

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

Vychází za podpory
edukačního grantu

 **Abbott**
A Promise for Life

Current Opinion in

Nephrology and Hypertension

ČESKÉ VYDÁNÍ

- 1 Adynamická kostní nemoc – klinické a terapeutické aspekty**
João M. Frazão a Patrícia Martins
- 6 Hodnocení stavu srdce u pacientů s chronickým onemocněním ledvin**
Chris W. McIntyre, Aghogho Odudu a Mohamed T. Eldehni
- 12 Mělo by být snížení proteinurie kritériem pro výběr antihypertenziv u pacientů s onemocněním ledvin?**
Rigas G. Kalaitzidis a George L. Bakris
- 18 Mají být diuretika vždy součástí úvodní antihypertenzní léčby chronického onemocnění ledvin v časném stadiu?**
Julian Segura a Luis M. Ruilope
- 23 Budoucnost léčby hypertenze u pacientů s rostoucím obvodem pasu (editorial)**
George L. Bakris

 **MEDICAL TRIBUNE CZ**

 **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, 12800 Praha 2

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

Datum vydání: leden 2010

Periodicita: třikrát ročně

Šéfredaktor nakladatelství: Mgr. Jaroslav Hořejší

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.

Požíování kopií jakéhokoli článku nebo jeho částí 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

Adynamická kostní nemoc – klinické a terapeutické aspekty

João M. Frazão a Patrícia Martins

Nefrologická klinika, Hospital de S. João, Oddělení lékařské fakulty pro výzkum a vývoj v nefrologii, Portská univerzita, Porto, Portugalsko

Adresa pro korespondenci: Professor Doutor João M. Frazão, Hospital de S. João, Serviço de Nefrologia, Alameda Hernâni Monteiro, 4200 Porto, Portugal
E-mail: jmmdfrazao@netcabo.pt

Adynamic bone disease: clinical and therapeutic implications

Curr Opin Nephrol Hypertens 2009; 18:303–307
© 2009 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

Účel přehledu

Adynamická kostní nemoc je podle údajů z poslední doby spojena s vyšším rizikem vzniku vaskulárních kalcifikací. Tento přehledový článek se zaměřuje na nové údaje týkající se adynamické kostní nemoci, na její klinický význam a na terapeutické aspekty.

Nové poznatky

V současné době nejsou k dispozici dostatečně vhodné biochemické markery funkce příštítých tělísek, kostní formace a reabsorpce, které by nám umožňovaly přesnou diagnostiku kostní nemoci. Údaje z poslední doby ukazují na možné spojení mezi kostní aktivitou a vaskulárními kalcifikacemi, které představují nezávislý prediktor mortality. Adynamická kost je spojena s velmi nízkou kapacitou kosti inkorporovat kalcium do kostního kompartmentu a s neschopností zpracovat přísun většího množství kalcia. Byl postulován pozitivní vztah mezi vaskulárními kalcifikacemi a nízkým kostním obrátem. Kalciové vazače fosfátů, léčba aktivním analogem vitamínu D a použití dialyzačního roztoku s vysokým obsahem kalcia mohou při přítomnosti adynamické kostní nemoci podporovat vznik vaskulárních kalcifikací.

Souhrn

Současný stav poznání nastiňuje možný negativní vliv zatížení kalciiem na progresi vaskulárních kalcifikací u dialyzovaných pacientů s chronickým onemocněním ledvin v 5. stadiu a s adynamickou kostní nemocí. Současný přístup k léčbě těchto pacientů by se měl zaměřit na snížení příjmu kalcia a vitamínu D, které vede ke znovuoživení aktivity příštítých tělísek.

Klíčová slova

adynamická kostní nemoc, hemodialýza, chronické onemocnění ledvin, vaskulární kalcifikace

Úvod

Poznání, že kostní a minerálové abnormality [1–3] představují významný faktor ovlivňující morbiditu a mortalitu pacientů s chronickým onemocněním ledvin (chronic kidney disease, CKD), vedlo nefrology k zaměření pozornosti na kontrolu těchto poruch.

Tradičním termínem pro různé kostní poruchy popisované u pacientů s CKD je renální osteodystrofie. Bylo navrženo, aby se toto označení používalo výhradně k definici změn kostní morfologie spojených s CKD [4]. Tyto poruchy jsou částí definice chronického onemocnění ledvin s minerálovou a kostní poruchou (CKD-MBD) [4], která popisuje širší klinický syndrom, rozvíjející se jako systémová porucha minerálového a kostního metabolismu v důsledku CKD a projevující se abnormalitami kostního a minerálového metabolismu, extraskeletálními kalcifikacemi či obojím.

Renální osteodystrofie zahrnuje různé typy kostních poruch, které mají různé příčiny a také vyžadují různé léčebné postupy. Jednoduchý a srozumitelný systém klasifikace re-

nální osteodystrofie je „systém TMV“ [4]: T znamená kostní obrát (turnover), M mineralizaci a V kostní objem (volume). Rozlišujeme vysoký, fyziologický a nízký kostní obrát a kostní objem. Kostní mineralizace může být hodnocena jako fyziologická nebo patologická. Na základě tohoto navrhovaného systému rozlišuje doporučení Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) šest typů kostních poruch v rámci CKD-MBD: hyperparatyreózní kostní nemoc (vysoký obrát, fyziologická mineralizace a jakýkoli kostní objem), smíšenou kostní nemoc (vysoký obrát s defektem mineralizace a s fyziologickým kostním objemem), osteomalacii (nízký obrát s patologickou mineralizací a nízkým až středním kostním objemem), adynamickou kostní nemoc (nízký obrát s fyziologickou mineralizací a s nízkým či fyziologickým kostním objemem); dále se uvádějí dvě oddělené jednotky: amyloidová kostní nemoc a hliníková kostní nemoc.

Tento přehledový článek se zaměřuje na adynamickou kostní nemoc u dialyzovaných pacientů s CKD v 5. stadiu, která se v posledních letech stala nejčastějším typem kostní

nemoci u těchto pacientů, a na klinické a terapeutické aspekty tohoto onemocnění.

Adynamická kostní nemoc

Termín adynamická kostní nemoc byl zaveden na začátku 80. let 20. století [5,6]. Tato kostní léze je charakterizována nízkým kostním obrátem s fyziologickou mineralizací, tj. nedochází k akumulaci osteoidu. Míra syntézy kolagenu osteoblasty a následná mineralizace kosti je patologická. Tento nálezh odlišuje adynamickou kostní nemoc od jiné nízkooobratové kostní nemoci – osteomalacie, při níž defekt mineralizace převyšuje defekt kostní formace, což vede k nadbytku tvorby osteoidu [7,8,9**]. V adynamické kosti je snížen počet osteoblastů; peritrabekulární či dřehňová fibróza je minimální nebo zcela chybí. Míra tvorby kosti a aktivační frekvence jsou významně sníženy [7,9**].

V minulosti bylo hlavní příčinou nízkooobratových kostních poruch u dialyzovaných pacientů přetížeh hliníkem [9**,10,11]. V době před používáním reverzní osmózy k úpravě vody pro dialýzu byl hlavním zdrojem hliníku dialyzační roztok. Častý zdroj představoval také hydroxid hliníku používaný jako vazač fosfátů, kterým byla v minulosti léčeh značná část pacientů. V posledních letech došlo k významnému poklesu jeho používání, přesto však je stále patrný jasný rozdíl v jeho používání v rozvojových a ve vyspělých zemích. V některých částech světa je přetížeh hliníkem stále aktuálním tématem [9**]. Hliník je typicky spojen s nízkooobratovou osteomalácií. Vede k defektu mineralizace a významně snižuje jak osteoklastickou resorpci, tak povrch osteoblastů, tedy místo novotvorby kosti. Významně snižuje syntézu parathormonu (PTH) a jeho uvolňování, dokonce i při hyperfosfatémii. Chronická expozice nízkým dávkám hliníku v kombinaci s vysokými dávkami vitamínu D může preferenčně vést ke vzniku adynamické kostní nemoci spíše než ke vzniku osteomalacie [8]. Například v nedávno publikované studii kostních biopsií z Brazílie [12**] vykazovalo vysoké procento pacientů s adynamickou kostní nemocí pozitivní barvení na hliník. V posledních desetiletích se hliníková nízkooobratová nemoc vyskytuje stále méně často a nyní je považována za reziduální lézi.

V protikladu s výše uvedeným prevalence adynamické kostní nemoci nesouvisející s depozity hliníku během posledních dvou desetiletí vzrůstala paralelně s poklesem výskytu vysokoobratové hyperparatyreózní kostní nemoci [13]. Zejména v populacích, jako jsou dialyzovaní diabetici s CKD v 5. stadiu, je udávána výše prevalence adynamické kostní nemoci až kolem 60 %. Tato vysoká prevalence adynamické kostní nemoci byla také nedávno potvrzena v populaci hemodialyzovaných pacientů z Portugalska, kteří byli zařazeh do studie kostních biopsií porovnávající účinek roční léčby dvěma typy vazačů fosfátů – kalcium-karbonátem a sevelamer-hydrochloridem – na kost [15*]. V této populaci byla adynamická kostní nemoc nejčastější abnormalitou na začátku sledování – byla přítomna u 59 % pacientů.

Zlatý standard diagnostiky renální osteodystrofie představuje histomorfometrická analýza nedekalcifikovaného kostního vzorku odebraného společně s kostním bioptickým vzorkem [4]. Biochemické markery paratyroidálního stavu, jako intaktní PTH (iPTH), a markery kostní formace, jako kostní alkalická fosfatáza, bohužel nejsou příliš přesné pro diagnostiku kostních lézí a nemohou plně nahradit informace získané z kostní biopsie [4,16]. Koncentrace intaktního PTH nižší než 100 pg/ml svědčí obvykle pro diagnózu adynamické kostní nemoci a koncentrace vyšší než 800 pg/ml pro diagnózu vysokoobratové kostní nemoci. Na rozdíl od těchto jasných patologických hodnot je obtížnější zařadit pacienty s koncentrací PTH 100–500 pg/ml, neboť tyto hodnoty mohou být spojeny jak s vysokoobratovou, tak s nízkooobratovou kostní lézí. V publikacích vydaných v poslední době [12**,15**] byla tato nejistota ohledně středních koncentrací PTH potvrzena studiem kostních biopsií u dialyzovaných pacientů s CKD v 5. stadiu, kteří byli léčeh k cílovým hodnotám iPTH podle K/DOQI; významná část pacientů v těchto studiích s koncentracemi PTH 150–300 pg/ml měla biopticky potvrzenou adynamickou kostní nemoc. Diagnostická přesnost hodnot iPTH je dále komplikována širokou variabilitou výsledků při použití různých biochemických metod [17,18] a potenciálně variabilními poměry agonisticky působících fragmentů PTH (PTH 1-84) a antagonisticky působících fragmentů PTH (PTH 7-84) [19]. Jedním ze slibných přístupů by mohlo být stanovení poměru PTH 1-84 k PTH 7-84 [19].

Velmi užitečným biochemickým parametrem k hodnocení kostní formace je kostní alkalická fosfatáza. Zvýšené koncentrace kostní alkalické fosfatázy prakticky vylučují adynamickou kostní nemoc. K odlišení vysokoobratové kostní nemoci a nízkooobratové kostní nemoci se jako slibné jeví různé kombinace biochemických markerů, například iPTH a osteoprotegerinu [20] či iPTH a kostní izoformy alkalické fosfatázy [21].

K dispozici ale není dostatek vyhovujících biochemických markerů paratyroidálního stavu, kostní formace a kostní reabsorpce, které by umožňovaly stanovit jistou diagnózu kostní nemoci a které by nahradily kostní biopsii. Navíc současné znalosti hovoří pro to, že i pacienti s hodnotami iPTH v doporučených mezích podle K/DOQI 150–300 pg/ml mají biopticky prokázanou kostní nemoc. Proto stále více vyvstává potřeba provádění kostních biopsií i v této skupině pacientů. V souladu s publikovanými údaji bylo vydáno doporučení „Kidney Disease: Improving Global Outcomes“ (KDIGO) o provádění kostních biopsií u pacientů, u kterých není soulad mezi biochemickými parametry, což znesnadní stanovení definitivní diagnózy, a dále u pacientů s nevysvětlitelnými zlomeninami či bolestí kostí, s těžkými progresivními vaskulárními kalcifikacemi a s nevysvětlitelnou hyperkalcémií [4].

Klinické a terapeutické aspekty adynamické kostní nemoci

Mezi příznaky udávané v souvislosti s nízkooobratovou kostní nemocí navozenou hliníkem se tradičně popisují proxi-

mální svalová slabost, bolest axiálního skeletu a zlomeniny žeber, obratlových těl, pánve a kyčelních kostí [8,10]. V nedávné době se ozřejmilo, že bolest kostí může způsobovat jakýkoli typ adynamické kosti a že s adynamickou kostí je spojeno vyšší riziko morbidita a mortality [22].

Observační studie prokázaly zvýšené riziko zlomenin u pacientů s koncentracemi PTH v nejnižším rozmezí, což svědčí o zvýšeném riziku zlomenin u adynamické kostní nemoci [23]. Žádná z těchto studií však nehodnotila kostní histologii a neměla prospektivní kontrolované sledování.

Nové údaje naznačují možnou vazbu mezi kostní aktivitou a vaskulárními kalcifikacemi, které jsou považovány za nezávislý prediktor mortality. Několik autorů nedávno popsalo silnou pozitivní korelaci mezi přítomností a rozsahem vaskulárních kalcifikací a kardiovaskulární mortalitou a mortalitou ze všech příčin [3,24,25]. Raggi a spol. [26] prokázali, že u pacientů s CKD v 5. stadiu a s extenzivními kalcifikacemi se v anamnéze častěji vyskytovaly infarkt myokardu, angina pectoris či již diagnostikovaná ateroskleróza koronárních tepen.

Zajímavé výsledky studie publikované před více než 10 lety ukázaly, že adynamická kost není pouze akademický a histologický pojem, ale že je spojena s patologickou homeostázou kalcia [27]. Třiačtyřicet pacientů v pravidelném dlouhodobém dialyzačním programu se zúčastnilo studií kinetiky kalcia s použitím dvojíých izotopových metod, biopsie hřebenu kyčelní kosti s histomorfometrickým hodnocením a měřením sérových indikátorů kalciového a kostního metabolismu. Střevní absorpce kalcia se u různých kostních poruch nelišila. Pacienti s nízkoobratovou kostní nemocí měli fyziologické či mírně snížené hodnoty plazmatického efluxu kalcia a míry přírůstku kalcia společně s disproporcí nízkou retencí kalcia v kosti. Tyto nálezy ukázaly, že adynamická kost vykazuje velmi nízkou schopnost inkorporovat kalcium do kostního kompartmentu a neschopnost zpracovat zvýšené množství kalcia [27].

London a spol. [22] prokázali vazbu mezi vaskulárními kalcifikacemi a nízkým kostním obratem. V jejich studii bylo zařazeno celkem 58 hemodialyzovaných pacientů; 23 pacientů bylo následně indikováno k paratyroidektomii a u 33 pacientů byla zjištěna depozita hliníku v kosti. Vaskulární kalcifikace byly hodnoceny sonograficky. Více kalcifikací bylo spojeno s nižším osteoblastickým povrchem a s dalšími markery nízkého kostního obratu, s nižšími koncentracemi PTH a s vyšším množstvím kalcia.

Ve skupině 224 pacientů byly vaskulární kalcifikace hodnoceny pomocí speciální CT-metody s větším počtem řezů (multislice CT, MSCT) a byly spojeny s nižší aktivační frekvencí hodnocenou v kostní biopsii [28].

Vliv kostní aktivity na nálož kalcia, tuhost aorty a kalcifikace tepen byla hodnocena v nedávno publikované studii [29**]. Tuhost a kalcifikace aorty korelovaly pozitivně s náloží kalcia a negativně s kostní aktivitou. Nezávisle na dalších faktorech, jako je dávkování kalciových vazačů, byla adynamická kostní nemoc spojena s vyšší tuhostí aorty. Významná byla i interakce mezi dávkou kalciových vazačů a kostní

aktivitou. U pacientů s adynamickou kostní nemocí má nálož kalcia významně vyšší vliv na kalcifikace a tuhost aorty než u pacientů s aktivní kostí.

V prospektivní studii [30*] byla zkoumána spojitost mezi stavem kostní remodelace a progresí kalcifikace koronárních tepen u hemodialyzovaných pacientů. Pomocí MSCT byly hodnoceny kostní histomorfometrie, biochemické parametry kostní aktivity a progresse kalcifikace koronárních tepen na začátku studie a po jednom roce sledování. Během jednoho roku došlo k progresi u 68 % pacientů s pozitivním vstupním nálezem kalcifikace koronárních tepen, definované jako Agatstonovo skóre 30 jednotek či vyšší. Progresi definovali autoři jako 15% nebo větší změnu ve skóre kalcifikace. Osoby, u nichž došlo k progresi, měly v průběhu sledování nižší koncentraci izoformy alkalické fosfatázy a deoxy pyridinolinu a nejčastější diagnózou při biopsii provedené po 12 měsících byl nízký kostní obrat. Jediným nezávislým prediktorem progresse kalcifikace koronárních tepen byl nízký kostní obrat podle biopsie provedené po 12 měsících.

Prospektivně byl hodnocen také účinek nekalciových vazačů fosfátů na kostní histologii [15*,31].

V randomizované prospektivní otevřené studii byly hodnoceny kostní biopsie 119 hemodialyzovaných pacientů a byl porovnáván účinek roční léčby sevelamer-hydrochloridem a kalcium-karbonátem na kost [15*]. Sérové koncentrace fosfátů byly srovnatelně kontrolovány v obou skupinách, ačkoli u pacientů léčených sevelamerem byly sérové koncentrace kalcia trvale nižší a koncentrace iPTH vyšší. Při porovnání se vstupními hodnotami nebyly po jednom roce léčby sevelamerem či kalcium-karbonátem zaznamenány žádné změny v délce doby mineralizace ani v parametrech kostního obratu. Míra kostní formace vztažená ke kostnímu povrchu (bone formation rate, BFR) signifikantně vzrostla od počátku pouze ve skupině léčené sevelamerem. Navíc ve skupině se sevelamerem došlo po jednom roce k normalizaci stavu u 7 z 10 pacientů se vstupní patologickou mikroarchitekturou (např. se separací trabekul), zatímco ve skupině s kalciumem nedošlo k normalizaci u žádného ze tří pacientů.

U podskupiny 38 pacientů z této kohorty byla provedena kvantifikace vaskulárních kalcifikací pomocí MSCT s použitím Agatstonova skóre [32]. V této průřezové studii činila prevalence nízkého kostního obratu 50 % a prevalence nízkého kostního objemu 16 %. Nebyly zjištěny žádné případy osteomalacie ani depozice hliníku v kosti. Jako významný rizikový faktor kalcifikace koronárních tepen v počátečních letech léčby hemodialýzou byl identifikován nižší kostní objem; tento závěr však neplatil pro pacienty, kteří byli dialyzováni déle než šest let. Histomorfometrické parametry kostního obratu nebyly spojeny s kalcifikací koronárních tepen. Tyto nálezy výrazně svědčí pro existenci vztahu mezi zvýšenou kalcifikací koronárních tepen a parametrem kostní struktury – nízkým kostním objemem.

U hemodialyzovaných pacientů byl hodnocen vliv léčby lanthan-karbonátem ve střední dávce 1 250 mg/den v porovnání s kalcium-karbonátem ve střední dávce 2 000 mg/den na kostní histologii [31]. U pacientů, u nichž se po stanovení

iniciální diagnózy adynamické kostní nemoci zlepšil kostní obrat, nedošlo po jednom roce léčby k žádné změně. Avšak u pacientů se vstupním vysokým kostním obratem se ve skupině léčené kalcie vyvinula adynamická kost častěji než ve skupině s lanthanem [31].

Vliv nižšího obsahu kalcia v dialyzačním roztoku na zlepšení kostní aktivity byl ukázán v prospektivních studiích [33,34,35**]. Pokles koncentrace kalcia v dialyzačním roztoku z 1,75 nebo 1,5 mmol/l na 1,25 mmol/l snížil během 3–6 měsíců hodnotu ionizovaného kalcia a počet hyperkalcemických epizod a současně zvýšil koncentrace iPTH, kostní izoformy alkalické fosfatázy a TRAP-5b (izoformy 5b tartrát-rezistentní kyselé fosfatázy) [33]. Dvě skupiny pacientů s adynamickou kostní nemocí léčení kontinuální ambulantní peritoneální dialýzou (continuous ambulatory peritoneal dialysis, CAPD) s použitím dialyzačního roztoku s koncentracemi kalcia 1,62 mmol/l, resp. 1,0 mmol/l, byly hodnoceny prospektivně pomocí kostní biopsie [34]. U pacientů léčených nízkokalciovým dialyzačním roztokem došlo po 16 měsících k normalizaci BFR se snížením sérové koncentrace ionizovaného kalcia a zvýšením koncentrace iPTH. U 40 % pacientů s adynamickou kostní nemocí došlo po 16 měsících k normalizaci stavu.

V jiné prospektivní studii [35**], prezentované v roce 2008 na kongresu American Society of Nephrology v sekci „Late-Breaking Clinical Trials“, se hodnotil vliv hemodialyzační léčby s nízkokalciovým dialyzačním roztokem na kostní obrat a na kalcifikaci koronárních tepen. K léčbě dialyzačním roztokem o koncentraci kalcia 1,25 mmol/l nebo 1,75 mmol/l bylo randomizováno 425 hemodialyzovaných pacientů s koncentrací PTH nižší než 300 pg/ml, kteří byli dříve léčení dialyzačním roztokem s koncentrací kalcia nejméně 1,5 mmol/l a současně během posledních šesti měsíců nebyli léčení vitaminem D. Při vstupu do studie a po 24 měsících sledování byly prováděny kostní biopsie s histomorfometrickým hodnocením a MSCT. Jako vazače fosfátů se používaly vazače obsahující kalcium. U 72 % pacientů byla hodnota BFR při vstupním vyšetření nízká (< 1,8). Kostní histologie ukázala u pacientů léčených nízkokalciovým dialyzačním roztokem oproti pacientům léčeným vysokokalciovým dialyzačním roztokem vzestup hodnoty BFR a zvýšení poměru osteoblastický povrch/kostní povrch a poměru kostní objem/tkáňový objem. K progresi kalcifikace došlo v obou skupinách, nicméně méně byla vyjádřena ve skupině s nízkokalciovým dialyzačním roztokem.

Studie založené na kostní biopsii ukázaly, že vysoké dávky aktivního vitaminu D u dialyzovaných pacientů s CKD v 5. stadiu mohou eventuálně zvýšit riziko vzniku adynamické kosti [36,37]. V prospektivní 12měsíční studii s kostními biopsiemi u 14 dětí léčených peritoneální dialýzou, které měly při vstupu do studie vysoký kostní obrat, snížilo intermitentní perorální či intraperitoneální podávání kalcitriolu hodnotu BFR o 60 % a u šesti dětí se vyvinula adynamická kost [36]. K obdobným výsledkům došli autoři studie [37], kteří sledovali 16 dětí léčených peritoneální dialýzou, u nichž byla na začátku studie a po 12 měsících léčby kalcii-

triolem provedena kostní biopsie. Je potřeba zmínit, že tito pacienti byli léčení vysokými dávkami aktivního vitaminu D, vysokokalciovým dialyzačním roztokem a kalciovými vazači fosfátů. U těchto pacientů byly zjištěny vysoká incidence hyperkalcémie a zvýšení sérových koncentrací kalcia. Neexistují údaje o vlivu léčby tzv. nekalciovými analogy vitaminu D na riziko rozvoje adynamické kosti. Údaje poskytované observačními studiemi využívajícími rozsáhlé databáze ukazují, že léčba vitaminem D je spojena s lepším přežitím dokonce i při nízkých koncentracích PTH. Tento výsledek vnesl do dané problematiky určitou nejistotu [38,39]. Lze si představit, že se mohou uplatnit další příznivé účinky aktivního vitaminu D vedle jeho působení na kosti, dokonce i v přítomnosti adynamické kosti. Je tedy zřejmé, že je třeba pokračovat v provádění dalších rozsáhlých kontrolovaných studií v této oblasti.

Závěr

Diagnóza adynamické kosti je spojena s vyšším rizikem vaskulárních kalcifikací.

Současný přístup k léčbě dialyzovaných pacientů s CKD v 5. stadiu s biochemickými a histomorfometrickými známkami adynamické kosti by se měl zaměřit na snížení příjmu kalcia a vitaminu D k obnovení aktivity PTH. K nejdůležitějším opatřením patří přerušování léčby jakýmkoli kalciovými vazači fosfátů, využívání nízkokalciového dialyzačního roztoku a snížení dávky či vysazení léčby aktivním analogem vitaminu D. O nepříznivém vlivu nálože kalcia na progresi vaskulárních kalcifikací u dialyzovaných pacientů s CKD v 5. stadiu, kteří mají adynamickou kostní nemoc, nejsou k dispozici žádné údaje.

Prohlášení

J. M. Frazão obdržel odměnu za konzultace a přednášky od společnosti Amgen a Genzyme. Je také členem poradních komisí těchto společností.

Odkazy a doporučená literatura

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

- = významné,
- = mimořádně významné.

1. Block G, Hulbert-Shearon T, Levin N, *et al.* Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 1998; 31:607–617.
2. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, *et al.* Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:2208–2218.
3. Blacher J, Guérin AP, Pannier B, *et al.* Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension* 2001; 38:938–942.
4. Moe S, Drueke T, Cunningham J, *et al.* Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006; 69:1945–1953.
5. Sherrard DJ, Out S, Maloney NA. Uremic osteodystrophy, classification, cause, and treatment. In: Frame B, Potts JRJ, editors. *Clinical disorders of bone and mineral metabolism*. Amsterdam: Excerpta Medica; 1983. pp. 254–259.
6. Malluche HH, Faugere MC. *Atlas of mineralized bone histology*. Basel: Karger; 1986.

7. Spasovski GB. Bone biopsy as a diagnostic tool in the assessment of renal osteodystrophy. *Int J Artif Organs* 2004; 27:918–923.
8. Cannata-Andia JB. Hypokinetic azotemic osteodystrophy. *Kidney Int* 1998; 54:1000–1016.
9. Brandenburg VM, Floege J. Adynamic bone disease: bone and beyond. *NDT Plus* 2008; 3:135–147.
- Článek je srozumitelným a vynikajícím přehledem o adynamické kostní nemoci.
10. Nebeker HG, Coburn JW. Aluminum and renal osteodystrophy. *Annu Rev Med* 1986; 37:79–95.
11. Savory J, Bertholf RL, Wills MR. Aluminum toxicity in chronic renal insufficiency. *Clin Endocrinol Metab* 1985; 14:681–702.
12. Barreto FC, Barreto DV, Moyses RM, *et al.* K/DOQI-recommended intact PTH levels do not prevent low-turnover bone disease in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2008; 73:771–777.
- Tato zajímavá studie testovala vliv doporučených cílových hodnot iPTH (podle K/DOQI) u dialyzovaných pacientů s CKD v 5. stadiu na prevenci kostních poruch u hemodialyzovaných pacientů. Kostní biopsie u pacientů s koncentracemi iPTH v rozmezí doporučovaných hodnot podle K/DOQI ukázaly vysokou incidenci nízkoobratové kostní nemoci. Údaje naznačují, že biochemické markery lze používat k přesnému vyhodnocení stavu kostní remodelace u hemodialyzovaných pacientů.
13. Malluche HH, Mawad H, Monier-Faugere MC. The importance of bone health in end-stage renal disease: out of the frying pan, into the fire? *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 (Suppl 1):i9–i13.
14. Spasovski GB, Bervoets AR, Behets GJ, *et al.* Spectrum of renal bone disease in end-stage renal failure patients not yet on dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18:1159–1166.
15. Ferreira A, Frazão JM, Monier-Faugere MC, *et al.* Effects of sevelamer hydrochloride and calcium carbonate on renal osteodystrophy in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19:405–412.
- Randomizovaná otevřená studie sledovala v průběhu 54 týdnů 119 hemodialyzovaných pacientů a porovnávala vliv podávání sevelamer-hydrochloridu a kalcium-karbonátu na kost. Nejčastější kostní abnormalitou (59 %) při vstupu do studie byla biopsicky potvrzená adynamická kostní nemoc. Podávání sevelameru nevedlo k významným změnám v kostním obratu či mineralizaci v porovnání s kalcium-karbonátem, avšak po léčbě sevelamerem se zvýšila míra kostní formace a zlepšila se trabekulární architektura.
16. Schwarz C, Sulzbacher I, Oberbauer R. Diagnosis of renal osteodystrophy. *Eur J Clin Invest* 2006; 36 (Suppl 2):13–22.
17. Goodman WG. Comments on plasma parathyroid hormone levels and their relationship to bone histopathology among patients undergoing dialysis. *Semin Dial* 2007; 20:1–4.
18. Goodman WG. The evolution of assays for parathyroid hormone. *Semin Dial* 2005; 18:296–301.
19. Monier-Faugere MC, Geng Z, Mawad H, *et al.* Improved assessment of bone turnover by PTH-(1-84)/large C-PTH fragments ratio in ESRD patients. *Kidney Int* 2001; 60:1460–1468.
20. Haas M, Leko-Mohr Z, Roschger P, *et al.* Osteoprotegerin and parathyroid hormone as markers of high-turnover osteodystrophy and decreased bone mineralization in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002; 39:580–586.
21. Ureña P, De Vernejoul MC. Circulating biochemical markers of bone remodeling in uremic patients. *Kidney Int* 1999; 55:2141–2156.
22. London GM, Marty C, Marchais SJ, *et al.* Arterial calcifications and bone histomorphometry in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:1943–1951.
23. Danese MD, Kim J, Doan QV, *et al.* PTH and the risks for hip, vertebral, and pelvic fractures among patients on dialysis. *Am J Kidney Dis* 2006; 47:149–156.
24. London GM, Guérin AP, Marchais SJ, *et al.* Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18:1731–1740.
25. Adragão T, Pires A, Lucas C, *et al.* A simple vascular calcification score predicts cardiovascular risk in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:1480–1488.
26. Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S, *et al.* Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:695–701.
27. Kurz P, Monier-Faugere MC, Bogner B, *et al.* Evidence for abnormal calcium homeostasis in patients with adynamic bone disease. *Kidney Int* 1994; 46:855–861.
28. Asci G, Ozkahya M, Duman S, *et al.* The link between cardiovascular and bone disease in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 (Suppl 6):vi 217 (MO014).
29. London GM, Marchais SJ, Guérin AP, *et al.* Association of bone activity, calcium load, aortic stiffness, and calcifications in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19:1827–1835.
- Studie sledovala kostní histomorfometrii a rychlost šíření pulsově vlny u 66 dialyzovaných pacientů. Byl zjištěn pozitivní vztah mezi příjmem kalcia, kostní aktivitou a tuhostí aorty. U pacientů s adynamickou kostní nemocí byly tyto pozitivní korelace silnější.
30. Barreto DV, Barreto FC, Carvalho AB, *et al.* Association of changes in bone remodeling and coronary calcification in hemodialysis patients: a prospective study. *Am J Kidney Dis* 2008; 52:1139–1150.
- Prospektivní studie hodnotila vztah mezi poruchami kostní remodelace a progresí kalcifikace koronárních tepen u 64 hemodialyzovaných pacientů. Na začátku studie a po jednom roce sledování byly hodnoceny laboratorní parametry kostního obratu a histomorfometrické charakteristiky. Nízkoobratová kostní nemoc korelovala se skóre kalcifikací koronárních tepen hodnocených pomocí MSCT a s jejich progresí.
31. D'Haese PC, Spasovski GB, Sikole A, *et al.* A multicenter study on the effects of lanthanum carbonate (Fosrenol) and calcium carbonate on renal bone disease in dialysis patients. *Kidney Int* 2003; 63 (Suppl):S73–S78.
32. Adragão T, Herberth J, Monier-Faugere MC, *et al.* Low bone volume: a risk factor for coronary calcifications in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4:450–455.
33. Fugimori A, Yorifuji M, Sakai M, *et al.* Low-calcium dialysate improves mineral metabolism in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2007; 67:20–24.
34. Haris A, Sherrard DJ, Hercz G. Reversal of adynamic bone disease by lowering of dialysate calcium. *Kidney Int* 2006; 70:931–937.
35. Igarashi P, Aronson PS. Late-breaking clinical trials at renal week 2008. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3:RB01–RB04.
- Jeden z abstraktů odborné sekce na „Renal Week“ 2008 prezentoval studii provedenou na rozsáhlé populaci dialyzovaných pacientů s délkou sledování 24 měsíců. V této studii s prováděním kostních biopsií ukázali autoři, že snížení koncentrace kalcia v dialyzačním roztoku vede ke zlepšení kostního obratu a kostní novotvorby a ke snížení progresu kalcifikací koronárních tepen hodnocených pomocí MSCT.
36. Goodman WG, Ramirez JA, Belin TR, *et al.* Development of adynamic bone in patients with secondary hyperparathyroidism after intermittent calcitriol therapy. *Kidney Int* 1994; 46:1160–1166.
37. Kuizon BD, Goodman WG, Juppner H, *et al.* Diminished linear growth during intermittent calcitriol therapy in children undergoing CCPD. *Kidney Int* 1998; 53:205–211.
38. Teng M, Wolf M, Ofsthun MN, *et al.* Activated injectable vitamin D and hemodialysis survival: a historical cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:1115–1125.
39. Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Regidor DL, *et al.* Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006; 70:771–780.

Hodnocení stavu srdce u pacientů s chronickým onemocněním ledvin

Chris W. McIntyre^{a,b}, Aghogho Odudu^b a Mohamed T. Eldehni^b

^a School of Graduate Entry Medicine and Health, University of Nottingham, ^b Department of Renal Medicine, Derby Hospitals NHS Foundation Trust, Derby, Velká Británie

Adresa pro korespondenci: Christopher William McIntyre, MBBS MD, School of Graduate Entry Medicine and Health, Derby Royal Hospital, Uttoxeter Road, Derby DE22 3DT, United Kingdom

Cardiac assessment in chronic kidney disease
Curr Opin Nephrol Hypertens 2009; 18:501–506
© 2009 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

Je dobře známo, že pacienti s chronickým onemocněním ledvin mají vyšší riziko rozvoje širé škály funkčních a strukturálních srdečních abnormalit. Tyto změny mohou progredovat a přímo přispívat k významně vyššímu riziku kardiovaskulárních příhod a ke zkrácení života. Ačkoli běžné metody k hodnocení stavu srdce se osvědčily jako užitečné, nejsou schopny pro svou omezenou senzitivitu a specifitu určit stupeň postižení srdce, které se u těchto pacientů běžně vyskytuje. Cílem tohoto článku je poskytnout přehled o běžně používaných i nových metodách zobrazení srdce a zvláště o jejich používání u pacientů s chronickým onemocněním ledvin.

Klíčová slova

echokardiografie, chronické onemocnění ledvin, kardiovaskulární onemocnění, magnetická rezonance srdce, zobrazení srdce

Úvod

Pacienti s chronickým onemocněním ledvin (chronic kidney disease, CKD) mají významně vyšší kardiovaskulární mortalitu spojenou se širokou škálou strukturálních a funkčních abnormalit. Tyto změny postihují kardiovaskulární systém jako celek – od myokardu až po periferní mikrocirkulaci. Periferní cirkulace má značný význam, neboť struktura a poddajnost periferních tepen může ovlivněním centrální hemodynamiky zvyšovat nároky ischemického myokardu. Zkoumání periferní mikrocirkulace také umožňuje porozumět jejímu chování při poruchách centrálněji uložených tepen. Právě abnormality struktury a funkce myokardu jsou zřejmě přímo spojeny s velmi špatnými výsledky, které jsou charakteristické pro pacienty s CKD. Klíčový význam má patologická morfologie komory, ale stejný důraz je třeba klást také na segmentární funkci, kvalitu a kvantitu kontraktilní funkce, hmotu levé srdeční komory (LK) a také na rostoucí prognostický význam objemu levé srdeční síně (LS).

Tento článek se zaměřuje na běžné metody zobrazení srdce, podrobnější popis standardních metod, nové zobrazovací metody a na aplikaci těchto metod v klidu i při zátěži za účelem dosažení vyšší citlivosti ke zjištění závažných onemocnění. Posuzování anatomie koronárních tepen a podrobná diskuse o potenciální ischemii myokardu přesahují rámec tohoto přehledového článku.

Konvenční transthorakální dvojrozměrná echokardiografie

Vyšetření srdce konvenční transthorakální dvojrozměrnou echokardiografií (two-dimensional echocardiography, 2DE)

je neinvazivní, cenově dostupné vyšetření, které poskytuje podrobné informace o základní anatomii srdce, objektivně kvantifikuje hmotu LK a hodnotí geometrii hypertrofie LK, včetně měření funkce LK během systoly i diastoly. Hodnota hmoty LK vztažená k tělesné hmotnosti či povrchu těla (index hmoty LK) pomáhá řešit i problémy s nadhodnocováním či podhodnocováním indexu hmoty LK u pacientů s CKD, daným významnými změnami objemu tělní tekutiny a tělesného složení.

Nejčastěji používanou metodou k hodnocení systolické dysfunkce je stanovení ejekční frakce, které vychází z měření rozměru LK stanoveného pomocí lineárního M-modu ve fázi end-systoly a end-diastoly. Systolická dysfunkce měřená standardně frakčním zkrácením přeceňuje u pacientů s koncentrickou hypertrofií LK (přítomnou u více než jedné třetiny dialyzovaných pacientů) kontraktilitu z důvodu různé kontraktility u endokardu a epikardu. Standardní frakční zkrácení bylo nahrazeno frakčním zkrácením střední části stěny, které řeší tento problém [1].

Měření objemu levé síně

Užitečným náhradním markerem pro hodnocení diastolické dysfunkce LK a předpovídání kardiovaskulárního rizika u pacientů bez CKD je měření velikosti LS [2]. Nedávno provedená kohortová studie s 249 pacienty s terminálním selháním ledvin (end-stage renal disease, ESRD) prokázala, že stanovení objemu LS vztaženého k výšce pacienta (height-indexed left arterial volume, LAVI) má v porovnání se stanovením hmoty či ejekční frakce LK lepší schopnost předpovídat celkovou mortalitu [3]. Navíc studie provedené u hemodialyzovaných pacientů ukazují, že změna LAVI v průběhu 1–2 let předpovídá kardiovaskulární riziko nezá-

visle na hmotě LK a na vstupním rozměru LS [4,5]. LAVI také předpovídá intradialyzační hypotenzi [6**].

Zjišťování omráčeného myokardu navozeného dialýzou

U pacientů bez CKD s ischemickou chorobou srdeční může přechodná akutní ischemie myokardu vést k dysfunkci LK, která může přetrvávat několik hodin po obnovení normálního prokrvení myokardu a která může být popřípadě následována plnou funkční obnovou myokardu. Tato časově protrahovaná, ale reverzibilní dysfunkce je známá jako omráčený myokard [7*]. Opakované epizody ischemie se mohou nahromadit a vést k dalšímu zhoršení dysfunkce LK. Předpokládá se, že omráčený myokard je pravděpodobně kauzální příčinou srdečního selhávání a že hibernovaný a omráčený myokard tvoří část spojitého spektra [7*]. Ke kvantifikaci intradialyzačního omráčení myokardu lze použít 2DE.

2DE se provádí v sérii během dialyzační procedury s použitím standardního vybavení. Standardní apikální dvoukomorová a čtyřkomorová projekce (ve dvou na sebe kolmých projekcích k vizualizaci hranice endokardu LK) jsou zaznamenávány digitálně k off-line analýze s použitím počítačového digitalizujícího programu (Echo-CMS, MEDIS, Leiden, Nizozemsko) [8,9]. Ke každému časovému bodu jsou analyzovány tři následné stahy srdce (s vyloučením extrasystol). Hranice endokardu (bez papilárních svalů) jsou označeny poloautomaticky pro každý rámeček této sekvence tří stahů. Případné anomálie jsou poté manuálně upraveny. Maximální posunutí hranice endokardu od centrálního bodu je pak měřeno v každém ze 100 pásů kolem stěny LK, s korekcí na end-diastolický obvod LK a vyjádřeno jako procento zkrácení frakce. Hemodialyzační léčba sama o sobě je běžnou příčinou omráčeného myokardu a tento kumulativní účinek je klíčový v rozvoji srdečního selhávání a ve zkrácené délce života [10**,11**,12].

Limity dvojrozměrné echokardiografie

Echokardiografická měření založená na rozměrech komory jsou závislá na stupni náplně srdce, což je důležité u dialyzovaných pacientů, u kterých se předtížení (preload) a dotížení (afterload) mění podle stavu hydratace. Přesnost měření hmoty LK vyžaduje plnou apikální projekci v dlouhé ose, která může být u mnoha pacientů obtížně zobrazitelná při přístupu přes mezižebříky. Další nevýhody zahrnují subjektivní interpretaci, vysokou interobservační variabilitu a polokvantitativní hodnocení regionální systolické kontrakce LK. Zobrazení jsou prováděna v jednoduché projekci, takže výpočet objemu se opírá o geometrický odhad, jehož přesnost se v přítomnosti hypertrofie LK snižuje. Standardní vyšetření pomocí 2DE nedokáže hodnotit podrobnosti stahů komor při fyziologické systolické funkci. Tyto nedostatky je možno odstranit použitím buď pokročilejších echokardiografických metod, nebo alternativních zobrazovacích metod.

Trojrozměrná transthorakální echokardiografie

Z počátku byl přístup k trojrozměrné echokardiografii (three-dimensional echocardiography, 3DE) založen na principu, že nastavení údajů v 3DE-modu může být rekonstruováno ze série 2DE. Tato metoda ovšem vyžaduje časově náročné získávání údajů a off-line rekonstrukci a analýzu zobrazení. Zlepšená technologie pro přenos údajů umožňuje rychleji získat zobrazení srdce s použitím zobrazení sfázovaného s EKG – během čtyř srdečních cyklů, což se označuje jako 3DE prováděná v reálném čase (real-time 3DE, RT-3DE) [13]. Největší výhodou RT-3DE v porovnání s dvojrozměrnými metodami je, že neprovádí žádný odhad geometrie, díky nižší interindividuální variabilitě vyšetřujících je přesnější a má vyšší reprodukovatelnost [14–16]. Ve skutečnosti je přesnost měření RT-3DE dobře srovnatelná se zlatým standardem zobrazení magnetickou rezonancí [17]. Nicméně i tato technologie má své nedostatky. Kompletní soubor údajů (zachycující celý objem srdce) vyžaduje získávání obrazu sfázovaného s EKG během 4–7 stahů srdce, přičemž pacient musí přibližně na dobu 12 sekund zadržet dech kvůli minimalizaci respiračních artefaktů. Toto je zvláště problematické u pacientů s dušností či arytmiemi. Navíc sonda má omezený úhel snímání, který nemusí být dostatečný k zobrazení LK, pokud je více dilatována. Přes tyto nedostatky se RT-3DE jeví jako slibná metoda. Dosud však bylo provedeno málo studií u pacientů s CKD [18].

Tkáňová dopplerovská echokardiografie

Standardní dopplerovská echokardiografie využívá ultrazvukové frekvence optimalizované k rychlosti toku erytrocytů. Tkáňová dopplerovská echokardiografie (tissue Doppler imaging, TDI) využívá stejného principu, nicméně je optimalizována k zobrazení pomalejšího pohybu tkáně myokardu [19]. TDI je mimořádně výtěžnou metodou v zobrazení diastolické funkce a poruchy longitudinální či radiální kontrakce. Systola komory sestává z longitudinální kontrakce posunující bázi směrem k relativně fixovanému apexu, následované radiálním ztluštěním a zkrácením obvodu, což vede ke šroubovitému pohybu celé komory [20]. Proto je TDI hodnotící kontrakci báze–apex LK citlivou metodou ke zjištění časné dysfunkce LK a řada studií validovala prognostický význam TDI u pacientů s CKD [21,22].

Výzkum v oblasti echokardiografických metod hodnotících funkci srdce, které nejsou závislé na předtížení, vedl k extenzivnímu zkoumání parametrů odvozených od TDI u hemodialyzovaných pacientů [23–27,28*,29*]. Studie různě prokázaly, že časná rychlost v oblasti mitrálního prstence, vrcholová systolická rychlost a pozdní vrcholová diastolická rychlost jsou méně závislé (ačkoli ne zcela nezávislé) na předtížení než standardní dvojrozměrné metody [26,27].

Metody zobrazení tkáňové rychlosti a zobrazení napětí

Zatímco TDI měří rychlost tkáně myokardu, metoda zobrazení tkáňové rychlosti (tissue velocity imaging, TVI) využívá TDI v přilehlých místech k měření rychlostních gradientů [19]. Napětí je měřítkem deformací a míra napětí je integrálem rychlostního gradientu. Systola se skládá ze zkrácení v dlouhé ose (negativní napětí) a radiálního ztluštění (pozitivní napětí). TVI umožňuje přesnou kvantifikaci plnicích tlaků LK, kontrakce a relaxace srdce. Systolickou funkci kvantifikují systolické myokardiální rychlosti a míra napětí, zatímco diastolická funkce je měřena pomocí diastolických rychlostí a doby izovolumické relaxace [30]. U dialyzovaných pacientů je zvláště důležité, že TVI může odhalit akutní změny funkce LK [31] a měření napětí jsou méně závislá na stupni náplně komory než konvenční dopplerovská echokardiografie [21].

Hodnocení asynchronních komorových kontrakcí a torzí pomocí „speckle tracking“ echokardiografie

Výkon myokardu může být ovlivněn jak sníženou kontraktilitou, tak porušenou kontrakcí komory. V poslední době roste význam poznání, že k fyziologickému průběhu ejekce je nezbytný celkový šroubovitý (točivý) pohyb či torze komorové systoly [32]. TDI lze použít k odvození rotační rychlosti LK u manuálně navolených vyšetřovaných oblastí LK [33]. Nicméně závislost na úhlu ultrazvukového paprsku a arbitrární výběr těchto oblastí vyžadují značnou zručnost. Dvojměrná ultrazvuková metoda „speckle tracking“ (sledování bodů) (speckle tracking imaging, STI) je nová metoda, která tyto problémy překonává. STI využívá off-line počítačový algoritmus k identifikaci pohybu jedinečných vzorců bodů [34,35]. Software sleduje stopy pohybu v několika oblastech zájmu a program odvozuje průměr. Je důležité, že metoda STI může být odvozena z konvenčního 2DE zobrazení bez použití dopplerovské metody. STI je validována na měření lineárních pohybů (jako napětí či míra napětí), radiálního a obvodového napětí a také stupně a rychlosti rotace. Tato metoda může být snadno použita ke zkoumání srdečního selhávání při fyziologické systolické funkci [36].

Zobrazení srdce při zátěži

U kandidátů na transplantaci ledvin, kteří mají vysoké riziko, se doporučuje předoperační screening koronárního onemocnění [37]. Koronarografie je invazivní a nákladná metoda a je spojena s vyšším rizikem. Metody nukleárního zobrazení využívající thaliová radiofarmaka vykazují sporné výsledky, co se týče přesnosti odhalení koronárního onemocnění či předpovídání budoucích kardiovaskulárních příhod u pacientů s CKD [38,39]. Zátěžové metody jsou u mnoha dialyzovaných pacientů omezeny jejich nízkou zátěžovou kapacitou, a proto je u pacientů s CKD po-

užitelná pouze farmakologická zátěž. Konvenční dobutaminová zátěžová echokardiografie (dobutamine stress echo, DSE) měří celkovou a regionální dysfunkci komory a spoléhá se na vysokou kvalitu zobrazení a interpretaci zkušenými odborníky. Dobutamin zvyšuje srdeční frekvenci a kontraktilitu prostřednictvím stimulace sympatiku, a tak vede k transmuraní redistribuci průtoku krve po dilataci arteriol a ke zvýšené spotřebě kyslíku [40]. Nežádoucí účinky dobutaminu byly hlášeny asi u 10 % kandidátů na transplantaci ledvin [41,42]. Naproti tomu dipyridamol působí transmuraní redistribuci průtoku krve inhibicí rozkladu adenosinu, což vede k vazodilataci arteriol, k subendokardiálnímu „steal-fenoménu“ a k ischemii způsobené změnou koronární hemodynamiky při přítomnosti kritické koronární stenózy.

Dobutaminová zátěžová echokardiografie je považována za dostatečně senzitivní a specifickou metodu pro screening rizika koronárního onemocnění u kandidátů na transplantaci ledvin [42–44]. Nicméně nejednoznačné údaje o přesnosti předpovídání rizika pro konkrétního pacienta [45,46] a ztráta specifity při hypertrofii LK [47,48] vyvolaly pochybnosti o použitelnosti zátěžové echokardiografie u pacientů s pokročilejším stupněm CKD. Tyto výsledky vedly k tomu, že onemocnění ledvin není v současné době zahrnuto do nejnovějších doporučení „Appropriateness Criteria for Stress Echocardiography“ (kritéria použití zátěžové echokardiografie) [49].

Nově zavedenou užitečnou metodou u pacientů bez CKD je trojrozměrná DSE prováděná v reálném čase (real-time 3D DSE, RT-3DSE), která má potenciál zlepšit současné neinvazivní vyšetřování myokardiální perfuze. Technologie RT-3DSE se stále zlepšuje, ale dosud nedosahuje standardu dvojměrného zobrazení; má nižší rozlišovací schopnost zobrazení, což často vyžaduje zvýraznění kontrastní látkou. Nedávno publikované srovnávací studie ukazují přesnost odhalení koronárního onemocnění srovnatelnou s dvojměrnou DSE [50–52]. Výběr vhodného testu pro screening koronárního onemocnění u potenciálních příjemců transplantátu ledviny není stále optimálně vyřešen.

Zobrazení srdce pomocí magnetické rezonance

Zobrazení srdce pomocí magnetické rezonance (MR) se jeví jako zlatý standard zobrazení srdce díky rychlému rozvoji hardwaru a softwaru MR zobrazení. Rozlišení MR zobrazení srdce s použitím volumetrické a geometrické kvantifikace umožňuje přesně vyšetřit struktury a funkce myokardu. Mnohá z těchto vyšetření lze zároveň provést bez použití kontrastních látek.

Struktura myokardu

Echokardiografie je zcela závislá na hodnotící osobě a její spolehlivost při zkoumání struktury myokardu závisí na stupni shody mezi získaným geometrickým tvarem a skutečným

tvarem komory. Dlouhý a krátký přístup MR zobrazení srdce tato omezení překonává a poskytuje přesná měření.

- Pomocí MR zobrazení srdce může být přesně měřen objem LS.
- Hmoty LK: echokardiografie v porovnání s MR zobrazením srdce nadhodnocuje hmotu LK [53,54]. U hypertoniků bez CKD souvisel index hmoty LK s objemem LS [55]. Hemodialyzovaní pacienti měli v porovnání s běžnou populací vyšší index hmoty LK při MR zobrazení srdce [56*]. Tito pacienti měli navíc zvláštní druh hypertrofie LK, který nebyl ani koncentrický, ani excentrický [56*].
- Fibróza myokardu: ischemie a hypertrofie myokardu může vést k intersticiální fibróze myokardu [57]. Při MR zobrazení srdce pomocí kontrastní látky vykazují tyto okrsky fibrózy při použití gadolinia pozdní zesílení kontrastu (late gadolinium enhancement, LGE). Tato metoda dobře koreluje s histologickými nálezy z biopsií myokardu se senzitivitou 74 % a specificitou 81 % [58**]. V nedávno provedené studii s 30 pacienty procento ploch s LGE nekorelovalo s ejekční frakcí [59*]. U pacientů s ESRD odhalilo MR zobrazení srdce s LGE oblasti s nerozpoznaným infarktem myokardu. Širší používání gadolinia u dialyzovaných pacientů je omezeno rizikem nefrogenní systémové fibrózy [61]. Nicméně pokračuje vývoj nových kontrastních látek a preventivních opatření.

Funkce srdce

MR zobrazení srdce přesně měří objemy srdce, srdeční výdej a ejekční frakci. V jedné studii měla asi jedna pětina dialyzovaných pacientů abnormální end-diastolický objem (end-diastolic volume, EDV) a srdeční výdej [62]. Značení myokardu (myocardial tagging) je metoda MR zobrazení srdce, která může mít velký význam pro porozumění patologickým procesům myokardu u pacientů s CKD a dialyzovaných nemocných. Existuje několik typů značení myokardu, nicméně princip metody spočívá v magnetickém rozložení mřížky značící linie nad srdcem. Následkem toho je tkáňový signál ve značených projekcích utlumen a tyto linie se zobrazí černě. Myokard je tak rozdělen na malé oblasti, které mohou být sledovány v reálném čase, což umožňuje podrobně zkoumat deformace a několik funkčních parametrů: vzorec napětí LK [63*,64], komorovou torzi [65] a dyssynchronii LK [66].

Pozitronová emisní tomografie srdce

PET je zobrazovací metoda, která nabízí bezkonkurenční specificitu a senzitivitu a představuje zlatý standard při zkoumání tkáňové perfuze, včetně průtoku krve myokardem. PET může být také použita k měření koronární průtokové rezervy (jako důležitý marker nároku ischemického myokardu) a s glukózou značenou izotopy může být využita ke zkoumání metabolismu srdce.

Krátký poločas radioaktivně značené vody ($H_2^{15}O$) umožňuje opakovaně měřit průtok krve myokardem v krátkých in-

tervalech. Vzhledem k tomu, že izotop je metabolicky inertní, dosahuje rychle rovnováhy mezi vaskulárním a extravaskulárním prostorem, což znamená, že vychytávání izotopu v srdci se i přes velkou variabilitu průtoku nemění [67].

Nedávno bylo jako vhodná a užitečná metoda pro simultánní hodnocení myokardiální perfuze, funkce LK a kontraktility funkce srdce navrženo „gatované“ zobrazení využívající radioaktivně značeného amoniaku ($^{13}NH_3$) v kombinaci s PET [68,69]. PET s amoniakem je zavedená metoda rutinně používaná ke kvantitativnímu zobrazení průtoku krve myokardem v klidu a při zátěži a k měření koronární průtokové rezervy [70,71]. PET s amoniakem má nevýhodu v porovnání s PET s vodou, neboť má nižší stupeň tkáňové extrakce (v porovnání s jediným průtokem při použití $H_2^{15}O$), což vede k nižšímu rozlišení segmentárního měření perfuze v srdci poškozeném fibrózou. ^{18}F je nový izotop založený na fluoru, který se používá ke sledování myokardiální perfuze, s delším poločasem kolem 110 minut. ^{18}F je stabilně a ve značné míře vychytáván tkání myokardu úměrně k srdeční perfuzi, čehož lze dobře využít zvláště při zátěži a ve studiích hodnotících myokardiální perfuzi [72**].

Závěr

Množství dostupných metod, které slouží k hodnocení stavu srdce u pacientů s CKD stále narůstá. Nyní máme k dispozici metody k podrobnému hodnocení morfologie srdce, výkonu jeho jednotlivých oddílů i celkové funkce, kontraktility koherence a srdečního ischemického potenciálu. Mnoho z těchto parametrů lze vyšetřovat v klidu a také při fyzické, farmakologické či dialýzou navozené zátěži. Používání těchto metod významně zlepšuje naše chápání patofyziologie onemocnění srdce u pacientů s CKD, na jejichž rozvoji se podílí jak uremický stav samotný, tak i zátěž spojená s léčbou. Rýsuje se reálné vyhlídky, že při využívání hodnocení stavu srdce se budeme schopni posunout ze sféry stratifikace kardiálního rizika a prognózy do sféry výběru optimální léčebné strategie a progresivního klinického monitorování. Dosažení tohoto cíle bude vyžadovat jak další zkoumání jednotlivých metod, tak zejména zlepšení schopnosti slučovat poznatky získané z různých vyšetřovacích metod.

Odkazy a doporučená literatura

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

- = významné,
- ** = mimořádně významné.

1. Palmiero P, Maiello M, Nanda NC. Is echo-determined left ventricular geometry associated with ventricular filling and midwall shortening in hypertensive ventricular hypertrophy? *Echocardiography* 2008; 25:20–26.
2. Kizer JR, Bella JN, Palmieri V, *et al.* Left atrial diameter as an independent predictor of first clinical cardiovascular events in middle-aged and elderly adults: the Strong Heart Study (SHS). *Am Heart J* 2006; 151:412–418.
3. Tripepi G, Benedetto FA, Mallamaci F, *et al.* Left atrial volume in end-stage renal disease: a prospective cohort study. *J Hypertens* 2006; 24:1173–1180.
4. Tripepi G, Benedetto FA, Mallamaci F, *et al.* Left atrial volume monitoring and cardiovascular risk in patients with end-stage renal disease: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:1316–1322.

5. Barberato SH, Pecoits-Filho R. Usefulness of left atrial volume for the differentiation of normal from pseudonormal diastolic function pattern in patients on hemodialysis. *J Am Soc Echocardiogr* 2007; 20:359–365.
6. Barberato SH, Misocami M, Pecoits-Filho R. Association between left atrium enlargement and intradiastolic hypotension: role of diastolic dysfunction in the hemodynamic complications during hemodialysis. *Echocardiography* 2009 [publikace elektronické verze před tiskem].
- První studie, která dala do přímé spojitosti index objemu LS a riziko intradiastolické hypotenze.
7. Camici PG, Prasad SK, Rimoldi OE. Stunning, hibernation, and assessment of myocardial viability. *Circulation* 2008; 117:103–114.
 - Moderní přehled široce popisuje koncept omráčeného a hibernujícího myokardu jako příčinný mechanismus srdečního selhávání, s využitím informací ze všech klíčových studií.
8. Selby NM, Lambie SH, Camici PG, *et al.* Occurrence of regional left ventricular dysfunction in patients undergoing standard and biofeedback dialysis. *Am J Kidney Dis* 2006; 47:830–841.
9. Selby NM, Burton JO, Chesterton LJ, Mclntyre CW. Dialysis-induced regional left ventricular dysfunction is ameliorated by cooling the dialysate. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1:1216–1225.
10. Mclntyre CW, Burton JO, Selby NM, *et al.* Hemodialysis-induced cardiac dysfunction is associated with an acute reduction in global and segmental myocardial blood flow. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3:19–26.
 - První studie, která použila metodu PET s $H_2^{15}O$ jako zlatý standard k průkazu toho, že hemodialýza u pacientů bez významného postižení koronárních tepen navozuje omráčení myokardu.
11. Dasselaar JJ, Slart RHJA, Knip M, *et al.* Haemodialysis is associated with a pronounced fall in myocardial perfusion. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24:604–610.
 - První studie, která použila metodu PET s $^{13}NH_3$ jako zlatý standard k průkazu toho, že hemodialýza u pacientů bez významného postižení koronárních tepen navozuje omráčení myokardu.
12. Mclntyre CW. Effects of hemodialysis on cardiac function. *Kidney Int* 2009; 76:371–375.
13. Hung J, Lang R, Flachskampf F, *et al.* 3D echocardiography: a review of the current status and future directions. *J Am Soc Echocardiogr* 2007; 20:213–233.
14. Jacobs LD, Salgo IS, Goonewardena S, *et al.* Rapid online quantification of left ventricular volume from real-time three-dimensional echocardiographic data. *Eur Heart J* 2006; 27:460–468.
15. Caiani EG, Corsi C, Sugeng L, *et al.* Improved quantification of left ventricular mass based on endocardial and epicardial surface detection with real time three dimensional echocardiography. *Heart* 2006; 92:213–219.
16. Jenkins C, Bricknell K, Hanekom L, Marwick TH. Reproducibility and accuracy of echocardiographic measurements of left ventricular parameters using real-time three-dimensional echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:878–886.
17. Nikitin NP, Constantin C, Loh PH, *et al.* New generation 3-dimensional echocardiography for left ventricular volumetric and functional measurements: comparison with cardiac magnetic resonance. *Eur J Echocardiogr* 2006; 7:365–372.
18. Krenning BJ, Voormolen MM, Geleijnse ML, *et al.* Three-dimensional echocardiographic analysis of left ventricular function during hemodialysis. *Nephron Clin Pract* 2007; 107:c43–c49.
19. Van de Veire NR, De Sutter J, Bax JJ, Roelandt JRTC. Technological advances in tissue Doppler imaging echocardiography. *Heart* 2008; 94:1065–1074.
20. Henein MY, Gibson DG. Normal long axis function. *Heart* 1999; 81:111–113.
21. Hayashi SY, Rohani M, Lindholm B, *et al.* Left ventricular function in patients with chronic kidney disease evaluated by colour tissue Doppler velocity imaging. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:125–132.
22. Gulel O, Soyulu K, Yuksel S, *et al.* Evidence of left ventricular systolic and diastolic dysfunction by color tissue Doppler imaging despite normal ejection fraction in patients on chronic hemodialysis program. *Echocardiography* 2008; 25:569–574.
23. Hayashi SY, Brodin LA, Alvestrand A, *et al.* Improvement of cardiac function after haemodialysis. Quantitative evaluation by colour tissue velocity imaging. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:1497–1506.
24. Barberato SH, Mantilla DE, Misocami MA, *et al.* Effect of preload reduction by hemodialysis on left atrial volume and echocardiographic Doppler parameters in patients with end-stage renal disease. *Am J Cardiol* 2004; 94:1208–1210.
25. Galetta F, Cupisti A, Franzoni F, *et al.* Acute effects of hemodialysis on left ventricular function evaluated by tissue Doppler imaging. *Biomed Pharmacother* 2006; 60:66–70.
26. Fijalkowski M, Koprowski A, Gruchala M, *et al.* Effect of preload reduction by hemodialysis on myocardial ultrasonic characterization, left atrial volume, and Doppler tissue imaging in patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Echocardiogr* 2006; 19:1359–1364.
27. Lee TY, Kang PL, Hsiao SH, *et al.* Tissue Doppler velocity is not totally preload-independent: a study in a uremic population after hemodialysis. *Cardiology* 2007; 107:415–421.
28. Drighil A, Madias JE, Mathewson JW, *et al.* Haemodialysis: effects of acute decrease in preload on tissue Doppler imaging indices of systolic and diastolic function of the left and right ventricles. *Eur J Echocardiogr* 2008; 9:530–535.
 - Tato studie, stejně jako studie v odkazu 29, popisuje u hemodialyzovaných pacientů náročný výzkum parametrů hodnotících funkci komory, které nejsou závislé na předtížení; využívá při tom většinu relevantních studií v této oblasti.
29. Palecek T, Skalická L, Lachmanova J, *et al.* Effect of preload reduction by hemodialysis on conventional and novel echocardiographic parameters of left ventricular structure and function. *Echocardiography* 2008; 25:162–168.
 - Tato studie, stejně jako studie v odkazu 28, popisuje u hemodialyzovaných pacientů náročný výzkum parametrů hodnotících funkci komory, které nejsou závislé na předtížení; využívá při tom většinu relevantních studií v této oblasti.
30. Pellerin D, Sharma R, Elliott P, Veyrat C. Tissue Doppler, strain, and strain rate echocardiography for the assessment of left and right systolic ventricular function. *Heart* 2003; 89:iii9–iii17.
31. Skulstad H, Urheim S, Edvardsen T, *et al.* Grading of myocardial dysfunction by tissue Doppler echocardiography: a comparison between velocity, displacement, and strain imaging in acute ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:1672–1682.
32. Burns AT, McDonald IG, Thomas JD, *et al.* Doin' the twist: new tools for an old concept of myocardial function. *Heart* 2008; 94:978–983.
 - Moderní přehled vysvětluje koncept a význam komorové torze a zobrazovacích metod používaných k její kvantifikaci.
33. Notomi Y, Setser RM, Shiota T, *et al.* Assessment of left ventricular torsional deformation by Doppler tissue imaging: validation study with tagged magnetic resonance imaging. *Circulation* 2005; 111:1141–1147.
34. Notomi Y, Lysyansky P, Setser RM, *et al.* Measurement of ventricular torsion by two-dimensional ultrasound speckle tracking imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:2034–2041.
35. Helle-Valle T, Crosby J, Edvardsen T, *et al.* New noninvasive method for assessment of left ventricular rotation: speckle tracking echocardiography. *Circulation* 2005; 112:3149–3156.
36. Thor E, Thomas H-V, Otto AS. Systolic dysfunction in heart failure with normal ejection fraction: speckle-tracking echocardiography. *Prog Cardiovasc Dis* 2006; 49:207–214.
37. Pilmore H. Cardiac assessment for renal transplantation. *Am J Transplant* 2006; 6:659–665.
38. Rabbat CG, Treleaven DJ, Russell JD, *et al.* Prognostic value of myocardial perfusion studies in patients with end-stage renal disease assessed for kidney or kidney-pancreas transplantation: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:431–439.
39. Fishbane S. Cardiovascular risk evaluation before kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:843–845.
40. Fragasso G, Lu C, Dabrowski P, *et al.* Comparison of stress/rest myocardial perfusion tomography, dipyridamole and dobutamine stress echocardiography for the detection of coronary disease in hypertensive patients with chest pain and positive exercise test. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34:441–447.
41. Bates JR, Sawada SG, Segar DS, *et al.* Evaluation using dobutamine stress echocardiography in patients with insulin-dependent diabetes mellitus before kidney and/or pancreas transplantation. *Am J Cardiol* 1996; 77:175–179.
42. Herzog CA, Marwick TH, Pheley AM, *et al.* Dobutamine stress echocardiography for the detection of significant coronary artery disease in renal transplant candidates. *Am J Kidney Dis* 1999; 33:1080–1090.
43. Sharma R, Pellerin D, Gaze DC, *et al.* Dobutamine stress echocardiography and the resting but not exercise electrocardiogram predict severe coronary artery disease in renal transplant candidates. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:2207–2214.
44. Sharma R, Mehta RL, Brecker SJ, *et al.* The diagnostic and prognostic value of tissue Doppler imaging during dobutamine stress echocardiography in end-stage renal disease. *Coron Artery Dis* 2009; 20:230–237.
45. De Lima JGG, Sabbaga E, Vieira MLC, *et al.* Coronary angiography is the best predictor of events in renal transplant candidates compared with non-invasive testing. *Hypertension* 2003; 42:263–268.
46. Karagiannis SE, Feringa HH, Elhendy A, *et al.* Prognostic significance of renal function in patients undergoing dobutamine stress echocardiography. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23:601–607.
47. Yuda S, Khoury V, Marwick TH. Influence of wall stress and left ventricular geometry on the accuracy of dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:1311–1319.
48. Bangalore S, Yao SS, Chaudhry FA. Usefulness of stress echocardiography for risk stratification and prognosis of patients with left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 2007; 100:536–543.
49. Douglas PS, Khandheria B, Stainback RF, *et al.* ACCF/AHA/ASE/ACEP/AHA/ASNC/SCAI/SCCT/SCMR 2008 appropriateness criteria for stress echocardiography: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriateness Criteria Task Force, American Society of Echocardiography, American College of Emergency Physicians, American Heart Association, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance: endorsed by the Heart Rhythm Society and the Society of Critical Care Medicine. *Circulation* 2008; 117:1478–1497.
50. Matsumura Y, Hozumi T, Arai K, *et al.* Noninvasive assessment of myocardial ischaemia using new real-time three-dimensional dobutamine stress echocardiography: comparison with conventional two-dimensional methods. *Eur Heart J* 2005; 26:1625–1632.
51. Eroglu E, D'Hooge J, Herbots L, *et al.* Comparison of real-time tri-plane and conventional 2D dobutamine stress echocardiography for the assessment of coronary artery disease. *Eur Heart J* 2006; 27:1719–1724.
52. Mor-Avi V, Lang RM. Three-dimensional echocardiographic evaluation of myocardial perfusion. *Cardiol Clin* 2007; 25:273–282.
53. Missouriis CG, Forbat SM, Singer DR, *et al.* Echocardiography overestimates left ventricular mass: a comparative study with magnetic resonance imaging in patients with hypertension. *J Hypertens* 1996; 14:1005–1010.
54. Mark PB, Patel RK, Jardine AG. Are we overestimating left ventricular abnormalities in end-stage renal disease? *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22:1815–1819.
55. Milan A, Caserta MA, Dematteis A, *et al.* Blood pressure levels, left ventricular mass and function are correlated with left atrial volume in mild to moderate hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 2009 [publikace elektronické verze před tiskem].

56. McGill RL, Biederman RW, Getts RT, *et al.* Cardiac magnetic resonance imaging in hemodialysis patients. *J Nephrol* 2009; 22:367–372.
- Jedna z mála prací, které používají MR zobrazení srdce ke zkoumání morfologických charakteristik LK u hemodialyzovaných pacientů.
57. Hein S, Arnon E, Kostin S, *et al.* Progression from compensated hypertrophy to failure in the pressure-overloaded human heart: structural deterioration and compensatory mechanisms. *Circulation* 2003; 107:984–991.
58. Nigri M, Azevedo CF, Rochitte CE, *et al.* Contrast-enhanced magnetic resonance imaging identifies focal regions of intramyocardial fibrosis in patients with severe aortic valve disease: Correlation with quantitative histopathology. *Am Heart J* 2009; 157:361–368.
- První studie, která popsala korelaci mezi LGE a histologickými nálezy z biopsií myokardu odebraných při chirurgické náhradě chlopně.
59. Shriki JE, Surti K, Farvid A, *et al.* Quantitative evaluation of the amount of delayed myocardial enhancement as a predictor of systolic dysfunction. *Open Cardiovasc Med J* 2009; 3:35–38.
- Studie kvantifikuje hmotu myokardu s použitím LGE a prokazuje její inverzní vztah k ejekční frakci.
60. Andrade JM, Gowdak LH, Giorgi MC, *et al.* Cardiac MRI for detection of unrecognized myocardial infarction in patients with end-stage renal disease: comparison with ECG and scintigraphy. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 193:W25–32.
61. Kribben A, Witzke O, Hillen U, *et al.* Nephrogenic systemic fibrosis: pathogenesis, diagnosis, and therapy. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:1621–1628.
62. Stewart GA, Mark PB, Johnston N, *et al.* Determinants of hypertension and left ventricular function in end stage renal failure: a pilot study using cardiovascular magnetic resonance imaging. *Clin Physiol Funct Imaging* 2004; 24:387–393.
63. Hess AT, Zhong X, Spottiswoode BS, *et al.* Myocardial 3D strain calculation by combining cine displacement encoding with stimulated echoes (DENSE) and cine strain encoding (SENC) imaging. *Magn Reson Med* 2009; 62:77–84.
- Studie kombinuje dvě MR metody, aby vytvořila trojrozměrnou mapu vzorce napětí myokardu.
64. Neizel M, Lossnitzer D, Korosoglou G, *et al.* Strain-encoded (SENC) magnetic resonance imaging to evaluate regional heterogeneity of myocardial strain in healthy volunteers: comparison with conventional tagging. *J Magn Reson Imaging* 2009; 29:99–105.
65. Russel IK, Tecelao SR, Kuijper JP, *et al.* Comparison of 2D and 3D calculation of left ventricular torsion as circumferential-longitudinal shear angle using cardiovascular magnetic resonance tagging. *J Cardiovasc Magn Reson* 2009; 11:8.
66. Rutz AK, Manka R, Kozierke S, *et al.* Left ventricular dyssynchrony in patients with left bundle branch block and patients after myocardial infarction: integration of mechanics and viability by cardiac magnetic resonance. *Eur Heart J* 2009 [publikace elektronické verze před tiskem].
67. Dutka DP, Camici PG. The contribution of positron emission tomography to the study of ischemic heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 2001; 43:399–418.
68. Schelbert HR, Phelps ME, Hoffman EJ, *et al.* Regional myocardial perfusion assessed with N-13 labeled ammonia and positron emission computerized axial tomography. *Am J Cardiol* 1979; 43:209–218.
69. Khorsand A, Graf S, Eidherr H, *et al.* Gated cardiac 13N-NH3 PET for assessment of left ventricular volumes, mass, and ejection fraction: comparison with electrocardiography-gated 18F-FDG PET. *J Nucl Med* 2005; 46:2009–2013.
70. Muzik O, Duvernoy C, Beanlands RS, *et al.* Assessment of diagnostic performance of quantitative flow measurements in normal subjects and patients with angiographically documented coronary artery disease by means of nitrogen-13 ammonia and positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:534–540.
71. Gould KL, Kirkeeide RL, Buchi M. Coronary flow reserve as a physiologic measure of stenosis severity. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15:459–474.
72. Bengel FM, Higuchi T, Javadi MS, Lautamaki R. Cardiac positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:1–15.
- Přehledová práce pojednává o klinické aplikaci PET srdce a o současných dostupných důkazech pro její použití v posuzování myokardiální perfuze. Také vyzdvihuje novinky ve vývoji a budoucí klinické aplikace PET srdce.

Mělo by být snížení proteinurie kritériem pro výběr antihypertenziv u pacientů s onemocněním ledvin?

Rigas G. Kalaitzidis a George L. Bakris

Department of Medicine, Hypertensive Diseases Unit, University of Chicago Pritzker School of Medicine, Chicago, Illinois, USA

Adresa pro korespondenci: George L. Bakris, MD, Hypertension Diseases Unit, University of Chicago Pritzker School of Medicine, MC1027, Room #P-328A, 5841 S. Maryland Avenue, Chicago, IL 60637, USA
E-mail: gbakris@gmail.com

Should proteinuria reduction be the criterion for antihypertensive drug selection for patients with kidney disease?

Curr Opin Nephrol Hypertens 2009; 18:386–391
© 2009 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

Účel přehledu

Proteinurie, tedy hodnota albuminurie vyšší než 200 mg/24 h, je spojena s onemocněním ledvin. Její vzestup v průběhu času významně koreluje s progresí nefropatie. Retrospektivní analýzy studií o nefropatiích ukazují, že snížení proteinurie po zahájení antihypertenzní léčby o 30 % nebo více je spojeno s pomalejší progresí nefropatie v porovnání s jejím průběhem při snížení krevního tlaku (TK) bez současného snížení proteinurie.

Nové poznatky

Retrospektivní analýzy pěti rozsáhlých studií výsledných ukazatelů nefropatií prokázaly, že pokud se sníží proteinurie v souladu s poklesem TK, dojde ke zpomalení progresu nefropatie o 28–39 % navíc v porovnání s kontrolní nebo placebovou skupinou. Dvě samostatné studie prokázaly zpomalení progresu nefropatie na nižší stupeň při poklesu TK na podobný stupeň, nicméně snížení proteinurie dosáhlo méně než 30 %. Tato pozorování neplatí pro mikroalbuminurii, kde je snížení TK klíčovým prvkem při zpomalování progresu nefropatie. V nedávno provedených studiích kardiovaskulárních výsledných ukazatelů se nepodařilo prokázat vztah mezi snížením proteinurie a výslednými ukazateli nefropatií. Avšak tato velká studie kardiovaskulárních výsledných ukazatelů nejenže nebyla produktivní v hodnocení výsledných ukazatelů nefropatií, ale také se jí nepodařilo prokázat pozitivní vztah mezi snížením proteinurie a kardiovaskulárními příhodami, který byl již dříve potvrzen.

Souhrn

Všichni pacienti s anamnézou hypertenze a s onemocněním ledvin nebo diabetes mellitus by měli být každoročně vyšetřeni na výskyt albuminurie. V případě, že albuminurie dosáhne hodnoty vyšší než 200 mg/24 h, měla by být strategie antihypertenzní léčby zaměřena také na snížení proteinurie o více než 30 %.

Klíčová slova

albuminurie, hypertenze, nefropatie, proteinurie

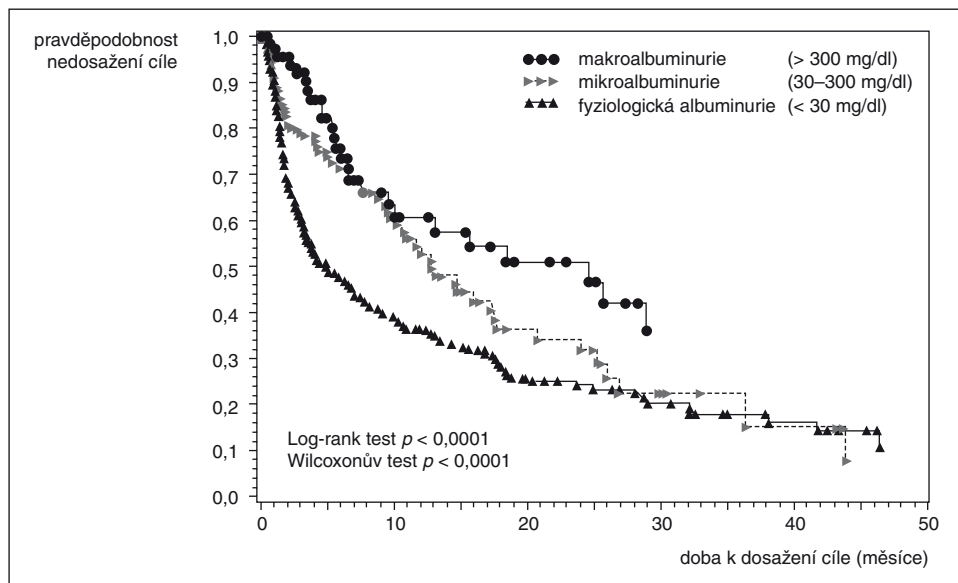
Úvod

Bílkovina přítomná v moči je z 20 % tvořena nízkomolekulárními proteiny, ze 40 % Tammovým-Horsfallovým mukoproteinem z Henleovy kličky a ze 40 % albuminem [1]. U pacientů s fyziologickou funkcí ledvin představuje ztráta albuminu méně než 30 mg/24 h. Přechodné zvýšení albuminurie nad 30 mg/24 h, tedy mikroalbuminurie, bylo pozorováno u různých stavů: při vzpřímeném postoji, při hořeče z různých příčin, při různých zánětlivých onemocněních, například artritidě, dále při infekcích, při kouření a při fyzické námaze [2].

Existují četné metody ke stanovení výše albuminurie, které jsou popsány v jiných pracích [3]. Rychlou a přesnou metodou měření albuminurie je stanovení poměru koncentrace albuminu ke koncentraci kreatininu ze vzorku ranní

moči odebrané nalačno. Screening albuminurie se doporučuje u hypertenzních pacientů [4] a zejména u pacientů s diabetes mellitus [5] či s chronickým onemocněním ledvin (chronic kidney disease, CKD) [6]. Screening mikroalbuminurie se doporučuje vzhledem k její spojitosti se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem.

Mikroalbuminurie je definována jako exkrece albuminu močí v rozmezí 30–300 mg/24 h (0,03–0,3 g/24 h) ve sbírané moči za 24 hodin a exkrece albuminu močí v rozmezí 20–200 µg/min v moči sbírané v jiný definovaný časový interval nebo 30–300 mg/g (0,03–0,3 g/g) při použití poměru albumin/kreatinin z první ranní porce moči. Mikroalbuminurie je indikátorem zvýšeného kardiovaskulárního rizika a endoteliální dysfunkce [7]. Je nezávislým rizikovým faktorem pro kardiovaskulární morbiditu a mortalitu osob s diabetem i bez diabetu [8,9]. Je přítomna u 30 %

Obrázek 1 Doba k dosažení cílového systolického a diastolického krevního tlaku (doporučení Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure) podle výše albuminurie

Převzato se svolením z [17].

osob středního věku s diabetem 2. typu a u 10–15 % osob bez diabetu [10].

Nepodařilo se však prokázat, že mikroalbuminurie sama o sobě je známkou poškození ledvin. Vzestup mikroalbuminurie v průběhu času při dobré kontrole krevního tlaku (TK) naznačuje progresi CKD [11].

Tato studie je zaměřena na makroalbuminurii (proteinurii), tedy albuminurii nad 200 mg/24 h, a na její spojitost s progresí CKD ve vztahu ke kontrole TK. Prevalence makroalbuminurie představuje v USA asi 1,3 % – v rozmezí od 1 % u bělochů do 2,4 % u Afroameričanů [12] – a je velice častá u pacientů s diabetem či s hypertenzí [13]. Bez léčby přibližně u 80 % osob s diabetem 1. typu a u 20–40 % osob s diabetem 2. typu progreduje mikroalbuminurie během 10–15 let do makroalbuminurie [5].

Přítomnost proteinurie je známkou onemocnění ledvin, u kterého je vyšší pravděpodobnost progresivní ztráty funkčního renálního parenchymu, dokonce i v případě relativně normální glomerulární filtrace (GF). Proteinurie je spojena s rychlejším poklesem GF v porovnání se stavy bez proteinurie nebo s nižší proteinurií [14,15].

Diskutovanou otázkou je, zda proteinurie opravdu představuje nezávislý léčebný cíl pro zpomalení progresse CKD [16]. Má být snížení proteinurie nutným kritériem v optimalizaci TK k dosažení optimálního zpomalení progresse nefropatie?

Mezi tíží proteinurie a množstvím antihypertenzní medicíny nutné k dosažení cílového TK existuje přímá souvislost [17]. V jedné studii způsobila přítomnost proteinurie pomalejší pokles systolického TK (sTK) v průběhu času o 10,3 mm Hg. V této studii dosahovali pacienti s albuminurií cílové hodnoty TK obtížněji než pacienti bez albuminurie [17] (obr. 1). Tyto údaje podporují názor, že ke zpomalení pro-

grese CKD je v přítomnosti proteinurie nutná razantnější léčba k dosažení doporučených cílových hodnot TK [18].

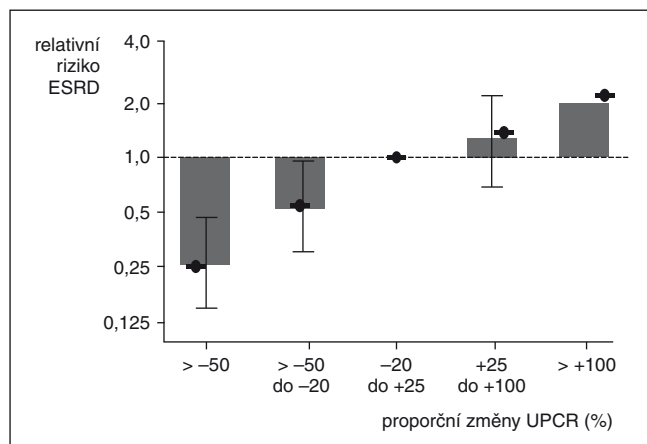
Mnoho autorů se domnívá, že změny ve výši proteinurie odpovídají stupni snížení TK. Přibývá důkazů o tom, že u pacientů s GF alespoň 30 ml/min nejméně odráží progresi CKD právě výše proteinurie, nikoli aktuální hodnota GF [19]. Získané údaje podporují názor, že progresse CKD je vázána na snížení albuminurie dokonce i u pacientů, kteří dosáhli cílové hodnoty TK [20] (obr. 2).

Důkazy z klinických studií

Dosud nebyly provedeny prospektivní studie zkoumající hypotézu, že u osob s podobnými hodnotami TK vede větší snížení proteinurie k významnějšímu zpomalení progresse nefropatie. K datu vydání originální verze tohoto článku (pozn. red.: září 2009) prokázaly dodatečné (post hoc) analýzy všech studií výsledných ukazatelů CKD, že při sTK v rozmezí 136–140 mm Hg bylo snížení proteinurie o více než 30–35 % spojeno s výraznějším zpomalením progresse CKD (tab. 1 [21]) [3]. Je však potřeba poznamenat, že ve všech těchto studiích měli pacienti proteinurii větší než 300 mg/24 h, GF nižší než 50 ml/min a trpěli hypertenzí. Tato pozorování nemohou být extrapolována na osoby s nízkou proteinurií či bez proteinurie nebo na pacienty z kardiovaskulárních studií, ve kterých byla změna proteinurie spojena s různou úrovní renálních funkcí, například ve studii ON-TARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) [22].

První studií, která hodnotila změny ve výši proteinurie v souvislosti s výslednými ukazateli CKD, byla studie MDRD (Modification of Diet in Renal Disease). V této studii bylo u pacientů s proteinurií vyšší než 1 g zařazených

Obrázek 2 Změna proteinurie oproti výchozí hodnotě a její spojitost s rizikem rozvoje terminálního selhání ledvin ve studii AASK (African-American Study of Kidney Disease)



ESRD (end-stage renal disease) – terminální selhání ledvin; UPCR (urinary protein/creatinine ratio) – poměr protein/kreatinin v moči
 Údaje převzaty z [19].

do skupiny s nízkým TK (průměrný TK 92 mm Hg) po 12 letech sledování zaznamenáno významné snížení proteinurie a zpomalení progresy onemocnění ledvin [23]. Tato souvislost se zpomalením progresy CKD byla nejvýraznější u pacientů s proteinurií nad 3 g/24 h [14]. Tato pozorování byla následně podpořena také výsledky studie AASK (African-American Study of Kidney Disease). V této studii byl mezi pacienty s randomizovaným průměrným TK nižším než 92 mm Hg zaznamenán pomalejší pokles renálních funkcí v podskupině pacientů s proteinurií vyšší než 1 g a u těchto pacientů byl také zaznamenán pokles proteinurie o více než 30 % oproti výchozí hodnotě [24]. Je ovšem nutno poznamenat, že obě tyto studie neprokázaly významné zpomalení proteinurie v případě, že proteinurie nebyla snížena. Další studie budou předmětem diskusí na základě jejich uspořádání a randomizované léčkové skupiny.

Farmakologická léčba

Důkazy několika úrovní naznačují, že u pacientů s proteinurií by měla být lékem volby léčiva blokující systém renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) [4,6,18,24–30]. Antihypertenziva, jež neovlivňují přímo RAAS, mohou snížit TK na stejnou úroveň, nicméně nevedou ke snížení proteinurie ani ke zpomalení progresy CKD ve větší míře, než je ta, která odpovídá účinku snížení TK [31,32].

Studie s inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu

Skupina Collaborative Study Group ve své studii podávala 409 pacientům s diabetem 1. typu s nefropatií (proteinurie > 500 mg/24 h) a s mírnou renální insuficiencí (sérová koncentrace kreatininu < 2,2 mg/dl) captopril nebo placebo. V léčené skupině došlo k 43% snížení rizika zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu a k 30% snížení albuminurie, nezávisle na kontrole TK [33]. Podobně také studie REIN (Ramipril Efficacy in Nephropathy) prokázala snížení proteinurie a zachování renálních funkcí u nediabetiků s onemocněním ledvin. V této studii byla průměrná sérová koncentrace kreatininu 2,4 mg/dl a proteinurie vyšší než 3 g/24 h. Po podávání 5 mg ramiprilu byl zaznamenán 55% pokles v mediánu exkrece bílkovin močí v porovnání s placebem. Bylo zaznamenáno i významné snížení v poklesu GF a snížení rizika zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu. Tato pozorování nebylo možné připsat pouze snížení TK [34]. Ve studii AASK byla průměrná hodnota kreatininu 2,2 mg/dl a proteinurie 0,6 g/24 h. Ve skupině pacientů léčených ramipilem bylo v porovnání se skupinou pacientů léčených amlodipinem dosaženo 36% snížení rizika zdvojnásobení koncentrace kreatininu, vývoje terminálního selhání ledvin (end-stage renal disease, ESRD) nebo úmrtí a 22% snížení rizika v porovnání se skupinou léčenou metoprololem [24]. Nejvýraznější snížení proteinurie bylo pozorováno ve skupině s ramipilem.

Snížení proteinurie jako hodnoty předpovídající vývoj CKD u pokročilé nefropatie podporuje i další, čínská studie. Do této studie bylo zařazeno 224 pacientů se sérovou koncentrací kreatininu 3,1–5,0 mg/dl (274,3–442,5 μmol/l) a s perzistující proteinurií (1,6 g/24 h), jež byli randomizováni k užívání benazeprilu nebo placebo souběžně s jinou antihypertenzní medikací. Benazepril byl spojen se 43% poklesem rizika dosažení primárního hodnoceného parametru (zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu, ESRD nebo úmrtí) a s 23% snížením míry poklesu renálních funkcí. Po průměrné době sledování 3,4 roku bylo ve skupině s benazeprilem pozorováno 2,5krát větší snížení proteinurie v porovnání s placebem [21].

Studie ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) [35] a metaanalýza provedená Casem a spol. [36] vyzdvihly skutečnost, že inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu (angiotensin-converting enzyme, ACE) nepředstavují u pacientů s ne-

bení sérové koncentrace kreatininu a k 30% snížení albuminurie, nezávisle na kontrole TK [33]. Podobně také studie REIN (Ramipril Efficacy in Nephropathy) prokázala snížení proteinurie a zachování renálních funkcí u nediabetiků s onemocněním ledvin. V této studii byla průměrná sérová koncentrace kreatininu 2,4 mg/dl a proteinurie vyšší než 3 g/24 h. Po podávání 5 mg ramiprilu byl zaznamenán 55% pokles v mediánu exkrece bílkovin močí v porovnání s placebem. Bylo zaznamenáno i významné snížení v poklesu GF a snížení rizika zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu. Tato pozorování nebylo možné připsat pouze snížení TK [34]. Ve studii AASK byla průměrná hodnota kreatininu 2,2 mg/dl a proteinurie 0,6 g/24 h. Ve skupině pacientů léčených ramipilem bylo v porovnání se skupinou pacientů léčených amlodipinem dosaženo 36% snížení rizika zdvojnásobení koncentrace kreatininu, vývoje terminálního selhání ledvin (end-stage renal disease, ESRD) nebo úmrtí a 22% snížení rizika v porovnání se skupinou léčenou metoprololem [24]. Nejvýraznější snížení proteinurie bylo pozorováno ve skupině s ramipilem.

Tabulka 1 Souhrn dodatečné analýzy studií navržených pro sledování výsledných ukazatelů chronického onemocnění ledvin – zaměřeno na vliv snížení proteinurie na primární hodnocený parametr

Studie s > 30% snížením proteinurie na konci studie oproti výchozí hodnotě ^a	
Nediabetici	Diabetici
MDRD	Captopril Trial
AIPRI	IDNT
REIN	RENAAL
AASK	
Hou a spol. [21]	

AASK – African-American Study of Kidney Disease; ACE (angiotensin-converting enzyme) – angiotensin-konvertující enzym; AIPRI – ACE Inhibition in Progressive Renal Insufficiency; IDNT – Irbesartan in Diabetic Nephropathy Trial; MDRD – Modification of Diet in Renal Disease; REIN – Ramipril Efficacy in Nephropathy; RENAAL – Reduction of Endpoints in Noninsulin-dependent Diabetes Mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan

^aVšechny tyto studie mají společné tyto vstupní charakteristiky: proteinurie vyšší než 300 mg/24 h a glomerulární filtrace nižší než 50 ml/min.

diabetickým onemocněním ledvin jinou výhodu než snížení TK. Pacienti ve studii ALLHAT měli mírný stupeň CKD (GF 60–89 ml/min/1,73 m²) nebo střední až závažný stupeň CKD (< 60 ml/min/1,73 m²). Randomizace k užívání chlorthalidonu, amlodipinu nebo lisinoprilu nevedla ani k rozdílu v rychlosti progresu do ESRD, ani k vyššímu než 50% poklesu GF. Nicméně ve studii ALLHAT nebyla měřena exkrece albuminu močí, a proto bylo obtížné kvantifikovat skutečné výhody inhibice ACE. Síla studie byla určena pro výsledné ukazatele CKD. Průměrný věk účastníků studie byl 67 let, čímž se stávají rovnice pro vypočítanou glomerulární filtraci (estimated GF, eGF) nevhodné k použití pro výsledné ukazatele CKD, na rozdíl od studií CKD, které měřily GF přímo [37**]. Ze studie byli také vyloučeni pacienti se sérovou koncentrací kreatininu vyšší než 2,0 mg/dl. Studie Casase a spol. [36] neprokázala příznivý účinek podávání inhibitorů ACE nebo blokátorů receptoru AT₁ pro angiotensin II (ARB, tzv. sartanů) na zpomalení CKD u pacientů s GF vyšší než 70 ml/min/1,73 m² ani u pacientů bez proteinurie, ale prokázala účinek těchto látek u všech pacientů s proteinurií. U nediabetiků byl příznivý účinek pozorován nezávisle na kontrole TK. Tato metaanalýza vyzdvihla důležitost výsledků studie ALLHAT, čímž nastolila podobné otázky, které již byly zmíněny výše. Inhibitory ACE tedy zpomalují progresi CKD u pacientů s pokročilou proteinurickou nefropatií prostřednictvím své schopnosti snižovat proteinurii. Tento antiproteinurický účinek nelze plně vysvětlit pouze jejich hypotenzním účinkem.

Blokátory receptoru AT₁ pro angiotensin II

Do studie RENAAL (Reduction of Endpoints in Noninsulin-dependent Diabetes Mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan) bylo zařazeno 1 513 pacientů s diabetem 2. typu s průměrnou koncentrací kreatininu 1,9 mg/dl a s mediánem poměru albumin/kreatinin 1 237 mg/g, jimž byl podáván losartan nebo placebo. Po průměrné době sledování 3,4 roku snížilo podávání losartanu riziko zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu, progresi do ESRD nebo úmrtí o 16 %. Ve skupině s losartanem bylo dále pozorováno 35% snížení poměru albumin/kreatinin a 15% snížení rychlosti poklesu clearance kreatininu. Předpokládalo se, že ARB by mohly oddálit nutnost dialýzy nebo transplantace o dva roky, přičemž tento účinek nesouvisí s TK, ale se snížením proteinurie [26]. Dále bylo v dodatečné analýze této studie zjištěno, že riziko ESRD je jasně spojeno se snížením albuminurie, a to nezávisle na změnách sTK.

Ve studii IDNT (Irbesartan in Diabetic Nephropathy Trial) bylo 1 715 pacientů s diabetem 2. typu a s průměrnou hodnotou kreatininu 1,7 mg/dl a mediánem proteinurie 2,9 g/24 h randomizováno k užívání irbesartanu, amlodipinu nebo placebo. Po průměrné době sledování 2,6 roku vedla léčba irbesartanem v porovnání s placebem k 20% snížení progresu CKD a v porovnání s amlodipinem k 23% poklesu v dosažení primárního hodnoceného parametru [29]. Byl prokázán vztah mezi vyšší proteinurií a progresí CKD; kon-

krétně bylo pro každé zdvojnásobení počáteční proteinurie pozorováno zdvojnásobení výskytu primárního hodnoceného parametru. Ve skupině s irbesartanem došlo po prvním roce k většímu než 50% poklesu proteinurie u 40 % pacientů v porovnání s 20 % ve skupině s amlodipinem a s 25 % v placebové skupině.

Antiproteinurický účinek inhibitorů ACE a ARB je shodný. V nedávné metaanalýze randomizovaných studií bylo snížení proteinurie po jednom roce u inhibitorů ACE i u ARB podobné [38*].

Blokátory kalciových kanálů

Blokátory kalciových kanálů jsou účinnými antihypertenzivy v léčbě pacientů s onemocněním ledvin. Dihydropyridinové blokátory kalciových kanálů neprokázaly příznivý účinek na progresi pokročilého proteinurického CKD v nepřítomnosti blokády RAAS a jsou u těchto pacientů v doporučeních specificky zakázaná jako léky první volby [39]. Non-dihydropyridinové blokátory kalciových kanálů jsou ve snižování proteinurie účinnější než dihydropyridinové blokátory kalciových kanálů a jsou navrhovány u pacientů s proteinurií jednak jako alternativa k blokádě RAAS u osob nesnášejících blokátory RAAS nebo jako podpůrná léčba pro snížení proteinurie [6,40,41]. Současné údaje ukazují, že non-dihydropyridinové blokátory kalciových kanálů (verapamil a diltiazem) snižují proteinurii u pacientů s pokročilou proteinurickou nefropatií [42,43], zatímco u dihydropyridinových blokátorů kalciových kanálů není tento účinek pozorován, pokud nejsou podávány společně s blokátory RAAS [44,45]. Měli bychom poznamenat, že u neuvedených lékových skupin nejsou k dispozici údaje o snížení proteinurie u pacientů s pokročilou nefropatií, a proto nejsou zahrnuti do výše uvedeného tvrzení.

Kombinovaná léčba

Ochrana ledvin prostřednictvím duální blokády RAAS s použitím inhibitorů ACE a ARB nebyla dosud příliš zkoumána. Nedávná metaanalýza všech studií hodnotících duální blokádu jasně prokázala o 20 % větší snížení proteinurie v porovnání s jednotlivým působením látek [38*]. Studie Aliskiren in the Evaluation of Proteinuria in Diabetes tento názor také podpořila; v jejím rámci byl k maximální dávce ARB byl přidán inhibitor reninu, přičemž následně se proteinurie dodatečně snížila o 20–22 % [30]. Přestože je zřejmé, že další snížení proteinurie kombinací inhibitoru ACE a ARB by se mělo odrazit v dalším zpomalení nefropatie, prospektivní studie hodnotící tuto otázku bohužel neexistují. Jediná studie zabývající se v současnosti touto otázkou je studie kombinované léčby pomocí ARB a inhibitoru ACE u nediabetického onemocnění ledvin. V této studii však bohužel byly nalezeny rozporuplné údaje, a proto nebylo možno z nich vyvodit žádné závěry [38*,46]. Studie ONTARGET, do níž bylo zařazeno 25 600 osob s cévním onemocněním a která porovnávala účinek monoterapie ramipilem a telmisar-

tanem s kombinací telmisartanu a ramiprilu, také poskytla některé informace ohledně progresu CKD a snížení proteinurie [47]. Přestože ve skupině s kombinací léčiv bylo dosaženo vyššího účinku na TK a byl pozorován nejnižší vzestup proteinurie v průběhu času, tato studie nebyla navržena pro sledování výsledných ukazatelů CKD [48]. Proteinurii vyšší než 1 g/24 h mělo jen 300 z 25 600 osob a většina pacientů měla hodnoty GF vyšší než 50 ml/min, a proto tuto kohortu nelze porovnávat s kohortami jiných studií pokrývajících nefropatie.

Dosud nebyly provedeny žádné studie hodnotící jiné strategie duální blokády RAAS, například studie zahrnující antagonisty receptorů pro aldosteron u pacientů již léčených pomocí inhibitorů ACE nebo ARB, přestože podávání této kombinace proteinurii dále snižuje [49–51].

Závěr

Proteinurie je dobře známým markerem rizika pro progresi CKD, kardiovaskulární morbiditu a mortalitu. Je známo, že antihypertenzní léčba musí být razantnější v případě, že je přítomna proteinurie. Uvedené údaje výrazně podporují koncept, že snížení sTK k hodnotám 130 mm Hg nebo nižším u osob s proteinurií povede nanejvýš ke zpomalení progresu nefropatie, nicméně i přes pokles TK nepovede ke změně ve výši proteinurie. Tato spojitost je platná bez ohledu na to, jestli je podkladem nefropatie diabetes nebo nediabetické příčiny [3]. Z praktického hlediska je ve snížení proteinurie potřebný multifaktoriální přístup s individualizovanou léčbou zaměřenou na pozastavení progresu CKD [18]. Za tímto účelem musí klinici rutinně ročně měřit proteinurii a poměr albumin/kreatinin ke zjištění přítomnosti proteinurie a její změny.

Odkazy a doporučená literatura

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

- = významné,
 - = mimořádně významné.
1. Carroll MF, Temte JL. Proteinuria in adults: a diagnostic approach. *Am Fam Physician* 2000; 62:1333–1340.
 2. Bakris GL. Microalbuminuria. Marker of kidney and cardiovascular disease. London: Current Medicine Group; 2007.
 3. Khosla N, Bakris G. Lessons learned from recent hypertension trials about kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1:229–235.
 4. Mancia G, De BG, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25:1105–1187.
 5. American Diabetes Association. Nephropathy in diabetes. *Diabetes Care* 2009; 27:S79–S84.
 6. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI). K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004; 43 (5 Suppl 1):S1–S290.
 7. Wachtell K, Olsen MH. Is it time to change the definition of normal urinary albumin excretion? *Nat Clin Pract Nephrol* 2008; 4:650–651.
 8. Maclsaac RJ, Jerums G, Cooper ME. New insights into the significance of microalbuminuria. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004; 13:83–91.
 9. Hermans MM, Henry R, Dekker JM, et al. Estimated glomerular filtration rate and urinary albumin excretion are independently associated with greater arterial stiffness: the Hoorn Study. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:1942–1952.
 10. Rossi MC, Nicolucci A, Pellegrini F, et al. Identifying patients with type 2 diabetes at high risk of microalbuminuria: results of the DEMAND (Developing

- Education on Microalbuminuria for Awareness of reNal and cardiovascular risk in Diabetes) Study. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23:1278–1284.
11. Khosla N, Sarafidis PA, Bakris GL. Microalbuminuria. *Clin Lab Med* 2006; 26:635–653.
12. Coresh J, Byrd-Holt D, Astor BC, et al. Chronic kidney disease awareness, prevalence, and trends among U.S. adults, 1999 to 2000. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:180–188.
13. Atkins RC, Polkinghorne KR, Briganti EM, et al. Prevalence of albuminuria in Australia: the AusDiab Kidney Study. *Kidney Int Suppl* 2004; S22–S24.
14. Peterson JC, Adler S, Burkart JM, et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med* 1995; 123:754–762.
15. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, et al. Proteinuria as a modifiable risk factor for the progression of nondiabetic renal disease. *Kidney Int* 2001; 60:1131–1140.
16. de Zeeuw D. Targeting proteinuria as a valid surrogate for individualized kidney protective therapy. *Am J Kidney Dis* 2008; 51:713–716.
17. Flack JM, Duncan K, Ohmit SE, et al. Influence of albuminuria and glomerular filtration rate on blood pressure response to antihypertensive drug therapy. *Vasc Health Risk Manag* 2007; 3:1029–1037.
18. de Jong PE, Navis G. Proteinuria lowering needs a multifactorial and individualized approach to halt progression of renal disease. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008; 4:654–655.
19. Lea J, Greene T, Hebert L, et al. The relationship between magnitude of proteinuria reduction and risk of end-stage renal disease: results of the African American study of kidney disease and hypertension. *Arch Intern Med* 2005; 165:947–953.
20. Eijkelkamp WB, Zhang Z, Remuzzi G, et al. Albuminuria is a target for renoprotective therapy independent from blood pressure in patients with type 2 diabetic nephropathy: post hoc analysis from the Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL) trial. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:1540–1546.
21. Hou FF, Zhang X, Zhang GH, et al. Efficacy and safety of benazepril for advanced chronic renal insufficiency. *N Engl J Med* 2006; 354:131–140.
22. Sarafidis PA, Bakris GL. Renin-angiotensin blockade and kidney disease. *Lancet* 2008; 372:511–512.
23. Sarnak MJ, Greene T, Wang X, et al. The effect of a lower target blood pressure on the progression of kidney disease: long-term follow-up of the modification of diet in renal disease study. *Ann Intern Med* 2005; 142:342–351.
24. 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. *JAMA* 2002; 288:2421–2431.
25. Clinical Practice Recommendations. *Diabetes Care* 2009; 32 (Suppl 1): S1–S79.
26. 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.
27. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42:1206–1252.
28. Hou FF, Xie D, Zhang X, et al. Renoprotection of Optimal Antiproteinuric Doses (ROAD) Study: a randomized controlled study of benazepril and losartan in chronic renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:1889–1898.
29. 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.
30. 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.
31. Sato A, Saruta T, Funder JW. Combination therapy with aldosterone blockade and renin-angiotensin inhibitors confers organ protection. *Hypertens Res* 2006; 29:211–216.
32. Samuelsson O, Wilhelmsson L, Pennert K, Berglund G. Prognostic factors in treated hypertension. *J Hypertens Suppl* 1985; 3:S497–S500.
33. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD, The Collaborative Study Group. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993; 329:1456–1462.
34. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 1997; 349:1857–1863.
35. ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *JAMA* 2000; 283:1967–1975.
36. Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, et al. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2005; 366:2026–2033.
37. Glasscock RJ, Winearls CG. eGFR: Readjusting its rating. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4:867–869.
- Studie předkládá argumenty přehodnocující, kde a kdy použít rovnice pro vypočítanou glomerulární filtraci (eGF), zejména u starší populace a u osob s fyziologickou funkcí ledvin.
38. 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.
- Dobře napsaný přehled a analýza studií hodnotících kontrolu TK a snižování proteinurie.
39. Rahman M, Brown CD, Coresh J, et al. The prevalence of reduced glomerular filtration rate in older hypertensive patients and its association with cardiovascular disease: a report from the Antihypertensive and Lip-

- id-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. *Arch Intern Med* 2004; 164:969–976.
40. Bakris GL, Weir MR, Secic M, *et al.* Differential effects of calcium antagonist subclasses on markers of nephropathy progression. *Kidney Int* 2004; 65:1991–2002.
 41. Sarafidis PA, Khosla N, Bakris GL. Antihypertensive therapy in the presence of proteinuria. *Am J Kidney Dis* 2007; 49:12–26.
 42. Bakris GL, Copley JB, Vicknair N, *et al.* Calcium channel blockers versus other antihypertensive therapies on progression of NIDDM associated nephropathy. *Kidney Int* 1996; 50:1641–1650.
 43. Bakris GL, Mangrum A, Copley JB, *et al.* Effect of calcium channel or beta-blockade on the progression of diabetic nephropathy in African Americans. *Hypertension* 1997; 29:744–750.
 44. Bakris GL, Weir MR, Shanifar S, *et al.* Effects of blood pressure level on progression of diabetic nephropathy: results from the RENAAL study. *Arch Intern Med* 2003; 163:1555–1565.
 45. Smith AC, Toto R, Bakris GL. Differential effects of calcium channel blockers on size selectivity of proteinuria in diabetic glomerulopathy. *Kidney Int* 1998; 54:889–896.
 46. Bidani A. Controversy about COOPERATE ABPM trial data. *Am J Nephrol* 2006; 26:629–632.
 47. 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.
 48. 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.
 - Podstudie studie ONTARGET, která hodnotí progresi CKD.
 49. Rossing K, Schjoedt KJ, Smidt UM, *et al.* Beneficial effects of adding spironolactone to recommended antihypertensive treatment in diabetic nephropathy: a randomized, double-masked, cross-over study. *Diabetes Care* 2005; 28:2106–2112.
 50. Chrysostomou A, Becker G. Spironolactone in addition to ACE inhibition to reduce proteinuria in patients with chronic renal disease. *N Engl J Med* 2001; 345:925–926.
 51. 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.

Mají být diuretika vždy součástí úvodní antihypertenzní léčby chronického onemocnění ledvin v časném stadiu?

Julian Segura a Luis M. Ruilope

Oddělení pro hypertenzi, Nefrologická klinika,
Nemocnice 12. října, Madrid, Španělsko

Adresa pro korespondenci: Luis M. Ruilope,
Hypertension Unit, Nephrology Department, Hospital
12 de Octubre, Av. Córdoba s/n, 28041 Madrid,
España
E-mail: ruilope@ad-hocbox.com

Should diuretics always be included as initial
antihypertensive management in early-stage CKD?
Curr Opin Nephrol Hypertens 2009; 18:392–396
© 2009 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams
& Wilkins

Účel přehledu

Tento přehledový článek se zaměřuje na nutnost kombinované antihypertenzní farmakoterapie u pacientů s chronickým onemocněním ledvin a na význam diuretik.

Nové poznatky

Chronické onemocnění ledvin je vysoce rizikový stav charakterizovaný přítomností hypertenze v důsledku objemového přetížení, mikroalbuminurie/makroalbuminurie a dalších tradičních i netradičních rizikových faktorů. K dosažení cílového krevního tlaku u těchto pacientů je obvykle zapotřebí kombinované antihypertenzní léčby (včetně diuretik).

Souhrn

Expanze extracelulárního objemu je důležitým, ne-li vůbec nejdůležitějším faktorem, který u pacientů s chronickým onemocněním ledvin přispívá k hypertenzi. Ochrana před progresí renální dysfunkce má dvě hlavní složky: těsnou kontrolu krevního tlaku a snížení proteinurie na hodnoty co možná nejbližší fyziologickým hodnotám. Diuretika představují užitečný nástroj pro léčbu objemového přetížení a pro dosažení těsné kontroly krevního tlaku u pacientů s chronickým onemocněním ledvin. Ačkoli i další antihypertenziva nabízejí přídatné příznivé účinky nezávislé na změně krevního tlaku, diuretika budou u těchto pacientů i nadále užitečnými léky.

Klíčová slova

diuretika, hypertenze, chronické onemocnění ledvin, kombinovaná antihypertenzní léčba, kontrola krevního tlaku

Úvod

Diagnostika chronického onemocnění ledvin (chronic kidney disease, CKD) je založena na stanovení sérové koncentrace kreatininu, clearance kreatininu, popřípadě i hodnoty albuminurie. Studie Framingham Heart Study prokázala významnou prevalenci mírné renální insuficience ve všeobecné populaci na základě hodnot sérové koncentrace kreatininu (u mužů 8,7 % a u žen 8,0 %) [1]. Prevalence mírného poklesu funkce ledvin v populaci může být podle hodnot na základě clearance kreatininu podle průzkumu Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) ještě vyšší [2,3]. Podle výpočetního vzorce Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) tato studie ukázala, že 58 % celkové dospělé populace ne-diabetiků v USA má glomerulární filtraci (GF) nižší než 80 ml/min/1,73 m², 13 % nižší než 60 ml/min/1,73 m² a 0,26 % nižší než 30 ml/min/1,73 m². Podle Cockcroftovy-Gaultovy rovnice jsou odpovídající hodnoty 39 %, 14 % a 0,81 % (ve stejném pořadí) [3]. U pacientů odeslaných na naše pracoviště pro léčbu hypertenze jsme již dříve prokázali, že 7,6 % má sníženou funkci ledvin podle sérové kon-

centrace kreatininu a každý čtvrtý pacient má sníženou clearance kreatininu [4].

Velký podíl pacientů s CKD má tradiční kardiální rizikové faktory, jako jsou diabetes mellitus, hypertenze a abnormality cholesterolu, a další netradiční kardiovaskulární rizikové faktory, například sníženou koncentraci hemoglobinu, mikroalbuminurii, zvýšené známky zánětu a oxidačního stresu a abnormality v kostním a minerálovém metabolismu [5*]. Navíc je dále nutné zvažovat nové biomarkery kardiovaskulárního rizika, jako jsou chronický zánět, endoteliální dysfunkce, oxidační stres a osifikace cév. Nejenže se každý z těchto faktorů vyskytuje u pacientů s CKD velmi často, ale navíc je u těchto pacientů v porovnání s obecnou populací mnohem těsněji spojen s kardiovaskulárními onemocněními [6**].

Zvýšení extracelulárního objemu je důležitým, ne-li vůbec nejdůležitějším faktorem přispívajícím k hypertenzi u pacientů s CKD. V důsledku toho se stává načasování antihypertenzní farmakoterapie u pacientů s CKD a hypertenzí sporným. Tento přehledový článek se zaměřuje na nutnost kombinované antihypertenzní léčby u pacientů s CKD a na význam diuretik.

Uznání chronického onemocnění ledvin jako vysoce rizikového stavu

Sdružené údaje z několika komunitních longitudinálních studií prokázaly, že CKD je nezávislým rizikovým faktorem pro sloučený výsledný ukazatel studie, a to výskyt infarktu myokardu, fatální ischemické choroby srdeční, cévní mozkové příhody a úmrtí [7]. Dokonce byla zjištěna nezávislá a stupňovitá spojitost mezi poklesem GF a rizikem úmrtí, kardiovaskulárními příhodami a hospitalizací ve velké komunitní populační studii [8]. V nedávné studii se 14 586 americkými dospělými osobami v průzkumu Third National Health and Nutrition Examination Survey, v němž byli účastníci sledováni po dobu 13 let, byl při souběžném hodnocení vypočítané GF (estimated GF, eGF) a albuminurie pokles eGF o 10 ml/min/1,73 m² (u osob s eGF < 60 ml/min/1,73 m²) spojen s mírou výskytu příhod (incident rate ratio, IRR) ve výši 1,29 [95% interval spolehlivosti (confidence interval, CI): 1,06–1,55] pro kardiovaskulární mortalitu a zdvojnásobení hodnoty albuminurie bylo spojeno s IRR 1,06 (95% CI: 1,04–1,08) pro kardiovaskulární mortalitu [9]. Posléze bylo ve studii Cardiovascular Health Study prokázáno, že rychlý pokles eGF (definovaný jako pokles větší než 3 ml/min/1,73 m² za rok) je u starších dospělých osob spojen se zvýšeným rizikem kardiovaskulární úmrtnosti [korigovaný poměr rizik (hazard ratio, HR): 1,70; 95% CI: 1,40–2,06] a úmrtnosti ze všech příčin (korigovaný HR: 1,73; 95% CI: 1,54–1,94) [10**]. U pacientů s esenciální hypertenzí se vstupní fyziologickou funkcí ledvin (definovanou jako eGF > 90 ml/min/1,73 m²) byla u těch, u nichž se vyvinulo CKD během následujících 13 let, zjištěna míra výskytu kardiovaskulárních příhod 2,5násobně vyšší než u osob se zachovanou funkcí ledvin [11]. Jedenačtyřicet z celkem 281 (17,4 %) pacientů mělo kardiovaskulární příhodu: 17 (40,6 %) pacientů, u nichž došlo k rozvoji CKD, a 32 (13,3 %) pacientů se zachovanou funkcí ledvin (*p* < 0,001). Po korekci v multivariační Coxově analýze byly nezávislými předpovědními faktory rozvoje vzniku kardiovaskulárních příhod věk, rozvoj CKD během sledování a mužské pohlaví [11].

Kardiovaskulární a renální onemocnění jsou definována jako tzv. kontinuum [12], u něhož lze identifikovat tři hlavní stadia vývoje. První stadium je charakterizováno přítomností kardiovaskulárních rizikových faktorů při nepřítomnosti detekovatelného poškození cílových orgánů (target organ damage, TOD). Ve druhém stadiu jsou faktory kardiovaskulárního rizika provázeny asymptomatickým, avšak již detekovatelným TOD a konečně ve třetím stadiu progreduje TOD již do rozvoje příznaků vzniklých v důsledku souvisejících klinických onemocnění. Doporučené postupy Seventh Report of the Joint National Committee (JNC-7) a European Society of Hypertension / European Society of Cardiology (ESH-ESC) uvádějí nutnost identifikovat pacienty v časnějším stadiu tzv. kardiovaskulárního kontinua, především ve druhém stadiu [13,14].

Doporučené postupy European Society of Hypertension / European Society of Cardiology [14] definují existenci vy-

sokého přidavného rizika u pacientů s hypertenzí na základě přítomnosti daného stupně krevního tlaku (TK) s přítomností souvisejících kardiovaskulárních rizikových faktorů, TOD, diabetu nebo souvisejících klinických onemocnění nebo bez nich. Podle těchto doporučení jsou mírné zvýšení sérové koncentrace kreatininu (u mužů 1,3–1,5 mg/dl; u žen 1,2–1,4 mg/dl) a mikroalbuminurie známkou TOD, zatímco vyšší hodnoty sérové koncentrace kreatininu nebo přítomnost proteinurie jsou známkou přítomnosti souvisejícího klinického onemocnění [14].

Chronické onemocnění ledvin a zvýšený krevní tlak

Ledviny mají při kontrole TK klíčovou úlohu a poškození funkce ledvin obvykle vede k rozvoji arteriální hypertenze. Proto může být vysoký TK jak příčinou, tak následkem CKD [15] a může přispívat k nepříznivé renální a kardiovaskulární prognóze. Mezi mechanismy, které souvisejí s hypertenzí a zároveň se podílejí na progresi CKD, patří systémové tlakové zatížení, jeho přímý přenos na renální mikrovaskulární systém a na glomeruly, ale také místní faktory odvozené od přítomnosti dalších onemocnění, jako jsou diabetes mellitus či primární glomerulonefritida, které samy o sobě mohou způsobovat progresivní poškození ledvin i při nepřítomnosti zvýšeného TK. Dva nejvýznamnější faktory, které se podílejí na progresi selhávání ledvin až do terminálního selhání ledvin, představují zvýšený TK a množství albuminu v moči [16].

Renoprotektivní účinek antihypertenziv závisí na jejich schopnosti snížit systémový TK a také na jejich specifických účincích na hemodynamiku ledvin [17]. Tento účinek může pozitivně i negativně ovlivnit intraglomerulární tlak díky usnadnění přenosu nekontrolovaného systémového TK, který je u řady pacientů s CKD přítomen navzdory léčbě a/nebo v důsledku vlivu otevření či uzavření odvodné eferentní arterioly (vas efferens) [17]. V případě, že se systolický krevní tlak (sTK) pohyboval v rozmezí 110–129 mm Hg, bylo pozorováno snížené riziko progresse renální insuficience. Vyšší hodnoty sTK byly spojeny s náhlým zvýšením rizika onemocnění ledvin bez ohledu na zvolené antihypertenzivum [18]. Nezávisle na dosažené hodnotě TK jsou antihypertenzní režimy, jejichž součástí jsou inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu (angiotensin-converting enzyme, ACE), při zpomalení progresse nediabetického onemocnění ledvin účinnější než léčebné kombinace bez inhibitorů ACE. Podobné údaje byly zjištěny v sekundární analýze ve studii Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial: riziko dosažení renálního výsledného ukazatele u diabetické nefropatie se s dosažením nižšího sTK progresivně a kontinuálně snižuje. Optimální renoprotektivní účinek byl prokázán u hodnot sTK mezi 120 a 130 mm Hg bez dalšího přínosu snížení TK pod 120 mm Hg [19]. I zde vedla farmakologická blokáda angiotensinu II k účinku, který přesahoval rozsah kontroly TK dosažené jinými prostředky.

Patofyziologické argumenty svědčící pro a proti podávání diuretik u chronického onemocnění ledvin

V případě podávání diuretik u pacientů s CKD existuje několik patofyziologických argumentů svědčících pro a proti jejich podávání ve vztahu k léčbě retence sodíku a objemového přetížení, synergického účinku kombinované antihypertenzní léčby, nepříznivého metabolického účinku diuretik a účinku na endoteliální dysfunkci.

Objemové přetížení a retence sodíku

Pacienti s CKD mají sníženou GF a sníženou filtrační zátěž NaCl a tekutin. Pro dosažení rovnováhy NaCl a tekutin se frakční reabsorpce NaCl a tekutin v renálních tubulech snižuje proporcionálně k poklesu GF. Dodávkou substrátu k místu účinku diuretik je filtrovaný objem tekutin a elektrolytů. Frakční reabsorpce v cílovém segmentu nefronu představuje bazální rychlost transportu, což je místo účinku diuretik [20].

Od objevu thiazidových diuretik v roce 1957, které jako první umožnily účinné snížení TK, tvoří tyto léky jeden ze základních nástrojů v léčbě hypertenze [21]. Placebem kontrolované klinické studie navíc jednoznačně prokázaly přínos thiazidových diuretik při snížení kardiovaskulární morbidity a mortality, ať již v monoterapii, nebo v kombinaci s beta-blokátory [22] – podobný přínos jako u dalších skupin antihypertenziv, jako jsou inhibitory ACE a blokátory kalciových kanálů [23]. Thiazidová diuretika se však stávají relativně neúčinnými u pacientů se středně těžkou až těžkou CKD (GF přibližně pod hodnotu 35 ml/min).

U pacientů s CKD se ke zmírnění otoků, k léčbě hypertenze a k úpravě metabolické acidózy a hyperkalémie používají kličková diuretika. U pacientů s CKD je objem extracelulární tekutiny a krve zvýšen o 10–30 %, a to i v nepřítomnosti zjevných otoků. V případě, že otok přispívá k plicní nebo srdeční dysfunkci, je zapotřebí snížit množství soli a tekutin v těle dietním opatřením a užíváním diuretik. Strategie deplece soli u CKD se používá jako primární léčebný postup v boji s hypertenzí. Jak onemocnění ledvin progreduje, zvyšuje se podíl pacientů s hypertenzí citlivou na přísun soli. Proto je u většiny pacientů s CKD součástí primární léčby hypertenze omezení soli a podávání diuretik [20].

Synergické účinky diuretik a inhibitorů angiotensin-konvertujícího enzymu nebo blokátorů angiotensinového receptoru na zmírnění hypertenze a poškození cílových orgánů

Kompenzatorní vzestup sekrece reninu, navozený deplecí sodíku po diuretické léčbě, byl po řadu let kompenzován souběžnou blokadou systému renin–angiotensin, a to podáváním buď inhibitorů ACE, nebo blokátorů receptoru AT₁ pro angiotensin II (angiotensin receptor blocker, ARB – tzv. sartanů). Kombinace blokády systému renin–angiotensin a diuretika v nízké dávce v porovnání s monoterapií léčiv z těchto jednotlivých skupin zvyšuje účinnost léčby,

avšak nikoli na úkor snášenlivosti. V posledních letech se kombinace obsahující inhibitor ACE nebo ARB a diuretikum ve fixní dávce rozsáhle používají u pacientů s hypertenzí nejen jako léčba druhé linie, ale i jako léčba první linie [24]. Přesvědčivé důkazy ukazují, že antihypertenzní léčba inhibující systém renin–angiotensin může poskytovat dodatečnou ochranu cílových orgánů [25]. U pacientů s nediabetickou proteinurií, kteří jsou rezistentní vůči blokadě systému renin–angiotensin, je navíc přidání diuretika spojeno se snížením proteinurie [26*].

Nežádoucí metabolické účinky diuretik

Mezi metabolické účinky, které mohou negativně ovlivňovat profil kardiovaskulárního rizika, patří změny v lipidovém profilu, hypokalémie, porušená glykémie a následně rozvoj diabetu 2. typu [21]. Ačkoli změny v profilu lipidů, charakterizované vzestupem hodnot celkového cholesterolu a LDL-Cholesterolu a poklesem hodnot HDL-Cholesterolu, jsou podle všeho nevelké a přechodné, údaje ze studie ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) [27] ukazují, že vzestup hodnot celkového cholesterolu je patrný až do doby čtyř let sledování. Hypokalémie může nepříznivě ovlivňovat kardiovaskulární prognózu, neboť u pacientů s hypertenzí léčených diuretiky může zvyšovat riziko náhlé smrti a kardiovaskulárních příhod a u starších pacientů s izolovanou systolickou hypertenzí může anulovat přínos této léčby [21]. V nedávno publikované metaanalýze, do níž bylo zařazeno 143 153 pacientů, kteří v době randomizace neměli diabetes, bylo prokázáno, že ARB a inhibitory ACE jsou antihypertenziva, která jsou nejméně často spojována se vznikem diabetu; po nich následují blokátory kalciových kanálů a placebo, beta-blokátory a nakonec diuretika [28].

Klinická studie STAR (Study of Trandolapril/Verapamil SR and Insulin Resistance) testovala hypotézu, že kombinace s fixní dávkou trandolaprilu/verapamilu-SR má u pacientů s hypertenzí a s porušenou glykemií lepší vliv na glukózovou toleranci než kombinace s fixní dávkou losartanu/hydrochlorothiazidu. Studie prokázala, že kombinace fixní dávky trandolaprilu/verapamilu-SR snižuje riziko nového výskytu diabetu oproti léčbě losartanem/hydrochlorothiazidem [29]. Další explorativní údaje naznačují, že porušení glykemické kontroly pozorované při použití thiazidových diuretik v kombinaci s léčivými působícími proti angiotensinu lze odvrátit převedením pacienta na léčbu, jejíž součástí není diuretikum [30**].

Účinky na endoteliální dysfunkci

Endoteliální dysfunkce má zásadní úlohu při rozvoji a progresi cévních onemocnění, jako je ateroskleróza, hypertenze nebo restenóza, a dále ovlivňuje jejich komplikace, jako je infarkt myokardu nebo cévní mozková příhoda. Endoteliální dysfunkce se u pacientů s CKD vyskytuje běžně a patrně předchází dalším kardiovaskulárním komplikacím [31**]. Výzkumy z klinických studií ukazují, že inhibitory ACE a ARB, které ovlivňují systém renin–angiotensin, zpomalují progresi

CKD, a to patrně v důsledku svého vlivu na zlepšení funkce endotelu [31**]. Na funkci cévního endotelu mohou dihydroropyridiny působit příznivěji než non-dihydroropyridiny [32*]. Přibývá důkazů o tom, že endotelové progenitorové buňky (endothelial progenitor cells, EPC) z kostní dřene posilují regeneraci endotelu a přispívají k neovaskularizaci navozené ischemií. Ischemická choroba srdeční a její rizikové faktory, jako jsou diabetes, hypercholesterolemie, hypertenze a kouření, jsou spojeny se sníženým množstvím cirkulujících EPC a s jejich porušenou funkční kapacitou. Navíc prvotní údaje ukazují, že snížené koncentrace EPC jsou spojeny s endoteliální dysfunkcí a se zvýšeným rizikem kardiovaskulárních příhod [33*]. Několik experimentálních a klinických studií naznačilo, že statiny, inhibitory ACE, ARB, agonisté receptorů aktivovaných proliferátory peroxisomů γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR- γ) a erythropoetin zvyšují počet EPC a jejich funkční aktivitu [33*,34**]. Kombinace olmesartanu s různými blokátory kalciových kanálů navíc společně s inhibicí oxidačního stresu a markerů zánětu inhibuje formaci neointimy. Na druhé straně nejsou k dispozici důkazy o tom, že by kombinace nízkých dávek olmesartanu a hydrochlorothiazidu nějak významně ovlivňovaly cévní změny [35*]. Důkazy o účincích diuretik na endoteliální dysfunkci jsou naopak neutrální a neprokazují snížení oxidačního stresu, zlepšení funkce endotelu ani prevenci exprese proaterogenních molekul [36*].

Potřeba kombinované antihypertenzní léčby pacientů s chronickým onemocněním ledvin

Ochrana před progresí renální dysfunkce má dva hlavní požadavky: těsnou kontrolu TK (< 130/80 mm Hg, a pokud je výše proteinurie > 1 g/24 h, pak ještě nižší TK) a snížení proteinurie na hodnoty co možná nejbližší fyziologickým hodnotám. Pro dosažení cílové hodnoty TK je obvykle zapotřebí kombinované léčby několika antihypertenziv (včetně klíčkových diuretik) [14,37*]. U těchto pacientů navrhuji doporučené postupy podávání inhibitorů ACE nebo ARB ke snížení TK a proteinurie [14], ale k dispozici je několik kombinací antihypertenziv. Klinická studie ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension), jejíž výsledky byly nedávno zveřejněny, hodnotila hypotézu, že léčba inhibitory ACE benazeprilem v kombinaci s amlodipinem vede k lepším kardiovaskulárním výsledným ukazatelům než léčba stejným inhibitory ACE v kombinaci s thiazidovým diuretikem [38**]. Do této studie bylo zařazeno 11 506 pacientů s hypertenzí, kteří měli vysoké riziko kardiovaskulárních příhod. Studie byla předčasně ukončena po průměrné době sledování 36 měsíců poté, co byla překročena hranice předem definovaná pro předčasně zastavení studie. Průměrná hodnota TK po korekci dávky byla ve skupině s benazeprilem a amlodipinem 131,6/73,3 mm Hg a ve skupině s benazeprilem a hydrochlorothiazidem 132,5/74,4 mm Hg. Ve skupině s benazeprilem a amlodipinem došlo k 552 primárním sledovaným

příhodám (9,6 %) a ve skupině s benazeprilem a hydrochlorothiazidem k 679 příhodám (11,8 %), což obnáší absolutní snížení rizika při léčbě kombinací benazeprilu a amlodipinu ve výši 2,2 % a relativní snížení rizika 19,6 % (HR: 0,80; 95% CI: 0,72–0,90; $p < 0,001$) [38**].

Po šesti měsících sledování bylo v podskupině diabetických pacientů (60,4 %) (8,7 % s makroalbuminurií a 29 % s mikroalbuminurií) dosaženo cílové kontroly TK (< 130/80 mm Hg) u 42,8 % pacientů s diabetem [39*]. CKD ve 2. a 3. stadiu bylo přítomno u 73 % pacientů, přičemž 2 077 (18 %) pacientů mělo eGF nižší než 60 ml/min/1,73 m². Z těchto pacientů s CKD mělo 58 % diabetes, 11 % představovali Afroameričané a 80 % bylo ve věku 65 let a více. Primárního sloučeného výsledného parametru kardiovaskulární morbidity a mortality bylo u pacientů s CKD dosaženo častěji než u pacientů bez CKD (HR: 1,5; 95% CI: 1,32–1,71; $p < 0,0001$). V kardiovaskulární mortalitě se skupiny nelišily, avšak morbidita byla u pacientů s CKD nižší ve skupině s benazeprilem a amlodipinem (HR: 0,75; 95% CI: 0,66–0,86; $p < 0,0001$) [40]. Tyto údaje hovoří ve prospěch vhodnosti kombinace antihypertenziv s vynecháním diuretik, což může být užitečné při dosahování těsné kontroly TK u pacientů s CKD. Nicméně je nutné zohlednit, že optimální kontroly TK u pacientů s CKD nelze docílit malým množstvím podaných léků a nedostatečnou diuretickou léčbou ke zvládnutí objemového přetížení [41].

Závěr

Chronické onemocnění ledvin je vysoce rizikový stav charakterizovaný přítomností hypertenze v důsledku objemového přetížení, mikroalbuminurie/makroalbuminurie a dalších obvyklých i neobvyklých rizikových faktorů. Nezbytnými podmínkami dosažení úspěchu jsou těsná kontrola TK, náležitá inhibice systému renin-angiotensin a integrální přístup k celkovému kardiovaskulárnímu riziku. Užitečným nástrojem v léčbě objemového přetížení a k dosažení těsné kontroly TK u pacientů s CKD jsou diuretika. Přestože přídatné příznivé účinky nezávislé na snížení TK nabízejí i jiná antihypertenziva, užitečnými léčivými budou u těchto pacientů i nadále diuretika.

Odkazy a doporučená literatura

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

- = významné,
- = mimořádně významné.

1. Cullerton BF, Larson MG, Wilson PWF, *et al.* Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int* 1999; 56:2214–2219.
2. Coresh J, Astor BC, Greene T, *et al.* Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2003; 41:1–12.
3. Clase CM, Garg AX, Kiberd BA. Prevalence of low glomerular filtration rate in nondiabetic Americans: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:1338–1349.
4. Segura J, Campo C, Ruilope LM. How relevant and frequent is the presence of mild renal insufficiency in essential hypertension? *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2002; 4:332–336.

5. Kendrick J, Chonchol MB. Nontraditional risk factors for cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008; 4:672–681.
 - Studie popisuje některé strategie léčby obvyklých i neobvyklých kardiovaskulárních rizikových faktorů u pacientů s CKD.
6. Stenvinkel P, Carrero JJ, Axelsson J, *et al.* Emerging biomarkers for evaluating cardiovascular risk in the chronic kidney disease patient: how do new pieces fit into the uremic puzzle. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3:505–521.
- Přehled se zaměřuje na řadu nových dílů, které jsou součástí složité skládačky uremického cévního onemocnění.
7. Weiner DE, Tighiouart H, Amin MG, *et al.* Chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular disease and all cause mortality: a pooled analysis of community-based studies. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:1307–1315.
8. Go AS, Chertow GM, Fan D, *et al.* Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351:1296–1305.
9. Astor BC, Hallan SI, Miller ER 3rd, *et al.* Glomerular filtration rate, albuminuria and risk of cardiovascular and all-cause mortality in the US population. *Am J Epidemiol* 2008; 167:1226–1234.
 - Práce poskytuje nové údaje potvrzující, že mírně snížená eGF a albuminurie nezávisle předpovídají kardiovaskulární úmrtnost a úmrtnost ze všech příčin ve všeobecné populaci.
10. Rifkin DE, Shlipak MG, Katz R, *et al.* Rapid kidney function decline and mortality in older adults. *Arch Intern Med* 2008; 168:2212–2218.
 - Studie ukazuje vztah mezi poklesem eGF a zvýšeným rizikem kardiovaskulárního a celkového rizika úmrtí u starších osob.
11. Segura J, Campo C, Gil P, *et al.* Development of chronic kidney disease and cardiovascular prognosis in essential hypertensive patients. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:1616–1622.
12. Dzau VJ, Antman EM, Black HR, *et al.* The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes. Part I: pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). *Circulation* 2006; 114:2850–2870.
13. Chobanian A, Bakris GL, Black HR, *et al.* The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 Report. *JAMA* 2003; 289:2560–2572.
14. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, *et al.* 2007 guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25:1105–1187.
15. Ruilope LM, Lahera V, Rodicio JL, Romero JC. Are renal hemodynamics a key factor in the development and maintenance of arterial hypertension in humans? *Hypertension* 1994; 23:3–9.
16. Bakris GL. Protecting renal function in the hypertensive patient: clinical guidelines. *Am J Hypertens* 2005; 18 (4 Pt 2):112S–119S.
17. Taal MW. Slowing the progression of adult chronic kidney disease. *Therapeutic advances. Drugs* 2004; 64:2273–2289.
18. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, *et al.*, AIPRD Study Group. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003; 139:244–252.
19. Pohl MA, Blumenthal S, Cordonnier DJ, *et al.* Independent and additive impact of blood pressure control and angiotensin II receptor blockade on renal outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial: clinical implications and limitations. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:3027–3037.
20. Wilcox CS. New insights into diuretics use in patients with chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:798–805.
21. Salvetti A, Ghiadoni L. Thiazide diuretics in the treatment of hypertension: an update. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:S25–S29.
22. Collins R, Peto R, MacMahon S, *et al.* Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2: short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335:827–838.
23. Turnbull F. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003; 362:1527–1535.
24. Waerber B. Combination therapy with ACE inhibitors/angiotensin II receptor antagonists and diuretics in hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2003; 1:43–50.
25. Weir MR. Effects of renin-angiotensin system inhibition on end-organ protection: can we do better? *Clin Ther* 2007; 29:1803–1824.
26. 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.
 - Studie popisuje některé strategie k dosažení co nejvyšší antiproteinurické účinnosti blokádou systému renin–angiotensin.
27. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial: major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs. diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288:2981–2997.
28. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007; 369:201–207.
29. Bakris GL, Molitch M, Hewkin A, *et al.*, STAR Investigators. Differences in glucose tolerance between fixed-dose antihypertensive drug combinations in people with metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2006; 29:2592–2597.
30. Bakris GL, Molitch M, Zhou Q, *et al.* Reversal of diuretic-associated impaired glucose tolerance and new-onset diabetes: results of the STAR-LET study. *J Cardiometabolic Syndr* 2008; 3:18–25.
 - Explorativní studie ukazuje, že porušenou glykemickou kontrolu patrnou při léčbě thiazidovými diuretiky v kombinaci s léky blokujícími systém renin–angiotensin lze zvrátit převedením pacienta na kombinaci, která diuretikum neobsahuje.
31. Wu-Wong JR. Endothelial dysfunction and chronic kidney disease: treatment options. *Curr Opin Investig Drugs* 2008; 9:970–982.
 - Přehled shrnuje nejvýznamnější způsoby léčby pro zlepšení funkce endotelu u pacientů s CKD.
32. Miwa Y, Masai H, Shimizu M. Differential effects of calcium-channel blockers on vascular endothelial function in patients with coronary spastic angina. *Circ J* 2009; 73:713–717.
 - Studie popisuje rozdíly mezi skupinami blokátorů kalciových kanálů v příznivém účinku na funkci cévního endotelu.
33. Besler C, Doerries C, Giannotti G, *et al.* Pharmacological approaches to improve endothelial repair mechanisms. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008; 6:1071–1082.
 - Studie přináší důkazy o tom, že endotelové progenitorové buňky z kostní dřeně podporují regeneraci endotelu a podílejí se na neovaskularizaci navozené ischemií.
34. Qian C, Schoemaker RG, van Gilst WH, Rols AJ. The role of the renin-angiotensin-aldosterone system in cardiovascular progenitor cell function. *Clin Sci (Lond)* 2009; 116:301–314.
 - Článek pojednává o současných poznatcích o úloze systému renin–angiotensin–aldosteron a o jeho vlivu na regulaci kardiovaskulárních progenitorových buněk.
35. Inaba S, Iwai M, Tomono Y, *et al.* Prevention of vascular injury by combination of an AT1 receptor blocker, olmesartan, with various calcium antagonists. *Am J Hypertens* 2009; 22:145–150.
 - Studie ukazuje, že kombinace ARB s blokátorem kalciových kanálů synergicky inhibuje remodelaci cévní stěny.
36. Zhou MS, Schulman IH, Jaimes EA, Raji L. Thiazide diuretics, endothelial function, and vascular oxidative stress. *J Hypertens* 2008; 26:494–500.
 - Tato studie prokazuje, že thiazidová diuretika nesnižují oxidační stres, nezlepšují funkci endotelu ani nebrání expresi proaterogenních molekul.
37. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2008; 336: 1121–1123.
 - Tato metaanalýza ukazuje, že snížení TK má podobný protektivní přínos u mladších i starších dospělých.
38. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, *et al.*, ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359:2417–2428.
 - Významná studie ukazuje, že kombinace benazeprilu a amlodipinu je účinnější než kombinace benazeprilu a hydrochlorothiazidu při snižování výskytu kardiovaskulárních příhod u pacientů s hypertenzí s vysokým rizikem.
39. Bakris GL, Hester A, Weber M, *et al.*, ACCOMPLISH Investigators. The diabetes subgroup baseline characteristics of the Avoiding Cardiovascular Events Through Combination Therapy in Patients Living With Systolic Hypertension (ACCOMPLISH) trial. *J Cardiometab Syndr* 2008; 3:229–233.
 - Studie prokazuje antihypertenzní účinnost kombinace benazeprilu a amlodipinu u populace pacientů s diabetem s vysokým rizikem.
40. Bakris GL, Kalagitidis R, Weber M, *et al.* Renal endpoints in the Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension (ACCOMPLISH) trial. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19 [abstract].
41. Minutolo R, De Nicola L, Zamboli P, *et al.* Management of hypertension in patients with CKD: differences between primary and tertiary care settings. *Am J Kidney Dis* 2005; 46:18–25.

Budoucnost léčby hypertenze u pacientů s rostoucím obvodem pasu

George L. Bakris

University of Chicago Medical Center, Hypertensive Disease Unit, Chicago, Illinois, USA

Adresa pro korespondenci: George Bakris, MD, University of Chicago Medical Center, 5841 S. Maryland Ave. MC 1027, Chicago, IL 60637, USA
E-mail: gbakris@medicine.bsd.uchicago.edu

The future of blood pressure control in a population with a growing girth
Curr Opin Nephrol Hypertens 2009; 18:379–380
© 2009 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

V současné době je pro léčbu hypertenze k dispozici více než 125 různých léčiv. Přesto se u pacientů s chronickým onemocněním ledvin (chronic kidney disease, CKD) dosáhne náležité úpravy výše krevního tlaku v mnohem menším procentu případů než u běžné populace. U méně než 30 % pacientů s CKD se daří léčbou udržet hodnoty krevního tlaku pod hodnotami 130/80 mm Hg, které představují cíl farmakoterapie podle současných doporučení [1–3]. Ačkoli je nabídka antihypertenziv velmi bohatá, byly objeveny nové látky patřící do již používaných skupin antihypertenziv nebo byly do praxe zavedeny zcela nové skupiny léčiv. Příkladem nové skupiny antihypertenziv jsou inhibitory reninu. Tato léčiva mají některé jedinečné farmakologické vlastnosti a jejich bezpečnostní profil je obdobný jako u blokátorů receptoru AT₁ pro angiotensin II (angiotensin receptor blocker, ARB). Jaké je jejich postavení mezi ostatními skupinami antihypertenziv, není zcela jasné a bude to ještě předmětem diskusí.

V současné době přibývá obézních pacientů a stejně tak roste i počet pacientů s hypertenzí rezistentní na léčbu. K léčbě hypertenze, kterou se nedaří adekvátně zvládat, se používá řada léčiv, avšak klíčovými léky pro dosažení optimálních hodnot krevního tlaku se v poslední době stávají selektivní antagonisté endotelinových receptorů. Díky podávání těchto léčiv v kombinaci s ostatními léky došlo k mírnému snížení prevalence výskytu hypertenze rezistentní na farmakoterapii.

V posledním desetiletí, a zvláště pak během posledních dvou let, se farmaceutické společnosti soustředily na vývoj fixních dávek jednotlivých léčiv v kombinovaných léčích určených pro léčbu hypertenze, v nichž se léčivé látky svým mechanismem účinku vzájemně doplňují. K těmto lékům patří kombinace léčiv, jako jsou ARB s antagonisty kalcia, selektivní antagonisté endotelinu A s ARB, novější ARB s chlorthalidonem (ve větší míře než v kombinaci s tradičně používaným hydrochlorothiazidem), inhibitory neutrální endopeptidázy s ARB a mnoho dalších.

Začátkem 90. let minulého století zaměřila odborná veřejnost svůj zájem na kombinované léky pro léčbu hypertenze, ale ve skutečnosti již od pozdních 60. let přitahoval zá-

jem lékařů i farmaceutů lék SerApAse, který obsahoval trojkombinaci reserpinu, hydralazinu a hydrochlorothiazidu [4]. Začátkem 70. let byly zavedeny do praxe různé kombinace kalium šetřících diuretik s běžnými thiazidovými diuretiky. Avšak až od poloviny 90. let začala být na trhu dostupná léčiva obsahující kombinace látek z různých skupin léčiv a ve vyšších dávkách.

Během posledních 15 let bylo pro odbornou veřejnost obtížné akceptovat kombinovanou antihypertenzní léčiva, především proto, že většina pojišťoven nechtěla hradit tyto léky, lékárníci přicházeli o tržby a nepodporovali prodej těchto přípravků a konečně lékaři měli obavy z možných nežádoucích účinků plynoucích z užívání kombinovaných léčivých přípravků. Až koncem 90. let došlo ke změně, kdy několik specialistů na klinické studie spojilo své síly a dohodlo se na provedení studie s konkrétními výslednými ukazateli; jednalo se o studii s názvem ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) [5]. Studie ACCOMPLISH je první klinická studie, v níž byli pacienti randomizováni k užívání dvou různých kombinací antihypertenziv s fixními dávkami jednotlivých léčivých látek a v níž byly sledovány primární kardiovaskulární hodnocené parametry. Při uspořádání této studie se vycházelo z výsledků experimentů provedených na zvířatech, ve kterých vedla kombinovaná léčba inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu (angiotensin-converting enzyme, ACE) a antagonisty kalcia ke zpomalení progresu aterosklerózy. Podávání těchto léčiv v kombinaci mělo synergické účinky, které nebylo možné vysvětlit jako důsledek snížení krevního tlaku [6,7]. Následně výsledky klinické studie ACCOMPLISH jasně prokázaly výhody podávání kombinace inhibitorů ACE a antagonistů kalcia, spočívající ve snížení kardiovaskulární mortality pacientů, a studie byla předčasně ukončena Komisí pro monitorování bezpečnosti podávání léčiv v průběhu klinických studií (Data Safety Monitoring Board) z důvodu vysoce příznivého přínosu léčby. Novější údaje získané analýzou studie podporují domněnku, že přínos léčby inhibitory ACE v kombinaci s antagonisty kalcia nebyl způsoben změnami v hodnotách krevního tlaku v průběhu dne. Navíc bezpečnostní profil léčiv byl ve všech větvích klinické studie srovnatelný.

Závěrem je ještě třeba uvést, že existují vědecké údaje podporující podávání léčiv blokujících systém renin-angiotensin u pacientů po transplantaci ledviny; byl pozorován příznivý účinek těchto léčiv na funkce transplantované ledviny. Přesto však mnoho lékařů nebude tyto léky používat,

neboť při jejich podávání dochází k mírnému vzestupu sérové koncentrace kreatininu, což je u pacientů po transplantaci ledviny považováno za nepříznivý účinek. Této problematice se věnují Manitpitskul a spol. [8], kteří rozebírají použití těchto i jiných léčiv u pacientů po transplantaci ledviny a také diskutují o možných lékových interakcích vyplývajících z podávání kombinace různých léčiv.

Odkazy

1. Plantinga LC, Boulware LE, Coresh J, *et al.* Patient awareness of chronic kidney disease: trends and predictors. *Arch Intern Med* 2008; 168:2268–2275.
2. Snyder JJ, Collins AJ. KDOQI hypertension, dyslipidemia, and diabetes care guidelines and current care patterns in the United States CKD population: National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2004. *Am J Nephrol* 2009; 30:44–54.
3. Sarafidis PA, Li S, Chen SC, *et al.* Hypertension awareness, treatment, and control in chronic kidney disease. *Am J Med* 2008; 121:332–340.
4. Epstein M, Bakris G. Newer approaches to antihypertensive therapy. Use of fixed-dose combination therapy. *Arch Intern Med* 1996; 156:1969–1978.
5. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, *et al.* Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359:2417–2428.
6. Luscher TF, Wenzel RR, Moreau P, Takase H. Vascular protective effects of ACE inhibitors and calcium antagonists: theoretical basis for a combination therapy in hypertension and other cardiovascular diseases. *Cardiovasc Drugs Ther* 1995; 9 (Suppl 3):509–523.
7. Zhang X, Hintze TH. Amlodipine releases nitric oxide from canine coronary microvessels: an unexpected mechanism of action of a calcium channel-blocking agent. *Circulation* 1998; 97:576–580.
8. Manitpitskul W, McCann E, Lee S, Weir MR. Drug interactions in transplant patients: what everyone should know. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009; 18:404–411.

3. strana obálky



WHO reklasifikace parikalcitolu



- Parikalcitol je inovativní molekula se specifickou indikací pro prevenci a léčbu sekundární hyperparatyreózy
- WHO schválila změnu klasifikace parikalcitolu do jiné ATC skupiny - od ledna 2010 je parikalcitol zařazen do skupiny antiparatyreoidních látek s označením

H05BX02

- Parikalcitol není vitamin D, ale je první selektivní aktivátor receptoru pro vitamin D

Zkrácená informace o přípravku: Zemplar 5 µg/ml

Složení: Parikalcitolum 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 příštítných tělísek, pruritus, pachtutě, hyperfosfatémie a hyperkalcémie.* Léčba hyperkalcémie zahrnuje redukci dávek nebo přerušeni 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

