní hodnotě UAE a přítomnosti DM2
ACEI/ARB	Kunz a spol. [46*] (2008)	metaanalýza, ± 4 měsíce	CKD s albuminurií, 752 pacientů	kombinace ACEI + ARB ACEI ARB	výraznější pokles UAE u mikro- i makroalbuminurie a u CKD bez DM i s DM vliv na TK nespecifikován	více přerušení studie nedostatečné údaje o bezpečnosti	metaanalýza 23 RKS (výjma COOPERATE) přínos nezávislý na vstupní hodnotě UAE, přítomnosti DM ani délce sledování (1–4 oproti 5–12 měs.) dávky ACEI a ARB v někt. studiích submaximální
ACEI/ARB	VALERIA [47] (2008)	RKS, 30 týdnů	HT s mikroalbuminurií, 133 pacientů	lisinopril 20 mg/d + valsartan 320 mg/d lisinopril 40 mg/d valsartan 320 mg/d	výraznější pokles UAE podobný pokles TK	vyšší výskyt NÚ vyšší výskyt hypotenze vyšší výskyt hyperkalémie	poloviční dávka ACEI při duální blokáde
ACEI/ARB	Catapano [48] (2008)	metaanalýza, ± 4 měsíce	primární GN s proteinurií, 425 pacientů	kombinace ACEI + ARB ACEI ARB	výraznější pokles UPE podobný pokles TK	žádné rozdíly v NÚ výraznější vzestup sér. konc. K ⁺ žádné rozdíly v ren. funkcích žádné rozdíly v přerušení studie	metaanalýza 13 RKS dávky ACEI a ARB v někt. studiích submaximální
MRB/ACEI, MRB/ARB	Schjoedt a spol. [56] (2006)	RKS, 8 týdnů	DM s makroalbuminurií, 20 pacientů	spironolacton 25 mg/d + ACEI nebo ARB ACEI nebo ARB	výraznější pokles UAE výraznější pokles denního, ne však nočního TK	žádné rozdíly v NÚ žádné rozdíly v hyperkalémii žádné rozdíly v přerušení studie	24hod. měření TK
MRB/ACEI	Epstein a spol. [57] (2006)	RKS, 12 týdnů	DM s mikroalbuminurií, 268 pacientů	eplerenon 50 nebo 100 mg/d + enalapril 20 mg/d enalapril 20 mg/d	výraznější pokles UAE podobný pokles TK	žádné rozdíly v hyperkalémii žádné rozdíly v NÚ žádná gynekomastie	u eplerenonu 50 mg/d oproti 100 mg/d dosaženo podobného přínosu

Tabulka 3 Duální blokáda u pacientů s onemocněním ledvin (pokračování)

Duální léčba	Studie (rok)	Uspořádání studie	Populace	Intervence I	Účinnost duální blokády RAAS	Bezpečnost duální blokády RAAS	Poznámky
MRB/ACEI, MRB/ARB	Navaneethan a spol. [58] (2009)	metaanalýza, ± 18 týdnů	CKD s albuminurií, 845 pacientů	spironolacton 25–50 mg/d + ACEI nebo ARB eplerenon 50–200 mg/d + ACEI ACEI nebo ARB	výraznější pokles UAE výraznější pokles TK	výšší výskyt gynekomastie u spironolactonu, ale ne u eplerenonu výšší výskyt hyperkalémie u spironolactonu, ale ne u eplerenonu žádné rozdíly v poklesu ren. funkcí	metaanalýza 10 RKS přínos přítomen u CKD s DM i bez DM
MRB/ACEI, ARB/ACEI	Mehdi a spol. [59] (2009)	RKS, 48 týdnů	DM s makroalbuminurií, 81 pacientů	spironolacton 25 mg/d + lisinopril 80 mg/d losartan 100 mg/d + lisinopril 80 mg/d lisinopril 80 mg/d	výraznější pokles UAE u MRB/ACEI než u ACEI podobný pokles UAE u ARB/ACEI jako u ACEI podobný pokles TK	více přerušení studie u MRB/ACEI výraznější vzestup sér. konc. K ⁺ u MRB/ACEI a ARB/ACEI podobný pokles ren. funkcí	24hod. měření TK lepší výsledky nezávislé na TK
IR/ARB	AVOID [64**] (2008)	RKS, 6 měsíců	DM s makroalbuminurií, 599 pacientů	aliskiren 150–300 mg/d + losartan 100 mg/d losartan 100 mg/d	výraznější pokles UAE výraznější pokles TK	žádné rozdíly v NÚ žádné rozdíly v hyperkalémii výraznější pokles ren. funkcí u placeba	rychlá titrace aliskirenu

ACEI (angiotensin-converting enzyme inhibitor) – inhibitor angiotensin-konvertujícího enzymu; ARB (angiotensin II type 1 receptor blocker) – blokátor receptoru pro angiotensin II typu 1; CKD (chronic kidney disease) – chronické onemocnění ledvin; DM – diabetes mellitus 2. typu; ESRD (end-stage renal disease) – terminální selhání ledvin; GN – glomerulonefritida; HT – hypertenze; IR – inhibitor reninu; KV – kardiovaskulární; MRB (mineralocorticoid receptor blocker) – blokátor mineralokortikoidních receptorů; NU – nežádoucí účinky; RAAS – systém renin-angiotensin-aldosteron; ren. – renální; sér. konc. – sérová koncentrace; TK – krevní tlak; UAE (urinary albumin excretion) – albumin vyloučený močí; UPE (urinary protein excretion) – bílkovina vyloučená močí

Obrázek 2 Porovnání účinku přidání inhibitoru angiotensin-konvertujícího enzymu a volumových opatření k ARB



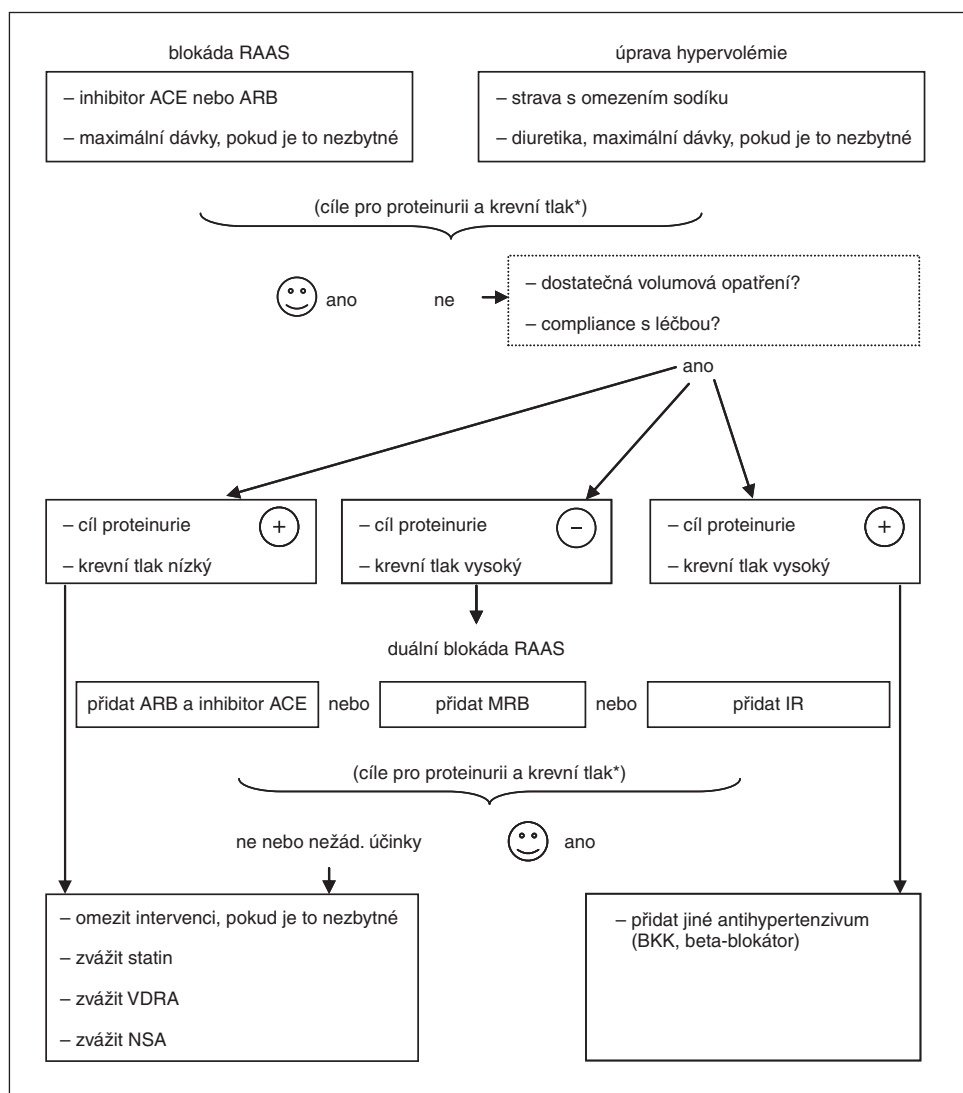
Antiproteinurický účinek přidání inhibitoru angiotensin-konvertujícího enzymu (ACE), stravy s nízkým obsahem sodíku (NOS), diuretik a stravy s nízkým obsahem sodíku spolu s diuretiky k blokátoru receptoru AT₁ pro angiotensin II (ARB) u pacientů s chronickým onemocněním ledvin. Nejvýznamnějšího antiproteinurického účinku bylo dosaženo přidáním kombinace volumových opatření (stravy s nízkým obsahem sodíku a diuretik) k monoterapii ARB.

Údaje převzaty z [66,84*,91–97].

ní pro to, aby byla renoprotektivní léčba zaměřena na maximální snížení proteinurie [100]. Nehledě na úspěchy anti-proteinurických léčebných zásahů [101] a na jejich obecné uznání jako cíle léčby bychom měli mít na paměti, že titrace dávek z hlediska proteinurie nebyla dosud prospektivně testována v randomizované kontrolované studii. Prospektivní údaje získané u zvířat [102] i retrospektivní údaje u lidí [103] naznačují, že slabá antiproteinurická odpověď na podání inhibitoru ACE je důsledkem pokročilejší intersticiální fibrózy a odráží tedy horší dlouhodobou prognózu. Pokud tomu tak je, nemusí intenzifikační léčebné postupy s cílem snížit proteinurii univerzálně vést ke zlepšení dlouhodobé prognózy, přestože dojde k dalšímu snížení proteinurie. Tyto úvahy jsou podpořeny údaji získanými u zvířat, které prokazují, že razantní antiproteinurická léčba může přispět k úpravě krevního tlaku a proteinurie, nicméně bez zlepšení [104] nebo dokonce se zhoršením [105] strukturálního poškození ledvin. Možnost disociace mezi zlepšením proteinurie a zhoršením renálního strukturálního tubulointersticiálního poškození je předmětem zájmu, protože strukturální poškození ledvin není obvykle v běžných klinických podmínkách monitorováno vzhledem k nutnosti provádět opakované renální biopsie. Proto je naléhavě nutné najít neinvazivní biomarkery pro monitorování závažnosti a vývoje renálního tubulointersticiálního poškození [106]. V tomto ohledu by mohla být užitečná molekula poškození ledvin 1 v moči (kidney injury molecule 1, KIM-1), která je markerem tubulárního poškození [107], přestože je ještě třeba prokázat její dlouhodobý prognostický význam u CKD.

Na druhé straně, v klinické praxi je reziduální proteinurie při blokáde RAAS, nebo lépe slabá odpověď na léčbu, často alespoň zčásti způsobena stavem hypervolemie [73*], dokonce i když nejsou přítomny zjevné otoky [108]. Hypervo-

Obrázek 3 Návrh léčebného schématu pro optimalizaci blokády RAAS u CKD s proteinurií – „HONEST-1“



Úvodní léčba pomocí inhibitoru angiotensin-konvertujícího enzymu (ACE) nebo blokátoru receptoru AT₁ pro angiotensin II (ARB), titrovaných na optimální antiproteinurický účinek. Úprava (subklinické) hypervolémie – která je téměř univerzálně přítomna – je většinou nezbytná. Současné cíle léčby jsou proteinurie nižší než 1,0 g/den a krevní tlak pod 125/75 mm Hg.

BKK – blokátor kalciových kanálů; CKD (chronic kidney disease) – chronické onemocnění ledvin; HONEST – Holland Nephrology Study Group; IR – inhibitor reninu; MRB (mineralocorticoid receptor blocker) – blokátor mineralokortikoidních receptorů; NSA – nesteroidní antirevmatika; RAAS – systém renin–angiotensin–aldosteron; VDRA – aktivátor receptoru pro vitamin D

lémii lze upravit omezením příjmu sodíku v kombinaci s diuretickou léčbou [80,84*]. Zatímco moč sebraná za 24 hodin poskytuje informace o příjmu sodíku, sama o sobě nevypovídá o rozsahu hypervolémie. Bylo by proto nanejvýš užitečné mít k dispozici „index přebytečného objemu“, který by vypovídal o tom, zda může další úprava stavu hydratace (tj. vyšší dávka diuretik, přísnější dietní opatření) přinést příznivé výsledky. U pacientů s proteinurií můžeme považovat nekontrolovaný krevní tlak při blokáde RAAS za indikátor přetrvávající hypervolémie, jelikož krevní tlak nezávislý na RAAS odráží objemové přetížení. Kromě toho je z tohoto hlediska slibným markerem NT-proBNP (Slagman M. C., nepublikované údaje). V podmínkách monoterapeutické blokády RAAS je proto racionální před nasazením duální blokády RAAS nejdříve upravit hypervolémii. Praktické uplatnění tohoto postupu, tak jak bylo navrženo

skupinou HONEST (Holland Nephrology Study), je uvedeno na obrázku 3 („HONEST-1“). Tento postup podporují také studie provedené na zvířatech, jelikož u renálního poškození s proteinurií by mohlo omezení příjmu sodíku ve stravě eliminovat nežádoucí dopad (poměrně mírného) preexistujícího intersticiálního poškození vzniklého jako odpověď na podání inhibitoru ACE [109]; duální blokáda by však nemohla překonat rezistenci vůči monoterapii inhibi- torem ACE [110].

Závěr

Kombinace látek blokujících RAAS byly testovány v různých podmínkách KVO a CKD; obecně vedly k posílení léčebného účinku vzhledem k dílčím hodnoceným cílovým parametrům, jako jsou krevní tlak a proteinurie, nicméně je-

jich dlouhodobý přínos není jasný a může se u jednotlivých skupin pacientů lišit.

Navrhujeme, aby se před případným zavedením duální blokády věnovalo více pozornosti dosažení optimálního účinku blokády RAAS pomocí monoterapie, což zahrnuje individuální titraci dávky a jednoznačnou úpravu hypervolémie. Zbývá ještě prokázat, zda přidání duální blokády k omezení příjmu sodíku a/nebo diuretické léčbě dále zlepšší odpověď na léčbu. V případě CKD by měla být duální blokáda RAAS omezena na použití u pacientů, u nichž přetrvává proteinurie i přes maximální monoterapeutickou blokádu RAAS a adekvátní volumovou kontrolu, přestože je ještě nutno prokázat dlouhodobé výhody tohoto postupu. U vybraných pacientů se srdečním selháním může být použita kombinace MRB a inhibitoru ACE nebo ARB, ale u KVO podle dostupné literatury prakticky není indikována léčba kombinací inhibitoru ACE a ARB. S velkým zájmem očekáváme výsledky probíhajících studií hodnotících vliv duální blokády s inhibitorem reninu a inhibitorem ACE nebo ARB na tvrdé hodnocené cílové kardiovaskulární a renální parametry.

Spíše než studie testující jednotlivé kombinace léčiv by podle našeho názoru měly být v budoucnu navrženy studie zkoumající strategie zaměřené na maximální snížení proteinurie, doprovázené přiměřeným sledováním možných nežádoucích účinků.

Odkazy a doporučená literatura

Zvláště významné práce zveřejněné během roku přípravy tohoto přehledového článku jsou označeny takto:

- = významné,
- = mimořádně významné.

1. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004; 43:S1–S290.
2. Mancia G, Laurent S, Gabiti-Rosei E, *et al.* Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009; 27:2121–2158.
3. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, *et al.* 2009 focused update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation* 2009; 119:1977–2016.
4. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, *et al.* Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342:145–153.
5. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325:293–302.
6. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, *et al.* Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359:995–1003.
7. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993; 329:1456–1462.
8. 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.
9. Atlas SA. The renin-angiotensin aldosterone system: pathophysiological role and pharmacologic inhibition. *J Manag Care Pharm* 2007; 13:9–20.
10. Verdecchia P, Angeli F, Mazzotta G, *et al.* The renin angiotensin system in the development of cardiovascular disease: role of aliskiren in risk reduction. *Vasc Health Risk Manag* 2008; 4:971–981.
11. Fyhrquist F, Sajonmaa O. Renin-angiotensin system revisited. *J Intern Med* 2008; 264:224–236.
12. Gaddam KK, Pimenta E, Husain S, Calhoun DA. Aldosterone and cardiovascular disease. *Curr Probl Cardiol* 2009; 34:51–84.
13. Cortinovis M, Perico N, Cattaneo D, Remuzzi G. Aldosterone and progression of kidney disease. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2009; 3:133–143.
14. Gradman AH, Kad R. Renin inhibition in hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:519–528.
15. Peixoto AJ, Orias M. Is there a role for direct renin inhibitors in chronic kidney disease? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009; 18:397–403.
16. van de Wal RM, Plokker HW, Lok DJ, *et al.* Determinants of increased angiotensin II levels in severe chronic heart failure patients despite ACE inhibition. *Int J Cardiol* 2006; 106:367–372.
17. Huang XR, Chen WY, Truong LD, Lan HY. Chymase is upregulated in diabetic nephropathy: implications for an alternative pathway of angiotensin II-mediated diabetic renal and vascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:1738–1747.
18. Burnier M, Brunner HR. Angiotensin II receptor antagonists. *Lancet* 2000; 355:637–645.
19. Bombardier AS, Klemmer PJ. The incidence and implications of aldosterone breakthrough. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007; 3:486–492.
20. Sato A, Saruta T. Aldosterone breakthrough during angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. *Am J Hypertens* 2003; 16:781–788.
21. Navis G, de Jong P, Donker AJ, *et al.* Diuretic effects of angiotensin-converting enzyme inhibition: comparison of low and liberal sodium diet in hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987; 9:743–748.
22. Staessen JA, Li Y, Richart T. Oral renin inhibitors. *Lancet* 2006; 368:1449–1456.
23. Delyani JA. Mineralocorticoid receptor antagonists: the evolution of utility and pharmacology. *Kidney Int* 2000; 57:1408–1411.
24. Sealey JE, Laragh JH. Aliskiren, the first renin inhibitor for treating hypertension: reactive renin secretion may limit its effectiveness. *Am J Hypertens* 2007; 20:587–597.
25. Phillips CO, Kashani A, Ko DK, *et al.* Adverse effects of combination angiotensin II receptor blockers plus angiotensin-converting enzyme inhibitors for left ventricular dysfunction: a quantitative review of data from randomized clinical trials. *Arch Intern Med* 2007; 167:1930–1936.
26. Azizi M, Linhart A, Alexander J, *et al.* Pilot study of combined blockade of the renin-angiotensin system in essential hypertensive patients. *J Hypertens* 2000; 18:1139–1147.
27. Doulton TW, He FJ, MacGregor GA. Systematic review of combined angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin receptor blockade in hypertension. *Hypertension* 2005; 45:880–886.
28. Scaglione R, Argano C, Di Chiara T, *et al.* Effect of dual blockade of renin-angiotensin system on TGFβ1 and left ventricular structure and function in hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 2007; 21:307–315.
29. Nishizaka MK, Zaman MA, Calhoun DA. Efficacy of low-dose spironolactone in subjects with resistant hypertension. *Am J Hypertens* 2003; 16:925–930.
30. Mahmud A, Mahgoub M, Hall M, Feely J. Does aldosterone-to-renin ratio predict the antihypertensive effect of the aldosterone antagonist spironolactone? *Am J Hypertens* 2005; 18:1631–1635.
31. Oparil S, Yarows SA, Patel S, *et al.* Efficacy and safety of combined use of aliskiren and valsartan in patients with hypertension: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2007; 370:221–229.
32. O'Brien E, Barton J, Nussberger J, *et al.* Aliskiren reduces blood pressure and suppresses plasma renin activity in combination with a thiazide diuretic, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, or an angiotensin receptor blocker. *Hypertension* 2007; 49:276–284.
33. Geiger H, Barranco E, Gorostidi M, *et al.* Combination therapy with various combinations of aliskiren, valsartan, and hydrochlorothiazide in hypertensive patients not adequately responsive to hydrochlorothiazide alone. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2009; 11:324–332.
34. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, *et al.* Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003; 349:1893–1906.
35. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, *et al.* Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358:1547–1559.
- Jde o největší ($n = 25\,620$) a nejdelší (průměrná doba sledování 56 měsíců) klinickou studii zkoumající účinek duální blokády s inhibicí ACE a ARB u pacientů s KVO. Její výsledky svědčí o tom, že tato léčba není přínosná z hlediska kardiovaskulárních příhod ani mortality a vykazuje více nežádoucích účinků, budou mít výrazný dopad na budoucí léčebná doporučení.
36. McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D, *et al.* Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study. The RESOLVD Pilot Study Investigators. *Circulation* 1999; 100:1056–1064.
37. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345:1667–1675.
38. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, *et al.* Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003; 362:767–771.
39. Lakhdar R, Al-Mallah MH, Lanfear DE. Safety and tolerability of angiotensin-converting enzyme inhibitor versus the combination of angiotensin-converting enzyme inhibitor and angiotensin receptor blocker in patients with left ventricular dysfunction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Card Fail* 2008; 14:181–188.
40. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, *et al.* The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341:709–717.
41. Pitt B, Remme W, Zannad F, *et al.* Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348:1309–1321.
42. McMurray JJ, Pitt B, Latini R, *et al.* Effects of the oral direct renin inhibitor aliskiren in patients with symptomatic heart failure. *Circ Heart Fail* 2008; 1:17–24.
43. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, *et al.* Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hyper-

- tension, microalbuminuria, and noninsulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *Br Med J* 2000; 321:1440–1444.
44. MacKinnon M, Shurraw S, Akbari A, *et al.* Combination therapy with an angiotensin receptor blocker and an ACE inhibitor in proteinuric renal disease: a systematic review of the efficacy and safety data. *Am J Kidney Dis* 2006; 48:8–20.
 45. Bakris GL, Ruilope L, Locatelli F, *et al.* Treatment of microalbuminuria in hypertensive subjects with elevated cardiovascular risk: results of the IMPROVE trial. *Kidney Int* 2007; 72:879–885.
 46. Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JF. 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.
 - Rozsáhlá metaanalýza kombinující výsledky mnoha plošně omezených studií antiproteinurického účinku duální blokády s inhibicí ACE a blokádou angiotensinového receptoru u pacientů s onemocněním ledvin, a tak umožňující hodnocení a diskuse o kombinaci inhibitoru ACE a ARB v této populaci.
 47. Menne J, Farsang C, Deak L, *et al.* Valsartan in combination with lisinopril versus the respective high dose monotherapies in hypertensive patients with microalbuminuria: the VALERIA trial. *J Hypertens* 2008; 26:1860–1867.
 48. Catapano F, Chiodini P, De Nicola L, *et al.* Antiproteinuric response to dual blockade of the renin-angiotensin system in primary glomerulonephritis: meta-analysis and metaregression. *Am J Kidney Dis* 2008; 52:475–485.
 49. Nakao N, Yoshimura A, Morita H, *et al.* Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361:117–124.
 50. Kunz R, Wolbers M, Glass T, Mann JF. The COOPERATE trial: a letter of concern. *Lancet* 2008; 371:1575–1576.
 51. Retraction–combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in nondiabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374:1226.
 52. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, *et al.* Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008; 372:547–553.
 - Tato sekundární analýza klinické studie představila nepříznivé výsledné renální ukazatele při dlouhodobé duální blokáde s inhibicí ACE a blokádou angiotensinového receptoru u pacientů s KVO. Mnoho diskusí vyvstalo ohledně (ne)platnosti interpretací a zobecnění v tomto článku.
 53. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, *et al.* Dual renin-angiotensin system blockade and kidney disease. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:278–279.
 54. Maione A, Nicolucci A, Craig JC, *et al.* Protocol of the Long-term Impact of RAS Inhibition on Cardiorenal Outcomes (LIRICO) randomized trial. *J Nephrol* 2007; 20:646–655.
 55. Fried LF, Duckworth W, Zhang JH, *et al.* Design of combination angiotensin receptor blocker and angiotensin-converting enzyme inhibitor for treatment of diabetic nephropathy (VA NEPHRON-D). *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4:361–368.
 56. Schjoed KJ, Rossing K, Juhl TR, *et al.* Beneficial impact of spironolactone on nephrotic range albuminuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2006; 70:536–542.
 57. Epstein M, Williams GH, Weinberger M, *et al.* Selective aldosterone blockade with eplerenone reduces albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1:940–951.
 58. Navaneethan SD, Nigwekar SU, Sehgal AR, Strippoli GF. Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; CD007004.
 59. Mehdi UF, Adams-Huet B, Raskin P, *et al.* Addition of angiotensin receptor blockade or mineralocorticoid antagonism to maximal angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:2641–2650.
 60. Kramer AB, van der Meulen EF, Hamming I, *et al.* Effect of combining ACE inhibition with aldosterone blockade on proteinuria and renal damage in experimental nephrosis. *Kidney Int* 2007; 71:417–424.
 61. Chrysostomou A, Pedagogos E, MacGregor L, Becker GJ. Double-blind, placebo-controlled study on the effect of the aldosterone receptor antagonist spironolactone in patients who have persistent proteinuria and are on long-term angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy, with or without an angiotensin II receptor blocker. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1:256–262.
 62. van den Meiracker AH, Baggen RG, Pauli S, *et al.* Spironolactone in type 2 diabetic nephropathy: effects on proteinuria, blood pressure and renal function. *J Hypertens* 2006; 24:2285–2292.
 63. Furumatsu Y, Nagasawa Y, Tomida K, *et al.* Effect of renin-angiotensin-aldosterone system triple blockade on nondiabetic renal disease: addition of an aldosterone blocker, spironolactone, to combination treatment with an angiotensin-converting enzyme inhibitor and angiotensin II receptor blocker. *Hypertens Res* 2008; 31:59–67.
 64. Parving HH, Persson F, Lewis JB, *et al.* Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008; 358:2433–2446.
 - Jde o první rozsáhlou ($n = 599$) klinickou studii hodnotící přínos kombinované léčby inhibicí reninu a inhibicí ACE u pacientů s onemocněním ledvin. Výsledky ukázaly, že v porovnání s monoterapií dochází k výraznějšímu antiproteinurickému a antihypertenznímu účinku, bez rozdílu ve výskytu nežádoucích účinků. Tyto výsledky jistě podnítil zahájení klinické studie dlouhodobých účinků duální blokády s inhibitorem reninu v této populaci.
 65. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, *et al.* Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardio-Renal Endpoints (ALTITUDE): rationale and study design. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24:1663–1671.
 66. Laverman GD, Navis G, Henning RH, *et al.* Dual renin-angiotensin system blockade at optimal doses for proteinuria. *Kidney Int* 2002; 62:1020–1025.
 67. Rossing K, Schjoed KJ, Jensen BR, *et al.* Enhanced renoprotective effects of ultrahigh doses of irbesartan in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Kidney Int* 2005; 68:1190–1198.
 68. Laverman GD, Remuzzi G, Ruggenenti P. ACE inhibition versus angiotensin receptor blockade: which is better for renal and cardiovascular protection? *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(Suppl 1):S64–S70.
 69. Weir MR, Hollenberg NK, Zappe DH, *et al.* Antihypertensive effects of double the maximum dose of valsartan in African-American patients with type 2 diabetes mellitus and albuminuria. *J Hypertens* 2010; 28:186–193.
 70. Laverman GD, de Zeeuw D, Navis G. Between-patient differences in the renal response to renin-angiotensin system intervention: clue to optimizing renoprotective therapy? *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2002; 3:205–213.
 71. Vogt L, Navis G, de Zeeuw D. Individual titration for maximal blockade of the renin-angiotensin system in proteinuric patients: a feasible strategy? *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(Suppl 1):S53–S57.
 72. Laverman GD, Bakker SJ, Navis GJ. Optimal dosing of renin-angiotensin-aldosterone system blockers for renal protection: a solved issue? *Diabetologia* 2009; 52:1217–1218.
 73. Krikken JA, Laverman GD, Navis G. Benefits of dietary sodium restriction in the management of chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009; 18:531–538.
 - Přehled hodnotící zásadní význam opatření týkajících se stavu sodíku v organismu (omezení příjmu sodíku ve stravě a diuretické léčby) ve vedení léčby onemocnění ledvin a zabývajících se jejich významným dopadem na léčebné využití.
 74. Schrier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341:577–585.
 75. Jenkins PG. Salt and hypertension. *Am J Kidney Dis* 2008; 51:1074–1075.
 76. Visser FW, Krikken JA, Muntinga JH, *et al.* Rise in extracellular fluid volume during high sodium depends on BMI in healthy men. *Obesity (Silver Spring)* 2009; 17:1684–1688.
 77. Rodriguez-Iturbe B, Herrera-Acosta J, Johnson RJ. Interstitial inflammation, sodium retention, and the pathogenesis of nephrotic edema: a unifying hypothesis. *Kidney Int* 2002; 62:1379–1384.
 78. Ritz E, Dikow R, Morath C, Schwenger V. Salt: a potential 'uremic toxin'? *Blood Purif* 2006; 24:63–66.
 79. Heeg JE, de Jong PE, van der Hem GK, de Zeeuw D. Efficacy and variability of the antiproteinuric effect of ACE inhibition by lisinopril. *Kidney Int* 1989; 36:272–279.
 80. 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 hydrochlorothiazide. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:1682–1685.
 81. Esnault VL, Ekhlasi A, Delcroix C, *et al.* Diuretic and enhanced sodium restriction results in improved antiproteinuric response to RAS blocking agents. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:474–481.
 82. Navis G, de Jong PE, Donker AJ, *et al.* Moderate sodium restriction in hypertensive subjects: renal effects of ACE-inhibition. *Kidney Int* 1987; 31:815–819.
 83. Houlihan CA, Allen TJ, Baxter AL, *et al.* A low-sodium diet potentiates the effects of losartan in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25:663–671.
 84. 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.
 - Klinická studie hodnotící potencující vliv omezení příjmu sodíku ve stravě a diuretické léčby na antiproteinurickou účinnost blokády angiotensinového receptoru u pacientů s onemocněním ledvin. Maximálního antiproteinurického účinku bylo dosaženo s trojitou léčbou – ARB s oběma typy ovlivnění metabolismu natria. Toto zjištění má rozsáhlé léčebné uplatnění.
 85. Maschio G, Alberti D, Janin G, *et al.* Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334:939–945.
 86. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, *et al.* The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998; 338:645–652.
 87. 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.
 88. Parving HH, Lehnert H, Brochner-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.
 89. Wright JT Jr, Bakris G, Greene T, *et al.* Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *J Am Med Assoc* 2002; 288:2421–2431.
 90. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, *et al.* The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med* 1994; 330:877–884.
 91. Russo D, Minutolo R, Pisani A, *et al.* Coadministration of losartan and enalapril exerts additive antiproteinuric effect in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2001; 38:18–25.
 92. Berger ED, Bader BD, Ebert C, *et al.* Reduction of proteinuria; combined effects of receptor blockade and low dose angiotensin-converting enzyme inhibition. *J Hypertens* 2002; 20:739–743.
 93. Ferrari P, Marti HP, Pfister M, Frey FJ. Additive antiproteinuric effect of combined ACE inhibition and angiotensin II receptor blockade. *J Hypertens* 2002; 20:125–130.
 94. Kincaid-Smith P, Fairley K, Packham D. Randomized controlled crossover study of the effect on proteinuria and blood pressure of adding an angiotensin II receptor antagonist to an angiotensin converting enzyme inhibitor in normotensive patients with chronic renal disease and proteinuria. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17:597–601.

95. Campbell R, Sangalli F, Perticucci E, *et al.* Effects of combined ACE inhibitor and angiotensin II antagonist treatment in human chronic nephropathies. *Kidney Int* 2003; 63:1094–1103.
96. Song JH, Lee SW, Suh JH, *et al.* The effects of dual blockade of the renin-angiotensin system on urinary protein and transforming growth factor-beta excretion in 2 groups of patients with IgA and diabetic nephropathy. *Clin Nephrol* 2003; 60:318–326.
97. Rutkowski P, Tylicki L, Renke M, *et al.* Low-dose dual blockade of the renin-angiotensin system in patients with primary glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2004; 43:260–268.
98. Ruggenenti P, Perna A, Remuzzi G. Retarding progression of chronic renal disease: the neglected issue of residual proteinuria. *Kidney Int* 2003; 63:2254–2261.
99. Abbate M, Remuzzi G. Proteinuria as a mediator of tubulointerstitial injury. *Kidney Blood Press Res* 1999; 22:37–46.
100. de Jong PE, Navis G, de Zeeuw D. Renoprotective therapy: titration against urinary protein excretion. *Lancet* 1999; 354:352–353.
101. 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.
102. Kramer AB, Laverman GD, van Goor H, Navis G. Inter-individual differences in antiproteinuric response to ACEi in established adriamycin nephrotic rats are predicted by pretreatment renal damage. *J Pathol* 2003; 201:160–167.
103. Luft V, Kliem V, Hamkens A, *et al.* Antiproteinuric efficacy of fosinopril after renal transplantation is determined by the extent of vascular and tubulointerstitial damage. *Clin Transplant* 1998; 12:409–415.
104. Wapstra FH, van Goor H, Navis G, *et al.* Antiproteinuric effect predicts renal protection by angiotensin-converting enzyme inhibition in rats with established adriamycin nephrosis. *Clin Sci (Lond)* 1996; 90:393–401.
105. Hamming I, Navis G, Kocks MJ, van Goor H. ACE inhibition has adverse renal effects during dietary sodium restriction in proteinuric and healthy rats. *J Pathol* 2006; 209:129–139.
106. Perico N, Cattaneo D, Remuzzi G. Kidney injury molecule 1: in search of biomarkers of chronic tubulointerstitial damage and disease progression. *Am J Kidney Dis* 2009; 53:1–4.
107. Waanders F, Vaidya VS, van Goor H, *et al.* Effect of renin-angiotensin-alldosterone system inhibition, dietary sodium restriction, and/or diuretics on urinary kidney injury molecule 1 excretion in nondiabetic proteinuric kidney disease: a post hoc analysis of a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2009; 53:16–25.
108. Bellizzi V, Scalfi L, Terracciano V, *et al.* Early changes in bioelectrical estimates of body composition in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:1481–1487.
109. Kramer AB, Bos H, van Goor H, Navis GJ. Sodium intake modifies the negative prognostic value of renal damage prior to treatment with ACE inhibitors on proteinuria induced by adriamycin. *Nephron Physiol* 2006; 103:43–52.
110. Bos H, Henning RH, De Boer E, *et al.* Addition of AT1 blocker fails to overcome resistance to ACE inhibition in adriamycin nephrosis. *Kidney Int* 2002; 61:473–480.

Estrogeny a kostní nemoc u chronického onemocnění ledvin – úloha FGF23

Jorge B. Cannata-Andía, Natalia Carrillo-López a Manuel Naves-Díaz

Oddělení pro výzkum kostí a minerálů, Ústřední univerzitní asturijská nemocnice, Výzkumný ústav královny Sofie, REDinREN del ISCIII, Oviedská univerzita, Oviedo, Asturie, Španělsko

Adresa pro korespondenci: Jorge B. Cannata-Andía, Servicio de Metabolismo Óseo y Mineral, Instituto Reina Sofía de Investigación, Hospital Universitario Central de Asturias, C/ Julián Clavería s/n, 33006 Oviedo, Asturias, España
E-mail: metoseo@hca.es

Estrogens and bone disease in chronic kidney disease: role of FGF23

Curr Opin Nephrol Hypertens 2010; 19:354–358
© 2010 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

Účel přehledu

Cílem přehledového článku je popsat přímé i nepřímé účinky estrogenů na kost se zvláštním důrazem na zhodnocení nedávných nálezů spojených s předpokládanou úlohou FGF23 v supresi parathormonu závislé na estrogenech.

Nové poznatky

Estrogeny působí na kostní buňky jednak přímo – snižují počet prekursorů osteoklastů a jejich diferenciaci, zvyšují apoptózu osteoklastů a stimulují proliferaci a diferenciaci osteoblastů, jednak nepřímo – modulují osu kalcium–fosfor–vitamin D–parathormon. V poslední době bylo prokázáno, že estrogeny v závislosti na dávce potlačují syntézu a sekreci parathormonu a nepřímým mechanismem snižují sérové koncentrace kalcitriolu a fosforu. Experimenty prováděné *in vivo* i *in vitro* potvrdily, že FGF23 pozitivně koreluje – také v závislosti na dávce – s dávkou estrogenů a s pozorovanými změnami koncentrace kalcitriolu a fosforu.

Souhrn

Tyto nové poznatky podporují význam nepřímých účinků estrogenů na kost a ukazují na úlohu FGF23 v regulaci parathormonu estrogeny.

Klíčová slova

estrogeny, FGF23, chronické onemocnění ledvin, parathormon

Úvod

Klíčovou úlohu v remodelaci kosti hrají estrogeny [1,2]. V současné době se předpokládá, že se tak děje převážně prostřednictvím přímých účinků estrogenů na kostní buňky [3–5]. Nicméně estrogeny mohou na kost působit také nepřímo – několika mechanismy zahrnujícími pravděpodobně inhibiční účinek na parathormon (PTH), zprostředkovaný fibroblastovým růstovým faktorem 23 (fibroblast growth factor 23, FGF23) [6–8,9*,10–12,13*].

Estrogeny a kost – jaká je situace?

Nedostatek estrogenů je hlavní příčinou osteoporózy u žen s fyziologickou funkcí ledvin a může mít také významný vliv u chronického onemocnění ledvin (chronic kidney disease, CKD) [14,15]. Nedostatek estrogenů vede k nerovnováze mezi kostní novotvorbou a resorpcí, přičemž převažuje resorpce [1,2]. Hormonální substituční léčba estrogeny či selektivními modulátory estrogenních receptorů (selective estrogen receptor modulator, SERM) působí preventivně proti ztrátě kostní hmoty a zlomeninám [16–20].

Osteoblasty i osteoklasty exprimují oba známé estrogenní receptory – ER α i ER β [3,4,21,22]; proto se předpokládalo, že účinky estrogenů na kostní remodelaci jsou způsobeny převážně přímými účinky estrogenů na osteoblasty a osteo-

klasty [3–5] zprostředkovanými komplexními mechanismy zahrnujícími několik parakrinních signálních drah.

Tento přímý účinek není ovšem jediným mechanismem v komplexním působení estrogenů na kostní a minerálový metabolismus. Estrogeny také prokazatelně zvyšují expresi receptoru pro vitamin D v duodenu [6], zvyšují absorpci kalcia [7], působí na epitelové kalciové kanály TRPV5 (transient receptor potential vanilloid 5), čímž zvyšují influx kalcia [8] a snižují expresi natrium-fosfátového (Na-Pi) kotransportéru IIa v proximálních kanálcích s následnou hypofosfatémií [9*]. Prokázalo se také, že estrogeny snižují koncentrace PTH u postmenopauzálních žen [10,11]. Původně se předpokládalo, že je tento účinek zprostředkovaný přímým mechanismem [12], nicméně v poslední době se objevily práce prokazující, že estrogeny snižují syntézu a sekreci PTH nepřímým mechanismem zahrnujícím FGF23 [13*]. Tyto výsledky otevírají novou cestu k vysvětlení několika estrogenních účinků, spojených s osou kalcium–fosfor–vitamin D–PTH, vedle již známého přímého působení estrogenů na kost.

Estrogenová signalizace a estrogenní receptory

Estrogeny mohou působit na své cílové tkáni „genomickými“ či „negenomickými“ účinky zprostředkovanými dvěma různými estrogenními receptory, geneticky zcela nepo-

dobnými, vykazujícími ovšem analogickou vazebnou kapacitu s ligandy a doménami vázajícími DNA. Distribuce obou receptorů v různých tkáních je dosud předmětem výzkumu [23,24], avšak jejich exprese byla extenzivně zkoumána převážně v kostních buňkách, kde jsou ER α zastoupeny ve větším množství než ER β . Exprese estrogenních receptorů je ve většině tkání mnohonásobně nižší než v klasických estrogen-responsivních reprodukčních orgánech [23,25]. Estrogenní receptory mohou také vázat SERM, působící (z důvodů, které se stále zkoumají) jako agonisté estrogenních receptorů v kosti a antagonisté v ostatních tkáních, například v prsu či děloze.

Genomická signální dráha je považována za klasickou a pravděpodobně nejdůležitější estrogenovou signální dráhu. Aktivace kaskády trvá 30–45 minut, ale k tomu, aby se vytvořilo potřebné množství proteinu, je zapotřebí několika hodin [22,25–27]. Při aktivaci klasické kaskády se estrogen váže na estrogenní receptor, dochází ke konfirmační změně receptoru, která vede k disociaci chaperonů, dimerizaci a aktivaci receptorové transkripční domény [28–30]. Klasický model regulace genové exprese zprostředkované estrogenními receptory zahrnuje sekvence DNA známé jako estrogen-responsivní elementy (ERE), které se nacházejí v promotorové oblasti estrogen-responsivních genů [31].

Vedle klasické vazby na ERE potřebují jiné promotory k zprostředkování vazby mezi estrogenním receptorem a DNA druhý transkripční faktor vázající DNA, jako například specifický protein 1 (specificity protein 1, Sp-1) či aktivací protein 1 (activating protein 1, AP-1) [32,33]. Navíc mnoho estrogen-responsivních genových promotorů obsahuje vazebná místa pro ERE a SP-1 a/nebo AP-1, která mohou být aktivována současně, a tak mohou modulovat genovou transkripci [34]. K těmto popsaným mechanismům závislým na ligandech je třeba dodat, že estrogenová signalizace může být také modulována nesteroidními molekulami, například epidermálním růstovým faktorem (epidermal growth factor, EGF) a růstovým faktorem 1 podobným inzulínu (insulin-like growth factor-1, IGF-1) [35].

Jak již bylo zmíněno, genomická steroidní signalizace vyžaduje dostatek času, nicméně některé tkáně jsou schopné odpovídat na estrogeny během sekund či minut prostřednictvím negenomických signálních kaskád, které zahrnují plazmatické estrogenní receptory spojené s membránou [36]. Prostřednictvím těchto genomických drah jsou po vazbě estrogenu na estrogenní receptory aktivovány různé signální kaskády, například fosfolipáza C (PLC)/proteinkináza C (PKC), Ras/Raf/MAPK, fosfatidylinositol-3-kináza (PI3K)/AKT a cAMP/proteinkináza A (PAK) [25,37–41]. Tyto signální kaskády různě interagují s dalšími kaskádami regulujícími genovou expresi.

Vliv estrogenů na kost a na osu kalcium–fosfor–vitamin D–PTH

Estrogeny působí na kostní metabolismus jednak přímo přes kostní buňky, jednak ovlivňují osu kalcium–fosfor–vitamin D–PTH.

Mechanismy zahrnuté v přímém působení estrogenů na kost byly extenzivně zkoumány. Stručně řečeno, estrogeny snižují počet prekursorů osteoklastů a tlumí jejich diferenciaci a naopak zvyšují jejich apoptózu; vedou tedy ke snížení kostní resorpce. Většina těchto účinků je zprostředkována ER α – v kaskádě RANK (*pozn. překl.: receptor activator of nuclear factor κ B*) – a zahrnují nejen snížení počtu četných cytokinů spojených s aktivitou osteoklastů, jako například interleukinu 1 (IL-1), IL-6, tumor-nekrotizujícího faktoru α (TNF α) a faktoru stimulujícího kolonie granulocytů a makrofágů (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF), ale také zvýšení tvorby transformujícího růstového faktoru β (transforming growth factor β , TGF β), který ovlivňuje apoptózu osteoklastů. Estrogeny mohou také působit na osteoblasty; stimulují jejich proliferaci a diferenciaci, zvyšují tvorbu osteoprotegerinu a snižují tvorbu RANKL (*pozn. překl.: receptor activator of nuclear factor κ B ligand*) [2,22,25,42].

Většina dostupných informací o různých účincích estrogenů na kost byla získána ze studií využívajících *in vitro* modely kostní dřeni i jiných typů kostních buněčných kultur. Tyto modely jsou nezbytné k pochopení hloubky signálních kaskád, ale bohužel neposkytují žádné informace o integrované fyziologické a patologické regulační úloze estrogenů v kostním a minerálovém metabolismu. *In vivo* se účinky estrogenů realizují komplexněji – s klíčovou regulační úlohou osy kalcium–fosfor–vitamin D–PTH v kostní remodelaci a kostním obratu. Jakékoli změny této osy mohou modifikovat a/nebo modulovat konečné účinky estrogenů na kostní buňky. Mezi těmito změnami jsou pravděpodobně nejvýznamnější změny PTH.

Je známo, že estrogeny mohou ovlivňovat syntézu PTH prostřednictvím změn kalcia, fosforu či vitaminu D. V poslední době bylo navíc prokázáno, že účinky estrogenů na PTH pravděpodobně vyžadují účast FGF23 [13*]. Souhrnně řečeno, estrogeny jsou přímo a úzce spojeny nikoli pouze s funkcí osteoklastů/osteoblastů, ale také s kaskádami, které ovlivňují osu kalcium–fosfát–vitamin D–PTH a tím kostní metabolismus.

Molekulární účinky estrogenů na osu kalcium–fosfor–vitamin D–PTH – pravděpodobná úloha FGF23

Nepříznivý vliv nedostatku estrogenů je lépe znám u žen bez postižení ledvin než u pacientek s CKD. Ve skutečnosti máme málo informací o úloze, kterou hraje nedostatek estrogenů v patogenezi a progresi CKD a minerálových kostních poruch (mineral bone diseases, MBD) (CKD-MBD). Epidemiologické a klinické studie naznačují, že estrogeny mohou snižovat koncentraci PTH [11,43], ale mechanismy, jimiž estrogeny vedou ke snížení syntézy a sekrece PTH, nejsou dosud plně pochopeny.

Účinky estrogenů snižující koncentraci PTH mohou být jednak přímé – působící přes receptory ER α a/nebo ER β na příštítná tělíska, jednak nepřímé – prostřednictvím zvýšení koncentrace kalcia, snížení sérové koncentrace fosforu

či ovlivněním buď sérové koncentrace kalcitriolu, nebo exprese receptorů pro vitamin D. Změny v těchto faktorech a některé další mohou vést k poklesu syntézy PTH.

V nedávno publikované experimentální studii byly dvě různé dávky estrogenů – v rozmezí běžně užívaných dávek v estrogenové substituční léčbě u žen – schopné zabránit ztrátě kostní hmoty a vedly ke snížení syntézy PTH a jeho sérových koncentrací [13^{*}]. Po extenzivním výzkumu byla ovšem exprese ER α či ER β v příštích tělískách vyloučena; tato skutečnost jasně ukazuje, že účinky estrogenů na příštích tělíska se uskutečňují jinými mechanismy.

Podání estrogenů vedlo v závislosti na dávce k významnému poklesu sérových koncentrací kalcitriolu a fosforu. Předchozí experimentální studie došly k podobným závěrům u potkanů s CKD po ovariektomii, u nichž po podání estrogenů následoval pokles sérové koncentrace PTH a fosfatémie; účinek byl též většinou závislý na dávce. Byla pozorována slabá odpověď kosti na estrogeny, která se následně po podání kalcitriolu upravila [17,18]. Příčiny příznivých účinků kalcitriolu a neadekvátní odpovědi kosti na estrogeny v případě, že nebyl současně podáván kalcitriol, plynou ze dvou skutečností: z poklesu sérové koncentrace fosforu a ze snížené tvorby kalcitriolu z důvodu CKD. V této studii nebyl potenciální přímý účinek estrogenů spojený s poklesem sérových koncentrací fosforu a kalcitriolu zvažován, tedy ani diskutován.

V dalších studiích byly pozorovány změny metabolismu vitaminu D po podání estrogenů; výsledky těchto studií jsou ovšem nekonzistentní. Některé studie popsaly možný vliv estrogenů na expresi receptorů pro vitamin D, převážně v intestinálním traktu; účinek estrogenů na sérové koncentrace kalcitriolu zůstává sporný [6,13^{*},44,45]. Vliv estrogenů na metabolismus vitaminu D byl vždy zkoumán v souvislosti s jejich účinkem na expresi receptorů pro vitamin D ve střevě a následné zvýšení střevní absorpce kalcia, což může definitivně ovlivnit koncentrace PTH. Účinky estrogenů na metabolismus vitaminu D a PTH byly tedy většinou hodnoceny jako závislé na kalcii. Až donedávna nebyly popsány jiné významné vazby mezi estrogeny a metabolismem vitaminu D; možný vliv FGF23 na tuto osu uvedla až studie provedená v poslední době [13^{*}].

V nedávno realizované experimentální studii vedlo podání estrogenů k poklesu sérových koncentrací PTH i kalcitriolu; pokles byl významně vyšší u kalcitriolu. Podle současných znalostí o regulaci PTH jsou tyto změny koncentrací kalcitriolu a PTH poněkud nejasné a velmi obtížně vysvětlitelné. Pokud v souladu s nejnovějšími poznatky připustíme, že v příštích tělískách nebyly zachyceny žádné estrogenní receptory [13^{*}], mělo by k poklesu PTH dojít prostřednictvím nepřímých mechanismů, zahrnujících potenciálně změny sérových koncentrací kalcia, fosforu či kalcitriolu.

Po podání estrogenů nebyly zjištěny žádné změny kalcémie, ale očekávaný pokles sérové koncentrace fosforu může částečně pomoci vysvětlit pokles syntézy PTH. Pozorovaný pokles sérových koncentrací kalcitriolu by měl vést ke zvýšení syntézy a sekrece PTH, nicméně byl pozorován pra-

vý opak – sérové koncentrace kalcitriolu a PTH v závislosti na podané dávce estrogenů poklesly. Proto jediné logické vysvětlení spočívá v tom, že zde působí jakýsi třetí faktor, který by mohl být odpovědný za neočekávanou koinciden- ci nízkých koncentrací kalcitriolu a PTH.

Jako faktor elegantně spojující a vysvětlující tyto výsledky byla identifikována vysoká koncentrace FGF23, která pozitivně korelovala s podáním estrogenů v závislosti na dávce a může tak vysvětlit pokles tvorby kalcitriolu a syntézy PTH.

FGF23 je hormon produkováný převážně v kosti, který má silný fosfaturický účinek a je zároveň schopný snížit koncentraci fosforu zvýšením jeho močové exkrece prostřednictvím inhibice fosfátového Na-P-kotransportéru, zodpovědného za reabsorpci fosfátu v proximálním tubulu [46]. FGF23 je také silným inhibitorem 1 α -hydroxylázy [47], což vede k poklesu koncentrace kalcitriolu; FGF23 působí též přímo na příštích tělíska, kde snižuje syntézu PTH [48].

Skutečnost, že estrogeny v závislosti na dávce korelují s velikostí inkrementů FGF23 a ty zase korelují s poklesem sérových koncentrací fosforu a kalcitriolu, podporuje koncept, že FGF23 hraje úlohu v estrogenové regulaci PTH. Navíc následné *in vitro* studie využívající buňky podobné osteoblastům ukázaly, že estrogeny v přítomnosti konstantních koncentrací fosforu a kalcia a bez přidaného kalcitriolu v kultivačním médiu zvýšily koncentrace FGF23 v závislosti na koncentraci a času na úrovni genové i proteino- vé exprese.

Proto integrace výsledků molekulárních studií provedených *in vivo* i *in vitro* významně podporuje hypotézu, že estrogeny snižují syntézu PTH v příštích tělískách prostřednictvím nepřímého mechanismu, zahrnujícího FGF23.

Integrovaný vliv estrogenů na kostní metabolismus – nedostatečné znalosti o úloze chronického onemocnění ledvin

Je obtížné shrnout všechny dosud známé přímé i nepřímé účinky estrogenů na kostní a minerálový metabolismus. Navíc není jednoduché extrapolovat výsledky z různých *in vivo* a *in vitro* studií, které používaly různé přístupy, metodiky a techniky, aniž bychom byli příliš spekulativní a ignorovali důkazy. Abychom však mohli dokončit tento přehled, pokusíme se (s vědomím výše zmíněných omezení) shrnout některé z účinků estrogenů, FGF23, PTH na stav kostí v přítomnosti či nepřítomnosti CKD.

Příznivý účinek léčby estrogeny na kostru, zabraňující ztrátě kostní hmoty a zlomeninám, je všeobecně akceptován [1,10,14–16]. Je také dobře známo, že léčba estrogeny obnovuje rovnováhu mezi kostní novotvorbou a resorpcí [1,2], především prostřednictvím přímých účinků na osteoklastogenezi a aktivitu osteoklastů [49], v menší míře i příznivým ovlivněním osteoblastů [50,51]. Nicméně přesné mechanismy nepřímých účinků estrogenů na zdraví kostí nejsou tak dobře známy.

V případě fyziologické funkce ledvin a při nepřítomnosti jiných kostních či minerálových poruch představuje regu-

lace PTH řízená převážně kalcie, ale také fosforem a vitamínem D, hlavně regulační smyčku funkce příštítných tělísek. V tomto kontextu může být úloha estrogenů v regulaci PTH malá a klinicky nevýznamná. Fyziologický význam a klinická relevance regulace PTH závislé na estrogenech a zprostředkované FGF23 by měly sice být za těchto podmínek jasně stanoveny, nicméně můžeme předpokládat, že hrají druhotnou úlohu.

Naopak v případě progresivní CKD je úloha estrogenů v kostním metabolismu, zvláště v regulaci PTH, nejistá, ale může být významnější, právě pro změny FGF23 způsobené estrogeny. U CKD v časných stádiích je pravděpodobné, že estrogenová signální kaskáda může vést k pozorovatelnému nárůstu FGF23, který následně zvyšuje močovou exkreci fosforu a přispívá tak ke snížení jeho sérové koncentrace. Za těchto podmínek může zvýšení FGF23, ať již závislé, či nezávislé na estrogenech, hrát významnou úlohu v prevenci souběžné hyperfosfatémie a vyšší koncentrace kalcitriolu, které mohou při fyziologické či vyšší/fyziologické kalcémii zvyšovat pravděpodobnost vzniku extraoseálních kalcifikací. Estrogeny mohou tedy vykazovat ochranné účinky tím, že napomáhají snížení rizikových faktorů vaskulárních abnormalit, například vaskulárních kalcifikací.

V pokročilejších stádiích CKD, kdy není možné další kompenzatorní zvýšení močové exkrece fosforu, je regulační úloha (pokud vůbec nějaká) zvýšeného FGF23, závislého či nezávislého na estrogenech, nejistá a pravděpodobně se neuplatňuje. V průběhu těchto pokročilých stádií je exponenciální nárůst FGF23 nejspíše škodlivý, jak bylo nedávno pozorováno [52*].

Závěr

Nedávno publikované informace o úloze FGF23 v regulaci PTH estrogeny otevírají nové výzkumné pole, které nám umožní lépe porozumět mechanismům, jimiž estrogeny a FGF23 přispívají k udržení zdraví kostí u pacientů s CKD.

Poděkování

Poděkování autorů zasluhuje Marino Santirso za jazykovou revizi textu. Práce autorské skupiny zmiňované v tomto přehledovém článku podpořily Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS 02/0688 a FIS 02/0613), ISCIII-Retic-RD06, REDinREN (16/06) a Fundación Renal Íñigo Álvarez de Toledo. N. Carrillo-López obdržela podporu FICYT a ISCIII-Retic-RD06, REDinREN (16/06).

Odkazy a doporučená literatura

Zvláště významné práce zveřejněné během roku přípravy tohoto přehledového článku jsou označeny takto:

- = významné,
- = mimořádné významné.

1. Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *J Clin Invest* 2005; 115:3318–3325.
2. Manolagas SC. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev* 2000; 21:115–137.
3. Kousteni S, Chen JR, Bellido T, *et al.* Reversal of bone loss in mice by non-genotropic signaling of sex steroids. *Science* 2002; 298:843–846.

4. Zallone A. Direct and indirect estrogen actions on osteoblasts and osteoclasts. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1068:173–179.
5. Krum SA, Miranda-Carboni GA, Hauschka PV, *et al.* Estrogen protects bone by inducing Fas ligand in osteoblasts to regulate osteoclast survival. *EMBO J* 2008; 27:535–545.
6. Liel Y, Shany S, Smirnov P, Schwartz B. Estrogen increases 1,25-dihydroxyvitamin D receptors expression and bioresponse in the rat duodenal mucosa. *Endocrinology* 1999; 140:280–285.
7. Ten Bolscher M, Netelenbos JC, Barto R, *et al.* Estrogen regulation of intestinal calcium absorption in the intact and ovariectomized adult rat. *J Bone Miner Res* 1999; 14:1197–1202.
8. Irnaten M, Blanchard-Gutton N, Praetorius J, Harvey BJ. Rapid effects of 17beta-estradiol on TRPV5 epithelial Ca2+ channels in rat renal cells. *Steroids* 2009; 74:642–649.
9. Farouqi S, Levi M, Soleimani M, Amlal H. Estrogen downregulates the proximal tubule type IIa sodium phosphate cotransporter causing phosphate wasting and hypophosphatemia. *Kidney Int* 2008; 73:1141–1150.
- Tato experimentální studie ukazuje, že léčba estrogeny u ovariectomovaných potkanů vede k hyperfosfaturii a hypofosfatémii díky snížení exprese Na-P-kotransportérů II. typu a v proximálním tubulu ledvin, nezávisle na koncentraci PTH.
10. Pinkerton JV, Dalkin AC. Combination therapy for treatment of osteoporosis: a review. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197:559–565.
11. Stock JL, Coderre JA, Mallette LE. Effects of a short course of estrogen on mineral metabolism in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61:595–600.
12. Naveh-Many T, Almogi G, Livni N, Silver J. Estrogen receptors and biologic response in rat parathyroid tissue and C cells. *J Clin Invest* 1992; 90:2434–2438.
13. Carrillo-Lopez N, Roman-Garcia P, Rodriguez-Rebollar A, *et al.* Indirect regulation of PTH by estrogens may require FGF23. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:2009–2017.
- Tento článek jako první popisuje, že léčba estrogeny snižuje syntézu a sekreci PTH nepřímým mechanismem, který pravděpodobně zahrnuje FGF23.
14. Holley JL, Schmidt RJ. Hormone replacement therapy in postmenopausal women with end-stage renal disease: a review of the issues. *Semin Dial* 2001; 14:146–149.
15. Weisinger JR. Role of hormone replacement in the management of osteoporosis in haemodialysed women: perspectives for the future. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15(Suppl 5):36–37.
16. Weitzmann MN, Pacifici R. Estrogen deficiency and bone loss: an inflammatory tale. *J Clin Invest* 2006; 116:1186–1194.
17. Rodriguez-Rodriguez A, Naves M, Rodriguez-Rebollar A, *et al.* Hormonal replacement therapy in an animal model with chronic renal failure and ovariectomy: biochemical and densitometric study. *Kidney Int* 2003; 63(Suppl 85):57–61.
18. Naves Diaz M, Rodriguez Rodriguez A, Fernandez Martin JL, *et al.* Effects of estradiol, calcitriol and both treatments combined on bone histomorphometry in rats with chronic kidney disease and ovariectomy. *Bone* 2007; 41:614–619.
19. Seeman E, Crans GG, Diez-Perez A, *et al.* Antivertebral fracture efficacy of raloxifene: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2006; 17:313–316.
20. Naves-Diaz M, Carrillo-Lopez N, Rodriguez-Rodriguez A, *et al.* Differential effects of 17β-estradiol and raloxifene on bone and lipid metabolism in rats with chronic kidney disease and estrogen insufficiency. *Menopause* 2010; 17:766–771.
21. Nakamura T, Imai Y, Matsumoto T, *et al.* Estrogen prevents bone loss via estrogen receptor alpha and induction of Fas ligand in osteoclasts. *Cell* 2007; 130:811–823.
22. Lerner UH. Bone remodeling in postmenopausal osteoporosis. *J Dent Res* 2006; 85:584–595.
23. Taylor AH, Al-Azzawi F. Immunolocalisation of oestrogen receptor beta in human tissues. *J Mol Endocrinol* 2000; 24:145–155.
24. Dahlman-Wright K, Cavaillès V, Fuqua SA, *et al.* International union of pharmacology. LXIV: Estrogen receptors. *Pharmacol Rev* 2006; 58:773–781.
25. Venken K, Callewaert F, Boonen S, Vanderschueren D. Sex hormones, their receptors and bone health. *Osteoporos Int* 2008; 19:1517–1525.
26. McKane WR, Khosla S, Burritt MF, *et al.* Mechanism of renal calcium conservation with estrogen replacement therapy in women in early postmenopause: a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:3458–3464.
27. Shang Y, Myers M, Brown M. Formation of the androgen receptor transcription complex. *Mol Cell* 2002; 9:601–610.
28. Hall JM, McDonnell DP. Coregulators in nuclear estrogen receptor action: from concept to therapeutic targeting. *Mol Interv* 2005; 5:343–357.
29. Nilsson S, Makela S, Treuter E, *et al.* Mechanisms of estrogen action. *Physiol Rev* 2001; 81:1535–1565.
30. Hall JM, Couse JF, Korach KS. The multifaceted mechanisms of estradiol and estrogen receptor signaling. *J Biol Chem* 2001; 276:36869–36872.
31. Klinge CM. Estrogen receptor interaction with estrogen response elements. *Nucleic Acids Res* 2001; 29:2905–2919.
32. Kushner PJ, Agard DA, Greene GL, *et al.* Estrogen receptor pathways to AP-1. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2000; 74:311–317.
33. Safe S. Transcriptional activation of genes by 17 beta-estradiol through estrogen receptor-Sp1 interactions. *Vitam Horm* 2001; 62:231–252.
34. Safe S, Kim K. Nonclassical genomic estrogen receptor (ER)/specificity protein and ER/activating protein-1 signaling pathways. *J Mol Endocrinol* 2008; 41:263–275.
35. Weigel NL, Zhang Y. Ligand-independent activation of steroid hormone receptors. *J Mol Med* 1998; 76:469–479.
36. Marino M, Galluzzo P, Ascenzi P. Estrogen signaling multiple pathways to impact gene transcription. *Curr Genom* 2006; 7:497–508.

37. Malyala A, Kelly MJ, Ronnekleiv OK. Estrogen modulation of hypothalamic neurons: activation of multiple signaling pathways and gene expression changes. *Steroids* 2005; 70:397–406.
38. Simoncini T, Hafezi-Moghadam A, Brazil DP, *et al.* Interaction of oestrogen receptor with the regulatory subunit of phosphatidylinositol-3-OH kinase. *Nature* 2000; 407:538–541.
39. Klinge CM, Blankenship KA, Risinger KE, *et al.* Resveratrol and estradiol rapidly activate MAPK signaling through estrogen receptors alpha and beta in endothelial cells. *J Biol Chem* 2005; 280:7460–7468.
40. Incerpi S, D'Arezzo S, Marino M, *et al.* Short-term activation by low 17beta-estradiol concentrations of the Na⁺/H⁺ exchanger in rat aortic smooth muscle cells: physiopathological implications. *Endocrinology* 2003; 144:4315–4324.
41. Kousteni S, Han L, Chen JR, *et al.* Kinase-mediated regulation of common transcription factors accounts for the bone-protective effects of sex steroids. *J Clin Invest* 2003; 111:1651–1664.
42. Michael H, Harkonen PL, Vaananen HK, Hentunen TA. Estrogen and testosterone use different cellular pathways to inhibit osteoclastogenesis and bone resorption. *J Bone Miner Res* 2005; 20:2224–2232.
43. Khosla S, Atkinson EJ, Melton LJ 3rd, Riggs BL. Effects of age and estrogen status on serum parathyroid hormone levels and biochemical markers of bone turnover in women: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:1522–1527.
44. Zhang Y, Lai WP, Wu CF, *et al.* Ovariectomy worsens secondary hyperparathyroidism in mature rats during low-Ca diet. *Am J Physiol* 2007; 292:E723–E731.
45. Colin EM, Van Den Bermd GJ, Van Aken M, *et al.* Evidence for involvement of 17beta-estradiol in intestinal calcium absorption independent of 1,25-dihydroxyvitamin D3 level in the Rat. *J Bone Miner Res* 1999; 14:57–64.
46. Shimada T, Mizutani S, Muto T, *et al.* Cloning and characterization of FGF23 as a causative factor of tumor-induced osteomalacia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98:6500–6505.
47. Perwad F, Zhang MY, Tenenhouse HS, Portale AA. Fibroblast growth factor 23 impairs phosphorus and vitamin D metabolism in vivo and suppresses 25-hydroxyvitamin D-1-alpha-hydroxylase expression in vitro. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 293:F1577–F1583.
48. Ben-Dov IZ, Galitzer H, Lavi-Moshayoff V, *et al.* The parathyroid is a target organ for FGF23 in rats. *J Clin Invest* 2007; 117:4003–4008.
49. Hughes DE, Dai A, Tiffée JC, *et al.* Estrogen promotes apoptosis of murine osteoclasts mediated by TGF-beta. *Nat Med* 1996; 2:1132–1136.
50. Chow J, Tobias JH, Colston KW, Chambers TJ. Estrogen maintains trabecular bone volume in rats not only by suppression of bone resorption but also by stimulation of bone formation. *J Clin Invest* 1992; 89:74–78.
51. Qu Q, Perala-Heape M, Kapanen A, *et al.* Estrogen enhances differentiation of osteoblasts in mouse bone marrow culture. *Bone* 1998; 22:201–209.
52. Gutierrez OM, Mannstadt M, Isakova T, *et al.* Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2008; 359:584–592.
- Tato prospektivní studie u hemodialyzovaných pacientů jako první ukázala vztah mezi zvýšenými koncentracemi FGF23 a vyšším rizikem úmrtí.

Dlouhodobé výsledné ukazatele akutního poškození ledvin

Steven G. Coca^{a,b}

^a Section of Nephrology, Yale University School of Medicine, New Haven, a ^b Clinical Epidemiology Research Center, VACT, West Haven, Connecticut, USA

Adresa pro korespondenci: Steven G. Coca, DO, MS, Assistant Professor of Medicine, Section of Nephrology, Yale University School of Medicine, 330 Cedar Street, BB 114, New Haven, CT 06520, USA

E-mail: steven.coca@yale.edu

Long-term outcomes of acute kidney injury
Curr Opin Nephrol Hypertens 2010; 19:266–272
© 2010 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

Účel přehledu

Cílem tohoto přehledového článku je shrnout velké množství nedávno publikovaných údajů, které se týkají dlouhodobých výsledných ukazatelů akutního poškození ledvin (acute kidney injury, AKI).

Nové poznatky

Pacienti, kteří přežijí AKI, jsou i v případě normalizace hodnot sérové koncentrace kreatininu nadále ohroženi významným rizikem nepříznivých dlouhodobých výsledných ukazatelů. Mnoho studií prokázalo, že i po korekci na možné zkreslující faktory je AKI nezávisle spojeno s rozvojem chronického onemocnění ledvin, terminálního selhání ledvin a předčasného úmrtí. Dosud bohužel nejsou k dispozici výsledky randomizovaných kontrolovaných studií, které by prokázaly, že prevence či léčba AKI těmto nepříznivým dlouhodobým výsledným ukazatelům zabraňuje.

Souhrn

AKI je jednoznačným prognostickým ukazatelem nepříznivých dlouhodobých výsledných ukazatelů, nicméně je třeba uskutečnit další studie, které by jasně zodpověděly otázku, zda je vztah k AKI skutečně kauzální a zda je možné toto riziko nějakým způsobem ovlivnit.

Klíčová slova

akutní renální selhání, chronické onemocnění ledvin, prognóza, terminální selhání ledvin

Úvod

Akutní poškození ledvin (acute kidney injury, AKI) je syndrom definovaný jako náhlé a významné zhoršení glomerulární filtrace (GF), k němuž mimo jiné dochází poměrně často u hospitalizovaných pacientů. Ačkoli bylo AKI dlouho spojováno s nezávislým rizikem nemocniční mortality, bylo tradičně považováno za reverzibilní stav – pokud tedy pacient přežil a GF se upravila, dlouhodobé následky byly minimální nebo nulové. Nicméně četné preklinické i klinické studie z posledních let prokázaly, že AKI může významně nepříznivě ovlivňovat funkci ledvin a dlouhodobé výsledné ukazatele, a to i v případě, že bylo považováno za „upravené“. V tomto podrobném přehledu jsou shrnuty dlouhodobé následky AKI.

Akutní poškození ledvin a dlouhodobé přežití

Nedávno jsme zpracovali systematický přehled a metaanalýzu dlouhodobých výsledných ukazatelů po AKI [1]. Přehledový článek zahrnoval výsledky ze 48 studií zveřejněných do října 2007, z nichž 15 sledovalo hospitalizované pacienty s AKI (různě definovaným) a bez něj, kteří přežili. Mortalita zjištěná v těchto studiích činila 8,9 na 100 osoboroků pro pacienty, kteří přežili hospitalizaci s AKI, a 4,3 na 100 osoboroků pro pacienty, kteří přežili hospitalizaci

bez AKI [míra mortality 2,62 s 95% intervalem spolehlivosti (confidence interval, CI) 1,99–3,45]. Od té doby byly provedeny další studie sledující dlouhodobé přežití pacientů s AKI či bez něj. Všechny studie s výjimkou dvou [2•,3] prokázaly, že korigované riziko oddáleného úmrtí u hospitalizovaných pacientů s AKI, kteří přežili, bylo vyšší než u jedinců bez AKI (tab. 1). Tento vztah byl prokázán ve studiích [4], které definovaly AKI podle kódů 9. revize Mezinárodní klasifikace nemocí (International Classification of Diseases-9, ICD-9), dále ve studiích, které AKI definovaly jako velmi malou změnu sérové koncentrace kreatininu [5,6••] nebo podle kritérií RIFLE (risk, injury, failure, loss, end-stage) [7,8], kritérií Acute Kidney Injury Network [9••] či podle potřeby akutní náhrady funkce ledvin [10,11••]. Přítomnost AKI byla spojena s horším dlouhodobým přežitím u různých skupin pacientů; horší přežití bylo dokonce pozorováno při subanalýze pouze těch pacientů, kteří po propuštění z nemocnice přežili tři měsíce [5], a těch, kteří přežili šest měsíců [9••]. Nicméně tyto studie mají některé nedostatky. AKI definované pomocí kódů ICD-9 je specifické, ale nemá dostatečnou senzitivitu [12], což může nadhodnotit výskyt AKI nevyžadujícího dialýzu, protože nemusí být zachyceny lehčí formy. Studie disponující sériovými hodnotami sérové koncentrace kreatininu během hospitalizace potvrzují, že vztah mezi AKI a dlouhodobou mortalitou je závislý na závažnosti AKI, přičemž závažnější formy AKI

Tabulka 1 Studie sledující riziko oddáleného úmrtí a rozvoj chronického onemocnění ledvin či terminálního selhání ledvin u akutního a neakutního poškození ledvin

Výsledné ukazatele								
Studie	Sledovaná populace	Počet pacientů	Definice AKI	úmrtí		CKD/ESRD		Poznámky
				incidence (osoboroků) či kumulativní incidence (CI)	korigovaný HR, 95% CI	incidence (osoboroků) či kumulativní incidence (CI)	korigovaný HR, 95% CI	
Amdur a spol. [3]	hospitalizovaní veteráni	113 272	kódy ICD-9:	CI za 75 měsíců:				jedna ze studií, která rozlišovala ATN a ARF je zajímavé, že ATN bylo spojeno s vyšším rizikem CKD 4. stadia, ale nikoli úmrtí
			ATN	36,8 %	1,1	20,0 %	6,64 [†]	
			ARF	39,0 %	1,12	13,2 %	4,03 [†]	
			kontrol. osoby (bez AKI)	39,2 %	1,0	3,3 %	1,0 [†]	
Bihorac a spol. [8]	chirurgická jednotka intenzivní péče	10 518	RIFLE:	CI za 10 let:				korigovaný HR stratifikovaný podle úpravy renálních funkcí: úplná 1,2 (1,1–1,31) částečná 1,45 (1,32–1,58) bez úpravy 2,67 (2,09–3,43)
			riziko	50 %	1,18 (1,08–1,29)	nehodnoceno	nehodnoceno	
			poškození	56 %	1,43 (1,29–1,59)			
			selhání	61 %	1,57 (1,40–1,75)			
Hobson a spol. [7]	kardiochirurgie	2 973	RIFLE:	CI za 10 let:				korigovaný HR stratifikovaný podle úpravy renálních funkcí: úplná 1,28 (1,11–1,48) částečná 1,48 (1,27–1,74) bez úpravy 3,76 (2,46–5,74)
			riziko	49 %	1,23 (1,06–1,42)	nehodnoceno	nehodnoceno	
			poškození	58 %	1,45 (1,22–1,72)			
			selhání	74 %	2,14 (1,73–2,66)			
Hsu a spol. [10]	hospitalizovaní pacienti s preexistující CKD	39 805	akutní dialýza u preexistující CKD (eGFR < 45 ml/min)	NR	1,30 (1,04–1,64)	NR	1,47 (0,95–2,28)	u 2/3 hospitalizovaných pacientů, kteří přežili, se během 30 dní po propuštění rozvinulo ESRD
Ishani a spol. [4]	hospitalizovaní – Medicare	233 803	kódy ICD-9:	CI za 2 roky:				riziko a relat. riziko ESRD byly lehce zvýšené u pacientů s AKI, bylo-li AKI kódováno jako primární diagnóza, v porovnání s případy, kdy bylo kódováno jako diagnóza sekundární riziko a relat. riziko byly nejvyšší u mladých osob, mužů, ne-bélochů, při anamnéze diabetu a při hypertenzi
			AKI	54,3 %	2,48 (2,38–2,58)	24,5/1 000	13,0 (10,6–16,0)	
			AKI u CKD	64,3 %	3,24 (3,08–3,4)	79,5/1 000	41,2 (34,6–49,1)	
			pouze CKD	37,9 %	1,45 (1,42–1,48)	19,9/1 000	8,4 (7,4–9,6)	
LaFrance a Miller [9•]	veteráni	864 933	stadia AKIN:	CI za prům. dobu sledování 2,34 roku:				korigované HR úmrtí byly vyšší u mladých pacientů, při vyšší vstupní GF HR u pacientů, u nichž se GF upravila do intervalu 10% odchylky od vstupní hodnoty po propuštění, byl 1,47 (1,43–1,51) (89,8 % mělo hodnoty kreatininu po propuštění před imputací) korigovaný HR u pacientů, kteří přežili 6 měsíců po propuštění, byl 1,13 (1,11–1,14)
			1. stadium	29,8 % oproti 16,1 % (s AKI oproti bez AKI)	1,39 (1,37–1,42)	nehodnoceno	nehodnoceno	
			2. stadium		1,51 (1,47–1,55)			
			3. stadium		1,71 (1,65–1,77)			
Lo a spol. [11•]	kohorta s populačními kontrol. osobami	3 773	kódy ICD-9: nemocniční dialýza oproti přiřazeným kontrolám bez AKI	NR	2,3 (1,8–3,0)	CKD ve 4. stadiu: 479/1 000 17/1 000	28,1 (21,1–37,6) [†]	k dispozici byly ambulantní hodnoty SCr, které umožnily lepší odhad event. preexistujícího CKD přiřazeno 10 pacientů bez AKI ke každému pacientovi s AKI podle těchto proměnných: předhospitalizační eGFR, přítomnost diabetu, věk, pohlaví, rasa/etnikum korigovaný HR u pacientů se vstupní eGFR ≥ 60 ml/min byl 54,0 (34,3–85,1)

Tabulka 1 Studie sledující riziko oddáleného úmrtí a rozvoj chronického onemocnění ledvin či terminálního selhání ledvin u akutního a neakutního poškození ledvin (pokračování)

Studie	Sledovaná populace	Počet pacientů	Definice AKI	Výsledné ukazatele				Poznámky
				úmrtí		CKD/ESRD		
				incidence (osoboroků) či kumulativní incidence (CI)	korigovaný HR, 95% CI	incidence (osoboroků) či kumulativní incidence (CI)	korigovaný HR, 95% CI	
Newsome a spol. [6**]	akutní infarkt myokardu – Medicare	87 094	změny SCr: žádné Cr ↑ 0,1 Cr ↑ 0,2 Cr ↑ 0,3–0,5 Cr ↑ 0,6–3,0	139,1/1 000 145,5/1 000 157,0/1 000 193,6/1 000 274,9/1 000	1,0 1,14 1,16 1,26 1,39	2,3/1 000 2,3/1 000 3,6/1 000 6,3/1 000 20,0/1 000	1,0 1,45 1,97 2,36 3,26	AKI definováno změnou SCr od příjmu k max. hodnotě CKD definováno pomocí SCr při příjmu údaje z 10letého sledování
Wald a spol. [2**]	kohorta s populačními kontrol. osobami	17 367	kódy ICD-9 a ICD-10: nemocniční dialýza oproti přiznaženým kontrolám bez AKI	101/1 000 108/1 000	0,95 (0,89–1,02)	26/1 000 9/1 000	3,23 (2,7–3,86)	k 7,3 % účastníků nebyla přiznažena kontrola a měli vyšší četnost ESRD a úmrtí než účastníci studie s přiznaženými kontrolami vlnné proměnné: věk (starší s vyšším absolutním i relat. rizikem ESRD), přítomnost CKD (bez CKD nižší riziko, ale vyšší relat. riziko ESRD)

AKI (acute kidney injury) – akutní poškození ledvin; AKIN – databáze Acute Kidney Injury Network; ARF (acute renal failure) – akutní selhání ledvin; ATN – akutní tubulární nekróza; CI (confidence interval) – interval spolehlivosti; CKD (chronic kidney disease) – chronické onemocnění ledvin; eGFR (estimated glomerular filtration rate) – vypočítaná glomerulární filtrace; ESRD (end-stage renal disease) – terminální selhání ledvin; HR (hazard ratio) – poměr rizik; ICD (International Classification of Diseases) – Mezinárodní klasifikace nemocí; IM – infarkt myokardu; RIFLE (risk, injury, failure, loss, end-stage) – riziko, poranění, selhání, ztráta, terminální selhání; SCr – sérová koncentrace kreatininu
† výsledné stadium CKD 4. nebo vyšší (ne ESRD)

jsou spojeny s horším přežitím. Používání údajů státních autorit může také vést k systematické chybě v korigovaných odhadech rizika sledovaných ukazatelů, neboť zkreslující proměnné nejsou dostatečně úplně či přesně podchyceny tak, aby se zabránilo zbytkovému zkreslení. Tyto problémy budou dále probrány v oddílu nazvaném Určení kauzality.

Akutní poškození ledvin, které se „upraví do normy“, a dlouhodobé přežití

Mnoho studií provedených v poslední době nesledovalo pouze riziko oddáleného úmrtí u všech pacientů s AKI, ale také stratifikovalo AKI podle toho, zda během určité doby došlo k úpravě GF na vstupní hodnoty. Všechny šest studií, které stratifikovaly AKI podle úpravy stavu, prokázalo, že dokonce AKI, které se zcela upravilo, je nezávisle spojeno s oddáleným úmrtím [7,8,9**,13–15]. Tři studie popsaly vzrůstající vliv – jedinci, jejichž stav se zcela upravil, měli dlouhodobou prognózu příznivější než nemocní, u nichž k úplné úpravě nedošlo [7,8,13], zatímco ve třech studiích bylo zjištěno, že korigovaný poměr rizik pro jedince s úplnou úpravou nebyl měřitelně lepší než u pacientů, jejichž stav se zlepšil pouze částečně nebo se nezměnil vůbec [9**,14,15]. Dvě z těchto studií definovaly úpravu do tří dnů či při propuštění z nemocnice a pouze jedna studie [9**] hodnotila renální funkci během tří měsíců následujících po propuštění (neboť stav mnoha pacientů s AKI se nemusí upravit do doby propuštění, ale až během následujících týdnů). Autoři těchto studií zjistili, že korigovaný poměr rizik oddáleného úmrtí nebyl téměř oslaben ani po korekci na pohospitalizační GF (z 1,45 na 1,41) [9**], což naznačuje, že zvýšené riziko oddáleného úmrtí může být zprostředkováno jinými mechanismy než jednorázovým či progresivním chronickým onemocněním ledvin (chronic kidney disease, CKD), tedy fenomén, který je pozorován stále častěji a opakovaně popisován v literatuře.

Akutní poškození ledvin a chronické onemocnění ledvin

Břímě CKD za posledních 20 let vzrostlo a v současné době postihuje v USA přibližně 26 milionů dospělých osob [16]. Pacienti s CKD ve 4. stadiu s vyšší pravděpodobností zemřou na kardiovaskulární onemocnění dříve, než dojde k progresi do terminálního selhání ledvin (end-stage renal disease, ESRD) a než u nich bude zahájena dialyzační léčba či provedena transplantace [17]. Jedním z důvodů, proč incidence CKD kontinuálně narůstá, může být vzrůstající incidence AKI. Incidence AKI se v posledních 15 letech zvýšila čtyřikrát a podíl případů AKI vyžadujícího dialyzační léčbu se téměř zdvojnásobil [18]. Riziko úmrtí spojeného s AKI v posledních letech naopak pokleslo [18–20]. Z toho vyplývá, že podíl pacientů přeživších AKI s přetrvávající renální dysfunkcí (tedy s CKD) [21] či vyžadujících následnou (pohospitalizační) specializovanou péči trvale roste [18].

Údaje ze studií na zvířatech

Kauzální vazbu mezi AKI a CKD podporují studie na pokusných zvířatech. Primární model AKI u pokusných zvířat zahrnuje ischemicko-reperfuční (I/R) poškození dosud zdravé ledviny. Tyto studie ukázaly, že expozice zdravých ledvin 30–45minutové ischemii/reperfuzi vede k akutnímu poškození funkce endotelu, které může dále omezovat krevní průtok po odeznění infarktu [22]. Nicméně dlouhodobé abnormality ledvin po AKI jsou přítomny ještě dlouho po I/R poškození, v době, kdy již došlo k normalizaci renální funkce [23]. Údaje z těchto studií nasvědčují, že akutní poranění vede k mikrovaskulárnímu poškození a k vychudnutí cév v ledvinách, které – na rozdíl od tubulárního poškození – dlouhodobě persistuje [24].

Snížení denzity peritubulárních kapilár představuje kritický moment následující po AKI, který trvale zhoršuje renální funkci a predisponuje k rozvoji hypertenze a CKD [22]. Přesný mechanismus, jímž ztráta kapilární sítě zhoršuje funkci ledvin a predisponuje k rozvoji CKD, lze pravděpodobně (alespoň částečně) vysvětlit tím, že chronická peritubulární a intersticiální hypoxie vede nakonec k fibróze (obr. 1) [22,25]. Jedním z mnoha potenciálních mediátorů snížené peritubulární kapilární sítě po I/R poškození může být snížení exprese vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (vascular endothelial growth factor, VEGF) [26]. Renální mikrovaskulární endotelové buňky jsou zvláště citlivé na aktivaci apoptotických mechanismů následujících po ischemickém infarktu, což může nakonec ovlivnit hustotu mikrovaskulární sítě [27]. K rozvoji intersticiální fibrózy a CKD mohou nezávisle na mikrovaskulárním poškození významně přispívat další faktory. Existují údaje o up-regulaci genů spojených se zánětem, remodelací, fibrózou a vazoaktivním působením několik týdnů po I/R poškození a AKI [28]. Zvýšený přísun sodíku interaguje se zánětlivými buňkami, zhoršuje histologické poškození a zvyšuje fibrotickou odpověď po AKI [29]. Renální fibróza po AKI může být také výraznější u starších osob, neboť existují důkazy o snížené schopnosti reparace starších ledvin, což je potenciálně zprostředkováno expresí Zn-alfa₂-glykoproteinu [30].

Klinické studie

V době přípravy našeho přehledového článku [1] o dlouhodobých výsledných ukazatelích po AKI nebyly k dispozici žádné publikované studie, které by sledovaly pacienty jak s AKI, tak bez něj a určovaly by relativní riziko rozvoje CKD či ESRD po AKI. Od té doby bylo zveřejněno několik studií týkajících se této v literatuře doposud chybějící problematiky (viz tab. 1). Tyto studie shodně prokázaly, že AKI, definované buď malou změnou kreatininu [6**], nebo pomocí kódů ICD-9 pro AKI [3,4], nebo pomocí kódů ICD-9 pro AKI vyžadující dialýzu [2**,10,11**], je spojeno s vyšším rizikem CKD 4. nebo vyššího stadia či ESRD, a to i po korekci na všechny zvažované zkreslující proměnné nebo po spárování s pacienty bez AKI [2**,11**] s mnoha ostatními jinak shodnými proměnnými. Riziko rozvoje CKD po AKI, jak bylo v těchto studiích zjištěno, je zřejmě značné (viz tab.

1). Nedostatkem těchto studií je opět pouze možná špatná klasifikace primární sledované proměnné nebo relevantních spoluproměnných, nicméně výsledky jsou pravděpodobně dostatečně validní, neboť 4. stadium CKD bylo definováno hodnotami sérové koncentrace kreatininu a administrativní kódy ESRD mají vynikající senzitivitu a specifitu. Údaje z observačních studií podporují hypotézu, že AKI je silným nezávislým rizikovým faktorem progresivního CKD a že samotné AKI může být silnějším rizikovým faktorem ESRD než vlastní CKD [4].

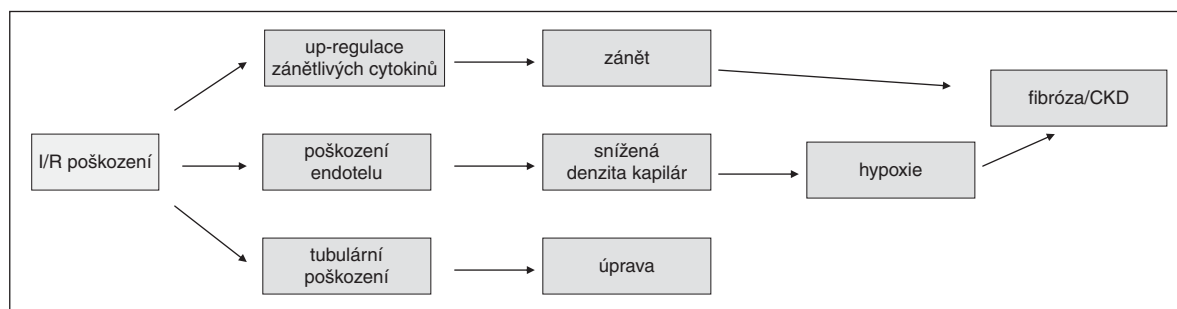
Určení kauzality

Kolem interpretace pozorovaných vztahů mezi AKI a následným úmrtím či CKD vyvstávají dvě otázky:

- Identifikuje AKI skupinu pacientů, kteří selžou v „zátežovém testu“, tj. pacientů, kteří jsou tak jako tak předurčení k vyšší mortalitě a morbiditě, včetně CKD? Pokud ano, vztah kauzální není.
- Poškodil akutní infarkt ledviny či jiné orgány v takové míře, že následně dojde k rychlejšímu zhoršení CKD či k úmrtí? Pokud ano, vztah kauzální je.

Existuje více důvodů domnívat se, že AKI je kauzálně spojeno s CKD a s předčasným úmrtím. Za prvé údaje ze studií na pokusných zvířatech podporují alespoň předpokládaný vztah mezi AKI a CKD, přičemž CKD je známým rizikovým faktorem předčasného úmrtí. Některé práce na zvířecích modelech ukazují, že AKI může nepříznivě ovlivňovat srdce, plíce, mozek a jiné orgány [31–34]. Za druhé je vztah mezi AKI a špatnými výslednými ukazateli – na základě údajů z četných klinických studií z různých klinických situací (zmíněných výše) – celkem konzistentní. Navíc je síla vztahu podle různých studií, které uvádějí korigované poměry rizik, značná, což podporuje hypotézu, že ani připočtení všech nesledovaných zkreslujících faktorů pravděpodobně pozorovaný vztah příliš neoslabí. Analýza Kaplanových-Meierových křivek z těchto studií ukazuje poměrně konstantní riziko rozvoje CKD/ESRD či úmrtí v průběhu času [2*,4,6**]. Tyto skutečnosti podporují představu, že AKI vede k fibróze ledvin a k progresivnímu CKD [23,24].

Je zvláštní, že ačkoli každá studie sledující vztah mezi AKI a buď CKD, nebo ESRD tento vztah potvrdila jako významný a nezávislý, dvě z nich nenalezly žádnou vazbu mezi AKI a oddáleným úmrtím [2*,3]. Není jasné, zda lze toto zjištění přičíst metodologickým problémům či systematickým chybám (např. chybné klasifikaci) v proměnných či přiřazování kontrol, nebo zda se zakládá na skutečnosti. Pokud je opak pravdou (AKI bylo vždy spojeno s úmrtím, ale nikoli nutně s CKD/ESRD), je možné argumentovat tím, že určitou úlohu sehrála informační cenzura, podle níž u nejvíce nemocných jedinců s vysokým rizikem předčasného úmrtí není dost času k tomu, aby u nich došlo k rozvoji CKD/ESRD. Je téměř nevysvětlitelné, že by pacienti s vyšším rizikem CKD neměli také odpovídající zvýšené riziko úmrtí.

Obrázek 1 Schematické znázornění předpokládaných mechanismů akutního poškození ledvin vedoucích k chronickému onemocnění ledvin

CKD (chronic kidney disease) – chronické onemocnění ledvin; I/R – ischemie/reperfuze

Epidemiologičtí puristé by mohli namítat, že dokonce studie, které prokazují nezávislé riziko rozvoje CKD a úmrtí, mohou být zkreslené a že AKI je prostě ekvivalentem závažnosti onemocnění, a to i přes výraznou snahu výzkumníků kontrolovat mnohé proměnné pomocí systému přiřazování kontrol či mnohorozměrných analýz. Více nemocní pacienti mají vyšší riziko AKI a tudíž i dlouhodobých horších výsledných ukazatelů, a dokonce ani robustní observační studie nemohou dostatečně pokrýt heterogenitu každé sledované proměnné, aby bylo možno vyloučit zbytkové zkreslení. Jedinou metodou, pomocí níž bychom mohli jednoznačně určit, zda je AKI skutečně příčinou špatných výsledných ukazatelů, by bylo použití nefroprotektivní intervence, která by zabránila vzniku AKI či jej léčila a vedla by i k úbytku nepříznivých výsledných ukazatelů v léčené skupině. Existuje sice několik intervencí, které účinně zabraňují či léčí AKI, avšak bohužel existuje jen málo takto uspořádaných studií.

Jednou z klasických forem AKI je opožděný nástup funkce štěpu jako důsledek čistého ischemicko-reperfučního poškození, k němuž dochází po transplantaci ledviny. Studie, která uplatňovala předlčení 264 dárců bez spontánní srdeční akce dopaminem, prokázala, že léčba dopaminem snižuje četnost opožděného nástupu funkce štěpu (tj. potřebu vícečetných potransplantačních dialýz) o 11 % [35]. Zatímco opožděný nástup funkce štěpu samotný byl spojen s vyšším rizikem selhání štěpu po třech letech (poměr rizik: 3,61), samotná léčba dopaminem – bez ohledu na příznivé ovlivnění opožděného nástupu funkce štěpu – nesnížila riziko ztráty štěpu ($p = 0,26$) ani nezlepšila hodnoty přežití pacientů.

Jednou z forem AKI, které lze zřejmě do určité míry předcházet, je nefropatie navozená kontrastní látkou (contrast-induced nephropathy, CIN). Údaje o dlouhodobých výsledných ukazatelích však poskytlo jen několik málo studií. Dodatečná (*post hoc*) analýza studie CARE (Cardiac Angiography in Renally Impaired Patients) prokázala, že výskyt AKI (CIN) – stejně tak jako výskyt dlouhodobých nežádoucích příhod – byl nižší ve skupině s použitím iopamidolu než ve skupině s iodixanolem [36]. Nebyla však zjištěna závislost mezi závažností AKI a rizikem nepříznivých výsledných ukazatelů na jedné straně a podanou dávkou kontrast-

ní látky na straně druhé a absolutní rozdíl v počtu příhod byl velmi malý (ačkoli statisticky významný); proto tato studie danou otázku náležitě nezodpověděla.

V randomizované kontrolované studii byla porovnávána účinnost hemofiltrace s účinností hydratace v prevenci CIN. Ve skupině s hemofiltrací byl nejen nižší výskyt CIN, menší potřeba akutní dialýzy a menší počet nemocničních úmrtí, ale také nižší roční mortalita (10 % oproti 30 %; $p = 0,01$) [37]. Vzhledem k malému počtu pacientů ve studii mohou ovšem tyto výsledky představovat falešně pozitivní nález, neboť velikost účinku je větší, než se původně odhadovalo [38].

Naproti tomu randomizovaná kontrolovaná studie Minera a spol. [39] vyvolala pochybnosti o kauzalitě vztahu mezi AKI a nepříznivými výslednými ukazateli. I přes větší než 50% pokles incidence CIN při léčbě *N*-acetylcysteinem (NAC) nebyl devět měsíců po provedené perkutánní koronární intervenci mezi oběma skupinami zjištěn rozdíl v počtu pacientů, kteří dosáhli sloučeného cílového parametru úmrtí, infarktu myokardu, potřeby dialýzy či opakované hospitalizace z kardiálních příčin (24,2 % ve skupině léčené NAC oproti 21,2 % v placebové skupině).

Závěrem lze shrnout, že údajů z randomizovaných kontrolovaných studií, na jejichž základě by bylo možno jednoznačně potvrdit kauzalitu mezi AKI a dlouhodobými výslednými ukazateli, je velmi málo, pokud jsou vůbec nějaké. Důvodem může být nedostatek primární účinnosti intervencí, které mají zabránit AKI či je léčit. Potřeba rozsáhlejších intervenčních studií AKI a jeho dlouhodobých tvrdých výsledných ukazatelů je tedy zjevná.

Výsledné funkční ukazatele

Výsledné funkční ukazatele po AKI zkoumalo poměrně málo studií. Některé z nich prokázaly u pacientů, kteří prodělali a přežili AKI, v porovnání s populační normou či věkově a pohlavím odpovídajícími kontrolními osobami nižší kvalitu života související se zdravotním stavem, hodnocenou různými způsoby [40,41]. Pokud ovšem byli pacienti, kteří AKI přežili, přímo tázáni na spokojenost s kvalitou života, většina z nich byla se svým zdravotním stavem přesto spokojena [41–43].

Ve skutečnosti většina přeživších (94,5 %) hodnotila svou léčbu jako užitečnou a 91,2 % pacientů by bylo ochotno tuto léčbu v případě nutnosti podstoupit znovu. Souhrnné tyto výsledky znamenají, že přes jistá fyzická omezení po AKI je většina pacientů se svým zdravotním stavem spokojena. Není jasné, zda zklamání spojené s aktuálním funkčním stavem není potlačeno pocitem vděku po přežití život ohrožující příhody. Je však třeba poznamenat, že všechny tyto studie pracovaly s omezeným počtem pacientů, zahrnovaly pouze úzké spektrum onemocnění (bylo zkoumáno pouze AKI vyžadující dialýzu) a ve většině studií byla udávána vysoká míra opuštění studie během dalšího sledování.

Závěr

Většina observačních studií prokazuje, že AKI je spojeno s vyšším rizikem CKD, ESRD a úmrtí mnoho let po epizodě AKI. V současné době ovšem není k dispozici dostatečné množství údajů z randomizovaných kontrolovaných studií, aby bylo možné určit, zda je tento vztah kauzální, nebo zda se jedná pouze o zástupný ukazatel těchto nepříznivých výsledných ukazatelů. Je třeba uskutečnit další studie, které nám pomohou zodpovědět následující otázky: zda umožní nové biomarkery AKI [44,45] lépe stratifikovat pacienty s AKI podle rizika, zda je pokles GF vyskytující se po AKI náhlý, nebo postupný a zda jsou intervence zaměřené na léčbu a prevenci AKI schopny zabránit dlouhodobým nepříznivým následkům AKI.

Poděkování

S. G. Coca dostává finanční podporu z grantu pro profesní rozvoj K23DK08013 od National Institutes of Health, od nadace Hartford Foundation Center of Excellence in Aging (Yale Subspecialty Scholar Award) a od společnosti American Society of Nephrology (ASP Junior Development Award in Geriatric Nephrology).

Odkazy a doporučená literatura

Zvláště významné práce zveřejněné během roku přípravy tohoto přehledového článku jsou označeny takto:

- = významné,
- = mimořádně významné.

1. Coca SG, Yusuf B, Shlipak MG, *et al.* Long-term risk of mortality and other adverse outcomes after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2009; 53:961–973.
2. Wald R, Quinn RR, Luo J, *et al.* Chronic dialysis and death among survivors of acute kidney injury requiring dialysis. *JAMA* 2009; 302:1179–1185.
- Studie využívající údajů z rozsáhlé kanadské databáze, která přiřazovala k pacientům s AKI kontroly bez AKI podle různých proměnných predikujících rozvoj ESRD.
3. Amdur RL, Chawla LS, Amodeo S, *et al.* Outcomes following diagnosis of acute renal failure in U.S. veterans: focus on acute tubular necrosis. *Kidney Int* 2009; 76:1089–1097.
4. Ishani A, Xue JL, Himmelfarb J, *et al.* Acute kidney injury increases risk of ESRD among elderly. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:223–228.
5. Parikh CR, Coca SG, Wang Y, *et al.* Long-term prognosis of acute kidney injury after acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2008; 168:987–995.
6. Newsome BB, Warnock DG, McClellan WM, *et al.* Long-term risk of mortality and end-stage renal disease among the elderly after small increases in serum creatinine level during hospitalization for acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2008; 168:609–616.
- Retrospektivní analýza projektu Cooperative Cardiovascular Project prokázala vztah mezi velmi malou změnou sérové koncentrace kreatininu a rizikem ESRD.
7. Hobson CE, Yavas S, Segal MS, *et al.* Acute kidney injury is associated with increased long-term mortality after cardiothoracic surgery. *Circulation* 2009; 119:2444–2453.
8. Bihorac A, Yavas S, Subbiah S, *et al.* Long-term risk of mortality and acute kidney injury during hospitalization after major surgery. *Ann Surg* 2009; 249:851–858.
9. Lafrance JP, Miller DR. Acute kidney injury associates with increased long-term mortality. *J Am Soc Nephrol* 2009.
- Rozsáhlá studie u amerických veteránů, která sledovala dlouhodobé přežití po AKI a korigovala ho na hodnotu vypočítané glomerulární filtrace po propuštění z nemocnice. Žádná jiná studie dosud takovou korekci neprováděla.
10. Hsu CY, Chertow GM, McCulloch CE, *et al.* Nonrecovery of kidney function and death after acute on chronic renal failure. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4:891–898.
11. Lo LJ, Go AS, Chertow GM, *et al.* Dialysis-requiring acute renal failure increases the risk of progressive chronic kidney disease. *Kidney Int* 2009; 76:893–899.
- Velmi rozsáhlá studie z databáze Kaiser Permanente, která ke každému pacientovi s AKI přiřadila 10 pacientů bez AKI podle širokého spektra klinických proměnných.
12. Waikar SS, Wald R, Chertow GM, *et al.* Validity of International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification Codes for Acute Renal Failure. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:1688–1694.
13. Liano F, Felipe C, Tenorio MT, *et al.* Long-term outcome of acute tubular necrosis: a contribution to its natural history. *Kidney Int* 2007; 71:679–686.
14. Loeff BG, Epema AH, Smilde TD, *et al.* Immediate postoperative renal function deterioration in cardiac surgical patients predicts in-hospital mortality and long-term survival. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:195–200.
15. Welten GM, Schouten O, Chonchol M, *et al.* Temporary worsening of renal function after aortic surgery is associated with higher long-term mortality. *Am J Kidney Dis* 2007; 50:219–228.
16. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, *et al.* Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 2007; 298:2038–2047.
17. Collins AJ, Li S, Gilbertson DT, *et al.* Chronic kidney disease and cardiovascular disease in the Medicare population. *Kidney Int Suppl* 2003; S24–S31.
18. Swaminathan M, Shaw AD, Phillips-Bute BG, *et al.* Trends in acute renal failure associated with coronary artery bypass graft surgery in the United States. *Crit Care Med* 2007; 35:2286–2291.
19. Waikar SS, Curhan GC, Wald R, *et al.* Declining mortality in patients with acute renal failure, 1988 to 2002. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:1143–1150.
20. Xue JL, Daniels F, Star RA, *et al.* Incidence and mortality of acute renal failure in Medicare beneficiaries 1992 to 2001. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:1135–1142.
21. Bhandari S, Turney JH. Survivors of acute renal failure who do not recover renal function. *QJM* 1996; 89:415–421.
22. Basile DP. The endothelial cell in ischemic acute kidney injury: implications for acute and chronic function. *Kidney Int* 2007; 72:151–156.
23. Basile DP, Donohoe D, Roethe K, Osborn JL. Renal ischemic injury results in permanent damage to peritubular capillaries and influences long-term function. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001; 281:F887–F899.
24. Basile DP. Rarefaction of peritubular capillaries following ischemic acute renal failure: a potential factor predisposing to progressive nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004; 13:1–7.
25. Basile DP, Donohoe DL, Roethe K, Mattson DL. Chronic renal hypoxia after acute ischemic injury: effects of L-arginine on hypoxia and secondary damage. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003; 284:F338–F348.
26. Leonard EC, Friedrich JL, Basile DP. VEGF-121 preserves renal microvessel structure and ameliorates secondary renal disease following acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 295:F1648–F1657.
27. Horbelt M, Lee SY, Mang HE, *et al.* Acute and chronic microvascular alterations in a mouse model of ischemic acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 293:F688–F695.
28. Basile DP, Fredrick K, Alausa M, *et al.* Identification of persistently altered gene expression in the kidney after functional recovery from ischemic acute renal failure. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 288:F953–F963.
29. Pechman KR, Basile DP, Lund H, Mattson DL. Immune suppression blocks sodium-sensitive hypertension following recovery from ischemic acute renal failure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2008; 294:R1234–F1239.
30. Schmitt R, Marlier A, Cantley LG. Zag expression during aging suppresses proliferation after kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19:2375–2383.
31. Kelly KJ. Acute renal failure: much more than a kidney disease. *Semin Nephrol* 2006; 26:105–113.
32. Kelly KJ. Distant effects of experimental renal ischemia/reperfusion injury. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:1549–1558.
33. Hassoun HT, Lie ML, Grigoryev DN, *et al.* Kidney ischemia-reperfusion injury induces caspase-dependent pulmonary apoptosis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009; 297:F125–F137.
34. Feltes CM, Van Eyk J, Rabb H. Distant-organ changes after acute kidney injury. *Nephron Physiol* 2008; 109:80–84.
35. Schunelle P, Gottmann U, Hoeger S, *et al.* Effects of donor pretreatment with dopamine on graft function after kidney transplantation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 302:1067–1075.
- Jedna z mála randomizovaných kontrolovaných intervenčních studií AKI, která sledovala dlouhodobé tvrdé výsledné ukazatele.
36. Solomon RJ, Mehran R, Natarajan MK, *et al.* Contrast-induced nephropathy and long-term adverse events: cause and effect? *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4:1162–1169.
37. Marenzi G, Lauri G, Campodonico J, *et al.* Comparison of two hemofiltration protocols for prevention of contrast-induced nephropathy in high-risk patients. *Am J Med* 2006; 119:155–162.
38. Chertow GM, Palevsky PM, Greene T. Studying the prevention of acute kidney injury: lessons from an 18th-century mathematician. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1:1124–1127.

39. Miner SE, Dzavik V, Nguyen-Ho P, *et al.* N-acetylcysteine reduces contrast-associated nephropathy but not clinical events during long-term follow-up. *Am Heart J* 2004; 148:690–695.
40. Noble JS, Simpson K, Allison ME. Long-term quality of life and hospital mortality in patients treated with intermittent or continuous hemodialysis for acute renal and respiratory failure. *Ren Fail* 2006; 28:323–330.
41. Ahlstrom A, Tallgren M, Peltonen S, *et al.* Survival and quality of life of patients requiring acute renal replacement therapy. *Intensive Care Med* 2005; 31:1222–1228.
42. Landoni G, Zangrillo A, Franco A, *et al.* Long-term outcome of patients who require renal replacement therapy after cardiac surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2006; 23:17–22.
43. Gopal I, Bhonagiri S, Ronco C, Bellomo R. Out of hospital outcome and quality of life in survivors of combined acute multiple organ and renal failure treated with continuous venovenous hemofiltration/hemodiafiltration. *Intensive Care Med* 1997; 23:766–772.
44. Coca SG, Parikh CR. Urinary biomarkers for acute kidney injury: perspectives on translation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3:481–490.
45. Coca SG, Yalavarthy R, Concato J, Parikh CR. Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury: a systematic review. *Kidney Int* 2008; 73:1008–1016.



Selektivní, účinná a odlišná terapie

- Selektivní VDR aktivátor¹
- Snižuje PTH s minimálním vlivem na hladiny Ca a P²



ZEMPLAR[®]
PARIKALCITOL INJEKCE

Zkrácená informace o přípravku: Zemplar 5 µg/ml

Složení: Parikalcitolium 5 µg v 1 ml přípravku. **Indikace:** Prevence a léčba sekundárního hyperparathyroidismu při chronickém selhání ledvin. **Dávkování:** obvykle centrální žilní linkou během hemodialýzy, u pacientů bez možnosti hemodialýzy se podá pomalou i.v. injekcí. **Úvodní dávka** se vypočte podle výchozích hladin iPTH: Úvodní dávka (µg) = výchozí hladina iPTH [v pg/ml] / 80 a podá se i.v., ne častěji než obden. **Titrační dávka:** hladina iPTH stejná nebo zvýšená: zvýšení dávky o 2-4 µg; pokles iPTH o < 30%: zvýšení dávky o 2-4 µg; pokles iPTH o > 30%, < 60%: dávka beze změn; pokles iPTH o > 60%: snížení o 2-4 µg; hladina iPTH < 15,9 pmol/l (150 pg/ml): snížení o 2-4 µg. **Kontraindikace:** projevy intoxikace vitamínem D, hyperkalcémie nebo přecitlivělost na jakoukoliv složku přípravku. **Zvláštní upozornění:** Akutní předávkování parikalcitolem může způsobit hyperkalcémii a vyžaduje okamžitou léčbu. Dlouhodobé podávání může přivodit hyperkalcémii, zvýšení součinu Ca x P a metastatické kalcifikace. Během léčby je nutné pravidelně kontrolovat hladiny kalcia, fosfátů a iPTH v séru. Pacienti musí dostávat přiměřené dávky kalcia. Nejsou žádné zkušenosti s podáváním u dětí do 5 let věku. **Interakce:** Hyperkalcémie potencuje toxicitu digitalisu. S parikalcitolem se nesmí podávat fosfát nebo sloučeniny příbuzné vitamínu D. Pro riziko hliníkové kostní toxicity se nesmí dlouhodobě podávat s přípravky s obsahem hliníku. Vysoké dávky kalcia nebo thiazidová diuretika mohou zvyšovat riziko hyperkalcémie. Pro riziko hypermagnezémie se nesmí podávat s přípravky s obsahem hořčíku. Při současném podávání s ketokonazolem je zapotřebí opatrnosti. **Těhotenství a kojení:** Zemplar se smí používat v těhotenství pouze pokud přínos léčby převáží nad potenciálními riziky pro plod. Při podávání kojícím ženám je nutná opatrnost. **Nežádoucí účinky:** nejčastěji: alergické reakce, * porucha přštítných tělísek, pruritus, pachtě, hyperfosfatémie a hyperkalcémie. **Léčba hyperkalcémie** zahrnuje redukci dávek nebo přerušení léčby parikalcitolem a dietní opatření. **Podmínky uchovávání:** při teplotě do 30°. **Balení:** 5 ampulí à 1 ml nebo à 2 ml. **Držitel registračního rozhodnutí:** Abbott Laboratories s.r.o., Praha, Česká republika. **Registrační číslo:** 56/198/04-C. **Datum poslední revize textu:** 12.12.2007. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků zdravotního pojištění.

*Všimněte si prosím změn v informacích o výrobku. *Dříve, než přípravek předepíšete, seznamte se, prosím, s úplnou informací o přípravku.*

Abbott Laboratories, s.r.o., Hadovka Office Park, Evropská 2590/33d, 160 00 Praha 6. Tel.: 267 292 111, fax: 267 292 100, www.abbott.cz

1. Andress D Drugs 2007; 67 (14): 1999-2012.

2. Martin KJ et al J Am Soc Nephrol 1998;9:1427-1432.