

Current Opinion in **Nephrology and Hypertension**

ČESKÉ VYDÁNÍ

Vedoucí redaktori:

Doc. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN

Prof. MUDr. Jiří Widimský, jr., CSc.

 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** **Triumf a tragédie – léčba anémie u chronického onemocnění ledvin**
James E. Novak a Lynda A. Szczech
- 9** **Jak měřit proteinurii?**
Natasha J. McIntyre a Maarten W. Taal
- 13** **Zvýšení koncentrace sérového kreatininu při bloádě RAAS: proč není známkou poškození ledvin?**
Michael J. Ryan a Katherine R. Tuttle
- 19** **Hodnocení současných kombinací antihypertenziv s fixní dávkou při léčbě hypertenze**
Apurv Khanna, Lance Lefkowitz a William B. White

 **MEDICAL TRIBUNE CZ**

 **Abbott**
A Promise for Life

Current Opinion in Nephrology and Hypertension

© 2009 Lippincott Williams & Wilkins

www.co-nephrolhypertens.com

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, a prof. MUDr. Jiří Widimský, jr., CSc.

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

IČ: 26158299; tel.: 224 916 916; fax: 224 922 436; e-mail: mt@tribune.cz, www.tribune.cz

Datum vydání: únor 2009

Periodicita: třikrát ročně

Výkonný ředitel: Mgr. Jaroslav Hořejší

Redakce: Mgr. René Prahel a 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 části a jejich šíření v jakékoli formě

bez předchozího souhlasu nakladatelství Lippincott Williams & Wilkins a MEDICAL TRIBUNE CZ, s. r. o., je zakázáno.

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

© 2009 MEDICAL TRIBUNE CZ, s. r. o.

ISSN 1802-3827

Registrováno pod č. MK ČR E 17375

Triumf a tragédie – léčba anémie u chronického onemocnění ledvin

James E. Novak^a a Lynda A. Szczech^b

^aDivision of Nephrology and Hypertension, Department of Internal Medicine, Henry Ford Health System, Detroit, Michigan, USA,
^bDivision of Nephrology, Department of Medicine, Duke University Medical Center, Durham, Severní Karolína, USA

Adresa pro korespondenci: James E. Novak, Henry Ford Health System, Division of Nephrology and Hypertension, CFP-505, 2799 West Grand Boulevard, Detroit, MI 48202, USA
E-mail: jnovak2@hfhs.org

Triumph and tragedy: anemia management in chronic kidney disease
Curr Opin Nephrol Hypertens 2008;17:580–588
© 2008 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

Účel přehledu

Údaje z novějších studií vedly k přehodnocení léčby anémie u chronického onemocnění ledvin, včetně používání látek stimulujících erytropoezu, intravenózního železa a nových farmak. V tomto přehledu hodnotíme nejnovější výsledky výzkumu v oblasti léčby anémie u chronického onemocnění ledvin.

Nové poznatky

Výsledky klinických studií hodnotících používání látek stimulujících erytropoezu naznačují, že léčba anémie cílená na dosažení fyziologických hodnot hemoglobinu u pacientů s chronickým onemocněním ledvin vede k vyšší morbiditě a mortalitě navzdory zlepšení hodnot hemoglobinu i kvality života. Na druhé straně se ukázalo, že intravenózní podávání železa je v léčbě anémie u chronického onemocnění ledvin, dokonce i u pacientů s vyšší koncentrací feritinu, účinné a poměrně dobře snášené. Stále probíhá vývoj nových látek k léčbě anémie, zahrnujících dlouhodobě působící deriváty erythropoetinu.

Souhrn

Pacientům s chronickým onemocněním ledvin by se měly podávat látky stimulující erytropoezu k dosažení cílové hodnoty hemoglobinu 11–12 g/dl. Intravenózní podávání železa by mohlo být přínosné u pacientů s hodnotou hemoglobinu nižší než 11 g/dl a se saturací transferinu nižší než 25 % i přes zvýšené hodnoty feritinu (500–1 200 ng/ml). Výsledky právě probíhající placebem kontrolované studie s darbepoetinem by měly pomoci definovat úlohu látek stimulujících erytropoezu u chronického onemocnění ledvin.

Klíčová slova

darbepoetin, erythropoetin, chronické onemocnění ledvin, intravenózní železo, látky stimulující erytropoezu

Úvod

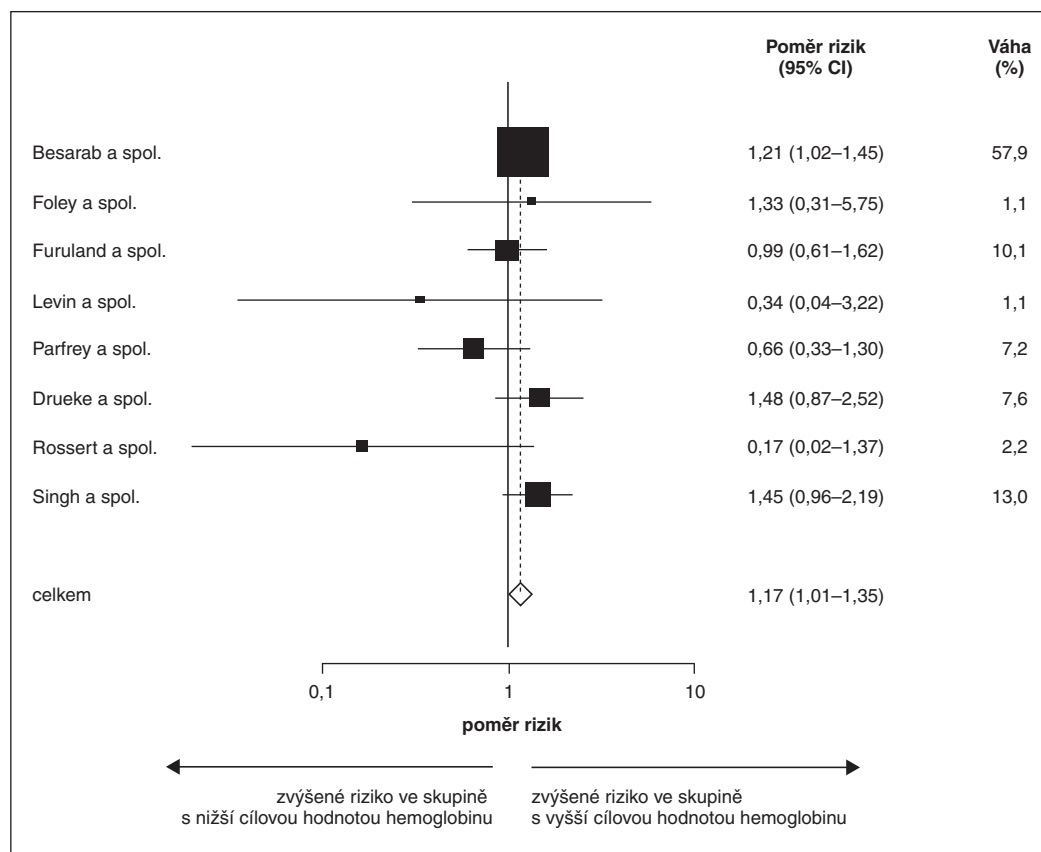
V posledních dvou letech byla zpochybněna běžná praxe léčby anémie u pacientů s chronickým onemocněním ledvin (chronic kidney disease, CKD). Dvě rozhodující klinické studie, publikované koncem roku 2006, prokázaly vyšší výskyt příhod u pacientů s CKD léčených látkami stimulujícími erytropoezu (erythropoiesis-stimulating agents, ESA), kteří byli randomizováni do skupin s vyššími cílovými hodnotami hemoglobinu (Hb) [1,2]. Metaanalýza studií provedených u pacientů s CKD a u onkologických pacientů tyto závěry dále podpořila [3^{••},4^{••}]. Ačkoli se ESA používají v klinické praxi od roku 1989 ke snížení počtu transfuzí a ke zlepšení kvality života u pacientů s CKD a s terminálním selháním ledvin (end stage renal disease, ESRD), teprve uvedené nové důkazy obrátily pozornost sdělovacích prostředků, Kongresu USA i příslušných úřadů na tuto problematiku, což vedlo až k rozhodnutí amerického Úřadu pro kontrolu potravin a léků (Food and Drug Administration, FDA) vydat speciální doporučení pro používání ESA [5]. Na rozdíl od výše uvedených nepříznivých výsledků léčby ESA bylo

používání intravenózní (i.v.) aplikace železa ve studii DRIVE (Dialysis Patients' Response to IV Iron with Elevated Ferritin) u pacientů s anémií, s pokročilou CKD a s vyšší hodnotou feritinu hodnoceno jako prospěšné [6^{••}]. Navíc stále probíhá vývoj nových látek k léčbě anémie, jako jsou například kontinuální aktivátory receptoru pro erytropoezu (continuous erythropoietin receptor activator, CERA).

V tomto přehledovém článku shrnujeme výsledky studií z posledního roku, které přinesly nové poznatky ohledně anémie a její léčby a které zahrnovaly jak léčbu pomocí ESA, tak i.v. podávání železa, a zabýváme se jejich důsledky pro péči o pacienty s CKD.

Obavy z používání látek stimulujících erytropoezu – morbidita a mortalita

Výzkum z poslední doby prokázal, že snaha o dosažení úplné normalizace hodnot Hb pomocí ESA je spojena s vyšší morbiditou a mortalitou populace pacientů s CKD. Výsledky studií CHOIR (Correction of Hemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency) a CREATE (Cardiovascular

Obrázek 1 Riziko úmrtí ze všech příčin u anemických pacientů s chronickým onemocněním ledvin randomizovaných do skupin pro dosažení vyšší nebo nižší cílové hodnoty hemoglobinu (analýza účinku)

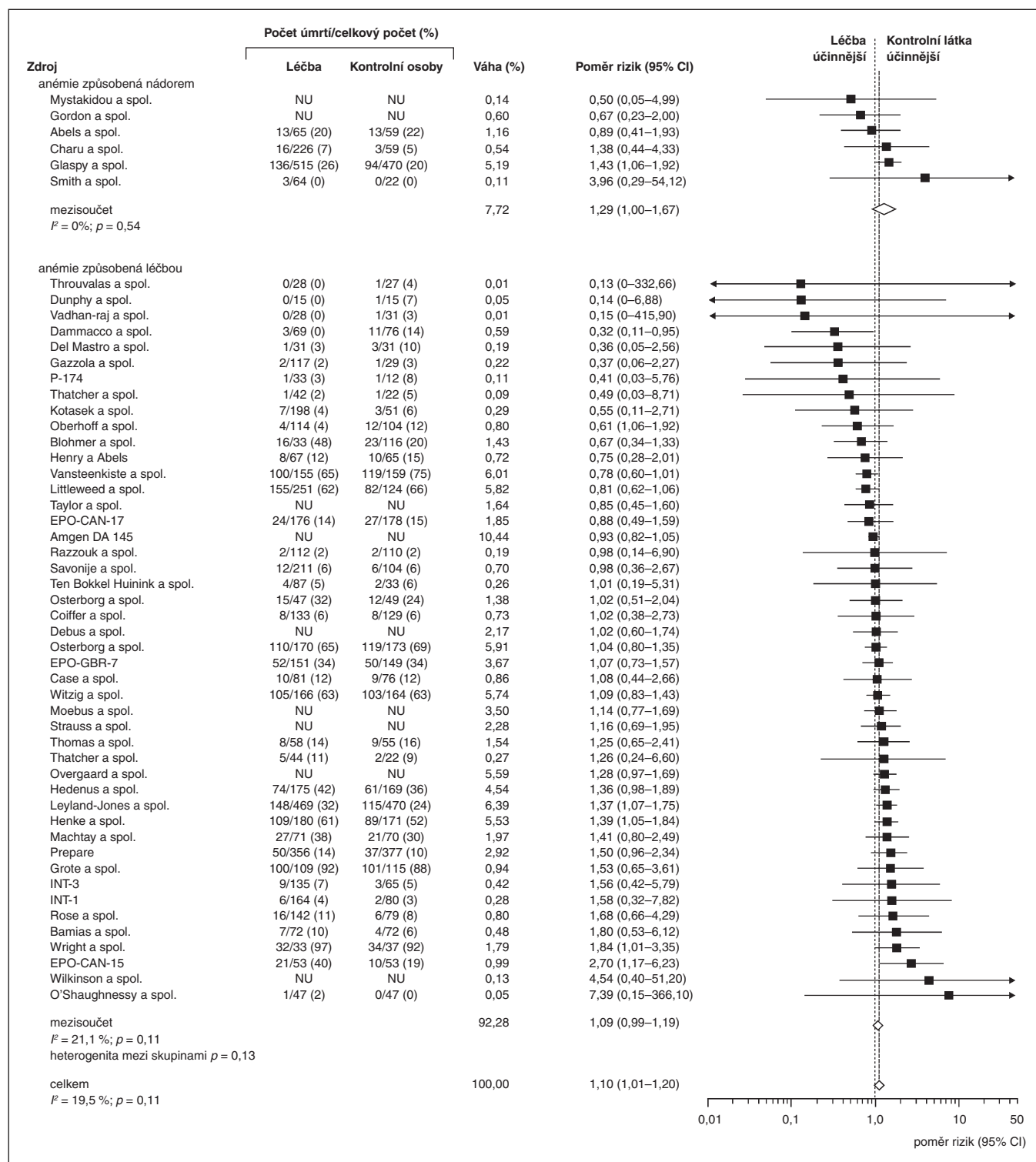
Risk Reduction by Early Anemia Treatment with Epoetin Beta) se zabýval již poslední přehledový článek [7], a proto je nyní jen krátce shrneme. Ve studii CHOIR bylo randomizováno 1 432 pacientů s CKD 3.–4. stadia k podávání epoetinu alfa (EPO- α) v dávkách k dosažení cílových hodnot Hb buď 11,3 g/dl, nebo 13,5 g/dl. Studie byla předčasně ukončena pro vyšší riziko kombinovaně hodnoceného parametru úmrtí, cévní mozkové příhody, infarktu myokardu (IM) a hospitalizace pro městnavé srdeční selhání (MSS) ve skupině randomizované k léčbě pro dosažení vyšší cílové hodnoty Hb [poměr rizik (hazard ratio, HR): 1,34; 95% interval spolehlivosti (confidence interval, CI): 1,03–1,74] [2,8]. Ve studii CREATE bylo randomizováno 603 pacientů převážně s CKD ve 4. stadiu k léčbě epoetinem beta (EPO- β) v dávkách k dosažení cílových hodnot Hb buď 10,5–11,5 g/dl, nebo 13–15 g/dl [1]. Tato studie byla dokončena bez zjištění významného rozdílu ve výskytu kardiovaskulárních příhod mezi oběma skupinami (HR: 0,78; 95% CI: 0,53–1,14), ale ve skupině s vyšší cílovou hodnotou Hb byla častěji zahájena dialýza (42 % oproti 37 %; $p = 0,03$) a častěji došlo k rozvoji hypertenze (30 % oproti 20 %; $p = 0,005$).

Studie Normal Hematocrit, jejíž výsledky byly publikovány o 10 let dříve než výsledky studií CHOIR a CREATE, dospěla u skupiny dialyzovaných pacientů k podobným závěrům [9]. Tyto závěry byly po doplnění dalších údajů nedávno aktualizovány [10*]. V závěrečné analýze bylo 1 265 hemodialyzovaných pacientů s MSS nebo ischemickou cho-

robou srdeční randomizováno do skupin, v nichž jim byl podáván EPO- α v dávkách k dosažení cílové hodnoty hematokritu (Hct) 30 % nebo 42 %. Stejně jako studie CHOIR byla i tato studie předčasně ukončena, když byl ve skupině randomizované k dosažení vyšší hodnoty Hct zjištěn trend k vyšší mortalitě a k vyššímu riziku nefatálního IM [relativní riziko (RR): 1,28; 95% CI: 0,92–1,78].

Metaanalýza devíti randomizovaných kontrolovaných studií (RKS), zahrnujících více než 5 000 pacientů s CKD, dále zjistila vyšší riziko úmrtí ze všech příčin (RR: 1,17; 95% CI: 1,01–1,35) ve skupině léčené EPO s cílovou hodnotou Hb 12–16 g/dl, bez ohledu na stadium CKD (obr. 1) [4**]. Ve skupině pacientů s vyšším Hb bylo popsáno i vyšší riziko trombózy dialyzačního cévního přístupu a horší kontrola krevního tlaku. Přestože metaanalýza neprokázala zvýšení rizika IM (RR: 0,98; 95% CI: 0,73–1,31), povšiml si autor komentáře k tomuto článku vyššího rizika závažných kardiovaskulárních příhod ve skupině s razantnější korekcí anémie (RR: 1,25; 95% CI: 1,09–1,42) [11]. Mechanismus odpovědný za uvedená zjištění není znám, ale u hemodialyzovaných pacientů, kteří dostávali EPO, byla v porovnání s jedinci neléčenými EPO nalezena vyšší plazmatická koncentrace solubilního P-selektinu, která naznačuje zvýšenou aktivaci krevních destiček [12].

Obavy z horších výsledků léčby pomocí ESA vyjádřili i odborníci v oblasti onkologie. Aktualizovaná doporučení společnosti American Society of Clinical Oncology/Ameri-

Obrázek 2 Celková mortalita v onkologických studiích III. fáze s látkou stimulující erytropoezu (ESA) oproti placebu nebo oproti kontrolním osobám v porovnání se studiemi anémie vyvolané nádorem nebo léčbou

CI (confidence interval) – interval spolehlivosti; NU – neuvedeno

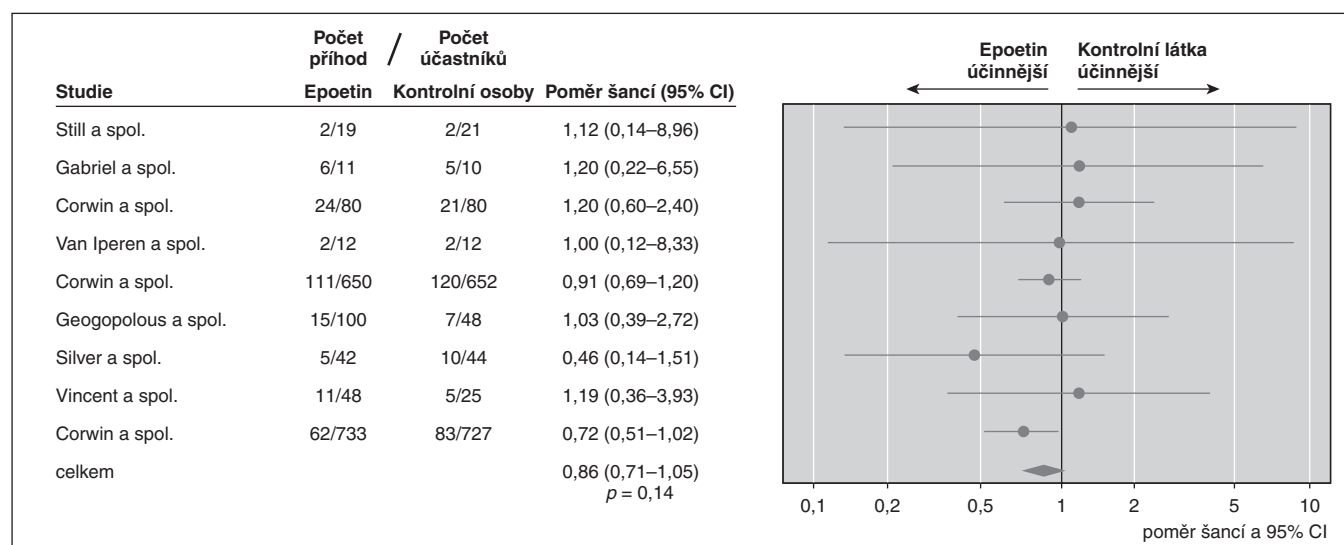
Upraveno z [3**].

can Society of Hematology z roku 2007 uvádějí u pacientů léčených chemoterapií velmi „konzervativní“ prahovou hodnotu (Hb 10 g/dl), při které by se měla zahájit léčba pomocí ESA [13]. Následná metaanalýza 51 onkologických studií prokázala u pacientů léčených pomocí ESA vyšší riziko úmrtí (HR: 1,1; 95% CI: 1,01–1,2) a žilní tromboem-

bolie (RR: 1,57; 95% CI: 1,31–1,87) oproti placebové skupině (obr. 2) [3**].

Léčba pomocí ESA u kriticky nemocných byla v nedávné době hodnocena u 1 460 pacientů randomizovaných k třítydenní léčbě pomocí EPO- α (s ukončením léčby při dosažení hodnoty Hb ≥ 12 g/dl) oproti placebu [14*]. Ačkoli léčba

Obrázek 3 Analýza mortality ve vybraných studiích s podáváním erythropoetinu kriticky nemocným pacientům



CI (confidence interval) – interval spolehlivosti

Upraveno z [15**].

pomocí EPO- α nesnížila potřebu transfuzí (RR: 0,95; 95% CI: 0,85–1,06) a zvýšila riziko tromboembolických příhod (HR: 1,41; 95% CI: 1,06–1,86), byla v předem definované podskupině pacientů s poraněním spojena s nižší mortalitou hodnocenou po 29 dnech (korigovaný HR: 0,37; 95% CI: 0,19–0,72) a po 140 dnech (korigovaný HR: 0,40; 95% CI: 0,23–0,69). Nicméně metaanalýza devíti studií u kriticky nemocných neprokázala žádný přínos ve smyslu snížení mortality ve skupině léčené EPO (poměr šancí: 0,86; 95% CI: 0,71–1,05), zjistila však statisticky, ovšem nikoli z klinického hlediska, významný pokles pravděpodobnosti dostat jednu transfuzi (obr. 3) [15**].

Látky stimulující erythropoezu neovlivnily pozitivně ani výsledky nedávno provedených studií u pacientů po transplantaci u pacientů s hepatitidou. U 100 dětských příjemců ledvinového štěpu bylo podávání EPO po dobu jednoho týdnu po transplantaci spojeno s novým rozvojem hypertenze a se vznikem cévních změn aloštěpu [16]. U pacienta s hepatitidou typu C po transplantaci jater, který dostával EPO- α , došlo kromě toho následně k rozvoji čisté aplazie červených krvinek vyvolané vytvořenými protilátkami proti EPO [17]. Autoři jedné randomizované klinické studie se 150 pacienty s hepatitidou typu C léčenými pegylovaným interferonem a ribavirinem dospěli k závěru, že léčba pomocí EPO- α nezvyšuje setrvalou virologickou odpověď [18].

Byly vypracovány různé hypotézy o potenciálních stinných stránkách vysokodávkované léčby ESA u pacientů se sníženou odpovědí [19,20]. Zásadní dodatečné (*post hoc*) analýzy studie CHOIR prokázaly, že podávání vysokodávkovaného EPO- α ($\geq 20\,000$ jednotek) bylo spojeno s 57% zvýšením rizika primárního hodnoceného parametru (HR: 1,57; $p = 0,03$), zatímco randomizace do skupiny s vysokou cílovou hodnotou Hb nebyla spojena s žádným rizikem [21]. Z toho lze předběžně usuzovat, že vysoká dávka EPO ne-

musí být pouhým ukazatelem zánětu a že může částečně vysvětlovat zvýšený výskyt příhod u pacientů randomizovaných k dosažení vysoké hodnoty Hb. Navíc pacienti schopní dosáhnout vysoké cílové hodnoty Hb nevykazovali horší výsledný stav než jedinci randomizovaní do skupiny s nízkou cílovou hodnotou Hb. Proto by se možná při hodnocení bezpečnosti ve studiích léčby anémie měla pozornost soustředit na pacienty s menší odpovědí na léčbu, kteří následně potřebují vysoké dávky ESA. K potvrzení těchto souvislostí a k určení bezpečných algoritmů dávkování pro pacienty neschopné dosáhnout cílových hodnot Hb je nutno provést prospektivní studie.

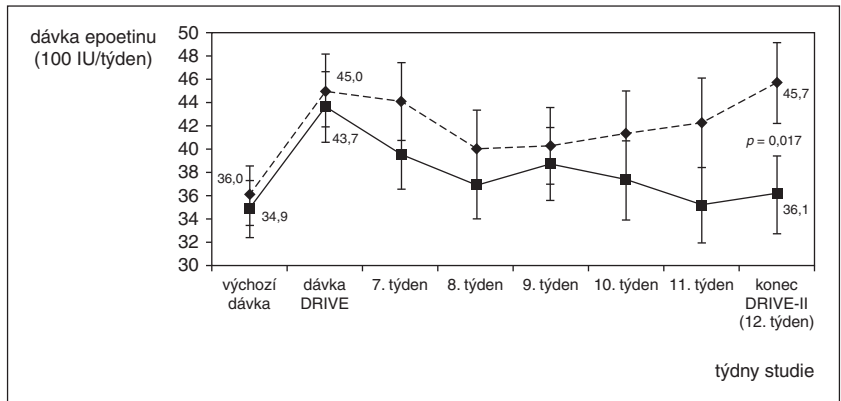
Přínos látek stimulujících erythropoezu – hemoglobin a kvalita života

Naproti tomu je působení ESA na zvýšení hodnot Hb a zlepšení kvality života prokazováno u stále rozmanitějších skupin anemických pacientů. Zvýšení hodnoty Hb bylo spojeno se statisticky a klinicky významným zlepšením kvality života související se zdravotním stavem u 62 pacientů v predialyzační přípravě, kterým byl předepsán darbepoetin alfa 22]. Podobně bylo zvýšení hodnoty Hb spojeno s nižším výskytem příznaků a s menší nutností transfuzí u více než 4 000 onkologických pacientů s anémií indukovanou chemoterapií, kteří dostávali buď EPO- α , nebo darbepoetin [23–27]. Podávání EPO a i.v. železa anemickým pacientům s MSS vedlo ke zlepšení hodnot Hb a ke snížení výskytu poruch dýchání ve spánku [28]. U pacientů podstupujících celkovou náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu bylo podávání EPO při úpravě anémie účinnější než autotransfuze, snižovalo potřebu následných transfuzí a zvyšovalo pooperační vitalitu [29]. Studie u starších žen afroamerického původu s chronickou anémií prokázala, že EPO- α zlepšuje hodnoty Hb a kvalitu

Obrázek 4 Dávka epoetinu ve studii DRIVE-II

Týdenní dávky epoetinu byly při zahájení a v průběhu studie DRIVE (Dialysis Patients' Response to IV Iron with Elevated Ferritin) v obou skupinách stejné. Ve 12. týdnu se významně snížila dávka epoetinu u pacientů původně randomizovaných k i.v. podávání železa (plná čára) oproti kontrolním osobám (přerušovaná čára). Konečná dávka epoetinu se významně nelišila od výchozí hodnoty ve skupině s i.v. podáváním železa (p statisticky nevýznamné), ale byla významně vyšší v kontrolní skupině ($p < 0,05$).

Upraveno z [33**].



života a zmírňuje únavu [30]. Tyto výsledky sice nepřekvapují, ale potvrzují závěry předchozích studií, které použily rigorózní metodologii vypracovanou americkým FDA.

Účinnost intravenózně podávaného železa

Železo se podává většině pacientů s CKD k léčbě anémie a k zajištění dostatečné erytropoezy v reakci na léčbu pomocí ESA. V doporučeních KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) pro klinickou praxi z roku 2006 se i.v. podávání železa doporučuje k udržení saturace transferinu nad 20 % a koncentrace feritinu ve výši 200–500 ng/ml u pacientů v pravidelném hemodialyzačním programu [31]. Horní hranice rozmezí doporučených hodnot feritinu (500 ng/ml) se však zpochybňuje, zvláště u pacientů se současně nízkou saturací transferinu, a to vzhledem k dvojí úloze feritinu jako ukazatele zásob železa a reaktantu akutní fáze.

Studie DRIVE [6**] zkoumala užitečnost i.v. podávání železa u 134 pacientů v pravidelném hemodialyzačním programu s hodnotou Hb nižší než 11 g/dl, se saturací transferinu pod 25 % a s koncentrací feritinu 500–1 200 ng/ml. Pacienti byli randomizováni do skupiny s i.v. podáváním glukonátu železitého v dávce 125 mg během osmi po sobě jdoucích hemodialýz (celková dávka 1,0 g) a do skupiny bez podávání železa. Vstupním kritériem byla podávaná dávka EPO minimálně 225 IU/kg/týden nebo alespoň 22 500 IU/týden; tato dávka byla při randomizaci zvýšena o 25 %. Po šesti týdnech došlo ve skupině léčené i.v. železem oproti skupině bez podávání železa k výraznějšímu zvýšení hodnot Hb ($1,6 \pm 1,3$ g/dl oproti $1,1 \pm 1,4$ g/dl; $p = 0,028$). Při i.v. podávání železa se více zvýšila i saturace transferinu a koncentrace feritinu bez zvýšení výskytu nežádoucích účinků. V následné analýze různých parametrů odpovědi na podávání železa se nepodařilo zjistit ani jeden spolehlivý prediktor odpovědi na léčbu, což naznačuje, že pozitivní účinek byl pozorován shodně v celé kohortě [32].

Studie DRIVE-II, která byla následnou šestitýdenní studií původní, hodnotila vliv i.v. podávání železa na dávku EPO [33**]. Během této observační fáze dostávali pacienti železo a EPO podle úvahy ošetřujících lékařů. Je zajímavé, že i.v. podávání železa bylo u pacientů, kteří v minulosti železo nedostávali, častější než u pacientů užívajících glukonát železitý

(59 % oproti 39 %; střední celková dávka 200 mg oproti 0 mg). Nicméně průměrná dávka EPO se ve skupině pacientů původně randomizovaných k i.v. podávání železa významně snížila ($\Delta = -7\,527 \pm 18\,021$ IU/týden oproti $649 \pm 19\,987$ IU/týden; $p = 0,0017$) (obr. 4), přičemž zvýšení hodnot Hb, saturace transferinu a koncentrace feritinu dosažené na konci studie DRIVE (po 6 týdnech) zůstalo na konci studie DRIVE-II (po 12 týdnech) v této skupině zachováno. U pacientů randomizovaných do skupiny s i.v. podáváním železa se v průběhu 12 týdnů sledování vyskytlo méně závažných nežádoucích účinků (poměr incidence nežádoucích účinků: 0,58; $p = 0,041$). Tyto výsledky byly potvrzeny retrospektivní analýzou různých kohort pacientů s ESRD. U 39 hemodialyzovaných pacientů s hodnotou Hb nižší než 11 g/dl, se saturací transferinu nižší než 25 % a s koncentrací feritinu vyšší než 800 ng/ml, kteří dostávali i.v. glukonát železitý v dávce minimálně 250 mg po dobu tří měsíců, došlo ke zvýšení hodnot Hb bez zvýšení rizika rozvoje infekce nebo počtu hospitalizací v porovnání s jedinci, kteří tuto látku nedostávali [34].

V poslední době bylo prokázáno, že i.v. podávané železo působí příznivě u široké škály různých skupin pacientů. Podávání komplexu sacharózy a železa u dětí s CKD a u dospělých s lymfoproliferativní nebo cervikální neoplazií zvýšilo hodnoty Hb, oddálilo zahájení léčby EPO a umožnilo snížit dávku EPO [35–37]. Randomizované kontrolované studie s i.v. podáváním železa pacientům s MSS a se sideropenickou anémií doložily snížené hodnoty markerů zánětu, zvýšení ejekční frakce a zlepšení třídy klasifikace podle NYHA (New York Heart Association) [38,39]. Na i.v. podávání železa dobře odpovídali i pacienti se samotnou sideropenickou anémií [40–42].

Za normálních okolností se pacientům s CKD podává železo intravenózně, ale nedávno provedená průřezová kohortová studie se 151 pacienty v pravidelném hemodialyzačním programu, kteří dostávali železo perorálně nebo intravenózně, neprokázala v hodnotách Hb a v dávce ESA žádný rozdíl [43]. Systematický přehled a metaanalýza 13 RKS, která porovnávala dvouměsíční léčbu perorálně či intravenózně podávaným železem, prokázala významný rozdíl v hodnotách Hb pouze ve skupině, v níž se podávaly nedextranové formuly (standardizovaný průměrný rozdíl: 0,27 g/dl; 95% CI: 0,04–0,51) [44*].

Bezpečnost intravenózní podávaného železa

Obavy ohledně bezpečnosti i.v. podávání železa se týkají systémové přecitlivělosti a teoretické predispozice k bakteriemi. Nedávno provedená studie [45*] přidala na seznam potenciálních nežádoucích účinků proteinurii. Dvanácti pacientům s CKD ve 3.–4. stadiu a se sideropenickou anémií byla podána jedna 100mg dávka komplexu železa se sacharózou nebo glukonátu železitého intravenózně a po jednom týdnu byly látky vyměněny. Po podání komplexu železa se sacharózou došlo v porovnání s glukonátem železitém ke zvýšení poměru protein/kreatinin v moči (výchozí hodnoty a hodnoty za 3 hodiny po infuzi: $1,23 \pm 2,53$ g/g a $2,28 \pm 3,53$ g/g oproti $1,32 \pm 2,71$ g/g a $1,69 \pm 3,2$ g/g; $p = 0,002$). Komplex železa se sacharózou rovněž podminil vyšší proteinurii po následné i.v. infuzi železa a vedl k relativnímu nárůstu vylučování albuminu v moči, ne však *N*-acetyl- β -D-glukosaminidázy. Nicméně u pacientů užívajících inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu nebo blokátory receptorů pro angiotensin nebyl v ovlivňování proteinurie nebo mikroalbuminurie zjištěn žádný rozdíl mezi různými i.v. formami železa.

Nejnoveji publikovaný přehledový článek naznačil, že komplexy železa s nízkomolekulárním (low molecular weight, LMW) dextranem jsou snášeny stejně dobře jako komplexy železa se sacharózou, zatímco komplexy železa s vysokomolekulárním (high molecular weight, HMW) dextranem vyvolávají anafylaxi a nežádoucí účinky v souvislosti s infuzí [46*]. Navíc komplex LMW dextranu a železa lze infuzně aplikovat v jedné celkové dávce až 3 g i.v. s podstatnou finanční úsporou, zatímco komplexy železa se sacharózou nebo glukonát železité je nutno vzhledem k nepříjemným vazoaktivním nežádoucím účinkům podávat ve více dávkách po 200–300 mg i.v. Samostatná studie u 60 pacientů s ESRD, v níž byli pacienti randomizováni do skupiny se stejnými dávkami komplexu LMW dextranu a železa nebo do skupiny s komplexem železa se sacharózou, potvrdila shodnou incidenci nežádoucích účinků v obou sledovaných skupinách [47].

Byly získány další údaje o potenciálních patologických účincích i.v. podávání železa. Jeden pacient s CKD ve 4. stadiu, který dostával komplex železa se sacharózou v dávce 400 mg i.v., prodělal koronární spasmus [48]. Naopak pacientovi s přecitlivělostí na glukonát železité byl bez problémů podáván komplex železa se sacharózou po premedikaci kortikosteroidy [49]. Účinky i.v. podávání železa na oxidační stres u pacientů s CKD jsou podle různých studií rozporuplné: i.v. podávání železa je spojeno s poškozením DNA, s uvolňováním interleukinu (IL) 2 a se zvýšením cirkulujících přirozených zabíječských (natural killer, NK) buněk [50,51], neovlivňuje však hodnoty IL-6, C-reaktivního proteinu, tumor-nekrotizujícího faktoru α ani reaktivních forem kyslíku [52,53].

Nové látky

Probíhá vývoj nových ESA pro léčbu anémie u pacientů s CKD. Methoxypolyetylen glykol EPO- β (aktivátor recep-

toru pro kontinuální erytropoezu – CERA) se vyznačuje prodlouženým farmakologickým a biologickým poločasem, který umožňuje méně časté podávání než formy EPO, které jsou nyní dostupné [54]. Léčba pomocí CERA v dávkovacím intervalu jednou až dvakrát měsíčně pomohla udržet hodnoty Hb téměř 800 hemodialyzovaných či peritoneálně dialyzovaných pacientů stejně účinně a bezpečně jako léčba EPO podávaná jednou až třikrát týdně [55,56]. Trvalý vzestup hodnot Hb byl pozorován i u pacientů v predialyzační přípravě, jimž byl předepsán CERA [57]. Tato látka může být podávána subkutánně i intravenózně na různá místa a její aplikace je méně bolestivá než aplikace darbe-poetinu [58,59].

Mezi další ESA, které by mohly být v dohledné době k dispozici, patří biogenerický EPO, který má stejnou terapeutickou účinnost jako Eprex® (EPO- α ; Janssen-Cilag, Saunderton, Velká Británie) [60]. Jedna šestiměsíční RKS s EPO- δ , který se vyrábí jedinečnou technologií pomocí linie lidských buněk, rovněž prokázala u hemodialyzovaných pacientů stejnou účinnost a bezpečnost jako EPO- α [61]. Dalším přípravkem, o němž je třeba se zmínit, je Hematide® (Afymax, Palo Alto, Kalifornie, USA), což je pegylovaný syntetický dimerický peptid, který aktivuje receptor pro EPO, ale se samotným EPO nesdílí žádnou homologní sekvenci [62]. Ve skutečnosti podávání Hematidu® v modelu u hlodavců zvrátilo průběh čisté aplazie červených krvinek vyvolané protilátkami proti EPO [63]. Studie II. fáze [64] s touto látkou u pacientů s CKD prokázala po podání počáteční dávky minimálně 28denní trvalé zvýšení hodnot Hb. V současnosti probíhá studie III. fáze.

V poslední době se provádělo hodnocení nových přípravků obsahujících železo. Intravenózní podávání ferumoxytolu, což je nanočástice oxidu železa vytvořená k maximálnímu snížení imunoreaktivity a koncentrace volného železa v oběhu, zvýšilo u pacientů s CKD hodnotu Hb více než perorálně podávané železo [65]. Pokusy *in vitro* prokázaly srovnatelné vychytávání a ukládání hydroxyetylškrobu železa a komplexu dextranu a železa v makrofázích a v hepatocytech [66]. U těhotných žen s anémií vykazoval feredetát sodný účinnost srovnatelnou s fumarátem železitém, zatímco komplex karboxymaltózy a železa v i.v. podání byl účinnější než sulfát železnatý [67,68]. Naopak ve studii u pacientů se sideropenickou (iron-deficiency) anémií nebyl komplex hydroxidů polymaltózy a železa účinný [69].

Probíhá i vývoj dalších různých látek, například FG-2216 (FibroGen, San Francisco, Kalifornie, USA), což je stabilizátor faktoru 1 α indukovatelného hypoxií (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α), který aktivuje transkripci genu pro EPO při nízké tenzi kyslíku [70]. Klinická studie I. fáze s látkou FG-2216 u 12 chronicky dialyzovaných pacientů prokázala statisticky významný vzestup tvorby endogenního EPO s pouhým 2% odstraňováním preparátu během hemodialýzy [71]. V otevřené studii s osmi anemickými pacienty s CKD [72] navíc podávání L-argininu v dávce 1,3 g/den zlepšilo u šesti z nich hodnotu Hb i funkci ledvin bez výskytu nežá-

doucích účinků. Pokud bude tento závěr podložen výsledky dalších velkých studií, mohlo by se potenciálně jednat o nové přístupy k léčbě anémie u pacientů s CKD.

Závěr

Převažují důkazy o tom, že ačkoli ESA zvyšují hodnoty Hb a zlepšují kvalitu života u mnoha populací pacientů včetně nemocných s CKD, nelze korekci anémie k fyziologickým hodnotám pomocí ESA doporučit. V současnosti je tedy nejrozsudnějším postupem respektování doporučení pro léčbu anémie podle KDOQI, která stanovují cílovou hodnotu Hb 11–12 g/dl [31]. Proto netrpělivě očekáváme výsledky studie TREAT (Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy), v níž bylo 4 000 diabetiků s CKD a s anémií randomizováno do skupin s podáváním darbepoetinu alfa nebo placebo k dosažení cílových hodnot Hb 13 g/dl, přičemž hodnocenými parametry byly mezi jinými mortalita a výskyt kardiovaskulárních příhod [73]. Přestože současné standardy péče nejsou jedním z cílů studie, prokáže tato studie užitečnost léčby anémie u diabetiků s CKD.

Studie DRIVE a další studie naopak prokázaly, že i.v. podávání železa může být v korekci anémie u různých skupin pacientů i přes zvýšenou koncentraci feritinu univerzálnější, než se dříve předpokládalo. Vzhledem k účinnosti a relativní bezpečnosti může být v budoucnu i.v. podávání železa předepisováno velkoryseji ve snaze oddálit zahájení léčby pomocí ESA. Budoucí studie by se měly zaměřit na definování klinického přínosu – pokud je nějaký – podávání těchto látek pacientům s CKD. Mezi plánované výzkumné projekty, které by mohly přispět k vypracování nějaké hypotézy, patří projekt QUEST (Quality European Studies), v jehož rámci bude sledováno 3 500 dialyzovaných pacientů a 3 500 pacientů po transplantaci ledvin s cílem identifikovat problémy při korekci anémie, mezi něž patří snížená odpověď na ESA a funkční deficit železa [74,75]. Vroucně doufáme, že tyto budoucí studie, observační i intervenční, pomohou nefrologům vyřešit složité dilema, jak léčit či neléčit anémii u pacientů s CKD.

Poděkování

L. A. Szczech obdržela finanční podporu za konzultace od společností Ortho Biotech Clinical Affairs, Nabi Pharmaceuticals, Gilead, Fresenius Medical Care, Kuraha, Affymax a Acologix, honoráře za přednášky od společností Nabi Biopharmaceuticals, Fresenius Medical Care, GlaxoSmithKline, Gilead, Genzyme, Abbott, Agmen a Ortho Biotech a finanční podporu z grantů od společností Ortho Biotech Clinical Affairs, GlaxoSmithKline, Pfizer a Genzyme.

Odkazy a doporučená literatura

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

- = významné,
- = mimořádně významné.

1. Drueke TB, Locatelli F, Clyne N, *et al.* Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006;355:2071–2084.

2. Singh AK, Szczech L, Tang KL, *et al.* Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006;355:2085–2098.
3. Bennett CL, Silver SM, Djulbegovic B, *et al.* Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. *JAMA* 2008;299:914–924.
- Tato metaanalýza zahrnovala 51 studií s ESA oproti placebu u více než 13 000 onkologických pacientů a zjistila vyšší mortalitu a výskyt tromboembolických příhod.
4. Phrommintikul A, Haas SJ, Elisik M, Krum H. Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis. *Lancet* 2007;369:381–388.
- Tato metaanalýza devíti studií u pacientů s CKD prokázala vyšší riziko mortality ze všech příčin a trombózy u dialyzačního přístupu ve skupině pacientů léčených pomocí ESA v dávkách k dosažení vysokých cílových hodnot Hb.
5. Blaser RE, Klinger AS. Congressional oversight of Medicare program intensifies: a look at the factors surrounding the scrutiny and nephrology's response. *Adv Chronic Kidney Dis* 2008;15:10–14.
6. Coyne DW, Kapoian T, Suki W, *et al.* Ferric gluconate is highly efficacious in anemic hemodialysis patients with high serum ferritin and low transferrin saturation: results of the Dialysis Patients' Response to IV Iron with Elevated Ferritin (DRIVE) Study. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:975–984.
- Do této studie bylo zařazeno 134 anemických dialyzovaných pacientů s koncentrací feritinu 500–1 200 ng/ml a se saturací transferinu nižší než 25 %. Podání glukonátu železitého vedlo v této studii k významnému zvýšení hodnot Hb oproti placebové skupině.
7. Levin A. The treatment of anemia in chronic kidney disease: understanding in 2006. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2007;16:267–271.
8. Singh AK, Szczech L, Tang KL, *et al.* Anaemia of CKD – the CHOIR study revisited. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:1806–1810.
9. Besarab A, Bolton WK, Browne JK, *et al.* The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med* 1998;339:584–590.
10. Besarab A, Goodkin DA, Nissenson AR. The normal hematocrit study – follow-up. *N Engl J Med* 2008;358:433–434.
- Tento článek s aktualizovanými údaji potvrdil (statisticky nevýznamný) trend ke zhoršení zdraví u 1 265 dialyzovaných pacientů se srdečním onemocněním, kteří byli náhodně zařazeni do skupiny pro dosažení vysokých cílových hodnot Hb.
11. Strippoli GF, Tognoni G, Navaneethan SD, *et al.* Haemoglobin targets: we were wrong, time to move on. *Lancet* 2007;369:346–350.
12. Stasko J, Galajda P, Ivankova J, *et al.* Soluble P-selectin during a single hemodialysis session in patients with chronic renal failure and erythropoietin treatment. *Clin Appl Thromb Hemost* 2007;13:410–415.
13. Rizzo JD, Somerfield MR, Hagerty KL, *et al.* Use of epoetin and darbepoetin in patients with cancer: 2007 American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2008;26:132–149.
14. Corwin HL, Gettinger A, Fabian TC, *et al.* Efficacy and safety of epoetin alfa in critically ill patients. *N Engl J Med* 2007;357:965–976.
- Tato studie, ve které bylo 1 460 pacientů z jednotek intenzivní péče randomizováno k léčbě EPO nebo k podávání placeba po dobu tří týdnů, neprokázala pokles potřeby transfuzí, ale zjistila sníženou mortalitu u pacientů hospitalizovaných pro poranění.
15. Zarychanski R, Turgeon AF, McIntyre L, Fergusson DA. Erythropoietin-receptor agonists in critically ill patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ* 2007;177:725–734.
- Tato metaanalýza výsledků devíti studií s EPO u kriticky nemocných pacientů prokázala statisticky nevýznamný trend k snížení mortality a klinicky nevýznamný pokles potřeby transfuzí.
16. Nagarajan S, Mansfield E, Hsieh S, *et al.* Transplant reno-vascular stenoses associated with early erythropoietin use. *Clin Transplant* 2007;21:597–608.
17. Schecter JM, Mears JG, Alobeid B, Gaglio PJ. Antierythropoietin antibody-mediated pure red cell aplasia in a living donor liver transplant recipient treated for hepatitis C virus. *Liver Transpl* 2007;13:1589–1592.
18. Shiffman ML, Salvatore J, Hubbard S, *et al.* Treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 with peginterferon, ribavirin, and epoetin alfa. *Hepatology* 2007;46:371–379.
19. Fishbane S, Besarab A. Mechanism of increased mortality risk with erythropoietin treatment to higher hemoglobin targets. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:1274–1282.
20. Zhang Y, Thamer M, Stefanik K, *et al.* Epoetin requirements predict mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2004;44:866–876.
21. Szczech LA, Barnhart HX, Inrig JK, *et al.* Secondary analysis of the CHOIR trial epoetin-alpha dose and achieved hemoglobin outcomes. *Kidney Int* 2008;74:791–798; advance online publication, July 2, 2008; 10.1038/ki.2008.295.
22. Alexander M, Kewalramani R, Agodoa I, Globe D. Association of anemia correction with health related quality of life in patients not on dialysis. *Curr Med Res Opin* 2007;23:2997–3008.
23. Boccia R, Lillie T, Tomita D, Balducci L. The effectiveness of darbepoetin alfa administered every 3 weeks on hematologic outcomes and quality of life in older patients with chemotherapy-induced anemia. *Oncologist* 2007;12:584–593.
24. Carteni G, Giannetta L, Ucci G, *et al.* Correlation between variation in quality of life and change in hemoglobin level after treatment with epoetin alfa 40,000 IU administered once-weekly. *Support Care Cancer* 2007;15:1057–1066.
25. Charu V, Belani CP, Gill AN, *et al.* Efficacy and safety of every-2-week darbepoetin alfa in patients with anemia of cancer: a controlled, randomized, open-label phase II trial. *Oncologist* 2007;12:727–737.
26. Gabrilove JL, Perez EA, Tomita DK, *et al.* Assessing symptom burden using the M. D. Anderson symptom inventory in patients with chemotherapy-

- apy-induced anemia: results of a multicenter, open-label study (SURPASS) of patients treated with darbepoetin-alpha at a dose of 200 microg every 2 weeks. *Cancer* 2007;110:1629–1640.
27. Voravud N, Sriuranpong V, Suwanrusme H. Antianemic effect of once weekly regimen of epoetin alfa 40,000 units in anemic cancer patients receiving chemotherapy. *J Med Assoc Thai* 2007;90:1082–1088.
28. Zilberman M, Silverberg DS, Bits I, *et al.* Improvement of anemia with erythropoietin and intravenous iron reduces sleep-related breathing disorders and improves daytime sleepiness in anemic patients with congestive heart failure. *Am Heart J* 2007;154:870–876.
29. Keating EM, Callaghan JJ, Ranawat AS, *et al.* A randomized, parallel-group, open-label trial of recombinant human erythropoietin vs preoperative autologous donation in primary total joint arthroplasty: effect on postoperative vigor and handgrip strength. *J Arthroplasty* 2007;22:325–333.
30. Agnihotri P, Telfer M, Butt Z, *et al.* Chronic anemia and fatigue in elderly patients: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover exploratory study with epoetin alfa. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:1557–1565.
31. KDOQI; National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2006;47:S11–S145.
32. Singh AK, Coyne DW, Shapiro W, Rizkala AR. Predictors of the response to treatment in anemic hemodialysis patients with high serum ferritin and low transferrin saturation. *Kidney Int* 2007;71:1163–1171.
33. Kapoor J, O'Mara NB, Singh AK, *et al.* Ferric gluconate reduces epoetin requirements in hemodialysis patients with elevated ferritin. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:372–379.
- Toto šestitýdenní observační prodloužení studie DRIVE prokázalo, že pacienti původně randomizovaní k i.v. podávání železa potřebovali v porovnání s jedinci, jimž nebo podávání železa předepsáno, nižší dávky EPO, přičemž do dvou týdnů se u nich vyskytlo méně nežádoucích účinků.
34. Kopelman RC, Smith L, Peoples L, *et al.* Functional iron deficiency in hemodialysis patients with high ferritin. *Hemodial Int* 2007;11:238–246.
35. Hedenus M, Birgegard G, Nasman P, *et al.* Addition of intravenous iron to epoetin beta increases hemoglobin response and decreases epoetin dose requirement in anemic patients with lymphoproliferative malignancies: a randomized multicenter study. *Leukemia* 2007;21:627–632.
36. Kim YT, Kim SW, Yoon BS, *et al.* Effect of intravenously administered iron sucrose on the prevention of anemia in the cervical cancer patients treated with concurrent chemoradiotherapy. *Gynecol Oncol* 2007;105:199–204.
37. Morgan HE, Holt RC, Jones CA, Judd BA. Intravenous iron treatment in paediatric chronic kidney disease patients not on erythropoietin. *Pediatr Nephrol* 2007;22:1963–1965.
38. Okonko DO, Grzeslo A, Witkowski T, *et al.* Effect of intravenous iron sucrose on exercise tolerance in anemic and nonanemic patients with symptomatic chronic heart failure and iron deficiency FERRIC-HF: a randomized, controlled, observer-blinded trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:103–112.
39. Toblli JE, Lombrana A, Duarte P, Di Gennaro F. Intravenous iron reduces NT-pro-brain natriuretic peptide in anemic patients with chronic heart failure and renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1657–1665.
40. Miller HJ, Hu J, Valentine JK, Gable PS. Efficacy and tolerability of intravenous ferric gluconate in the treatment of iron deficiency anemia in patients without kidney disease. *Arch Intern Med* 2007;167:1327–1328.
41. Theusinger OM, Leyvraz PF, Schanz U, *et al.* Treatment of iron deficiency anemia in orthopedic surgery with intravenous iron: efficacy and limits: a prospective study. *Anesthesiology* 2007;107:923–927.
42. Wall GC, Pauly RA. Evaluation of total-dose iron sucrose infusions in patients with iron deficiency anemia. *Am J Health Syst Pharm* 2008;65:150–153.
43. Lenga I, Lok C, Marticorena R, *et al.* Role of oral iron in the management of long-term hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:688–693.
44. Notebaert E, Chauny JM, Albert M, *et al.* Short-term benefits and risks of intravenous iron: a systematic review and meta-analysis. *Transfusion* 2007;47:1905–1918.
- Tento systematický přehled a metaanalýza výsledků 13 studií s různými populacemi pacientů prokázaly vyšší účinnost i.v. podávání nedextranového železa oproti perorálně podávanému železu při zlepšení hodnot Hb po dvou měsících.
45. Agarwal R, Rizkala AR, Kaskas MO, *et al.* Iron sucrose causes greater proteinuria than ferric gluconate in nondialysis chronic kidney disease. *Kidney Int* 2007;72:638–642.
- Tato studie se zkříženým uspořádáním u 12 pacientů se středně těžkou CKD prokázala, že podávání komplexu železa se sacharózou, ne však glukonátu železitého, akutně zvyšuje poměr protein/kreatinin a poměr albumin/kreatinin v moči, i když podávání blokátoru receptorů pro angiotensin ani inhibitorů ACE tento účinek úplně potlačilo.
46. Auerbach M, Al Talib K. Low-molecular weight iron dextran and iron sucrose have similar comparative safety profiles in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008;73:528–530.
- Tento přehled shrnuje současný stav důkazů o přednostech komplexů nízkomolekulárního dextranu a železa, které jsou finančně výhodnější, pohodlnější, srovnatelně účinnou a dobře snášenou alternativou komplexu železa se sacharózou nebo glukonátu železitého.
47. Sav T, Tokgoz B, Sipahioğlu MH, *et al.* Is there a difference between the allergic potencies of the iron sucrose and low molecular weight iron dextran? *Ren Fail* 2007;29:423–426.
48. George P, Das J, Pawar B, Itty C. Coronary artery vasospasm with iron sucrose. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:1795–1796.
49. Sane R, Baribeault D, Rosenberg CL. Safe administration of iron sucrose in a patient with a previous hypersensitivity reaction to ferric gluconate. *Pharmacotherapy* 2007;27:613–615.
50. Maruyama Y, Nakayama M, Yoshimura K, *et al.* Effect of repeated intravenous iron administration in haemodialysis patients on serum 8-hydroxy-20-deoxyguanosine levels. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:1407–1412.
51. Tsouchnikas I, Tsilipakou M, Daniilidis M, *et al.* Effect of iron loading on peripheral blood lymphocyte subsets and on circulating cytokine levels in iron-depleted hemodialysis patients receiving erythropoietin. *Nephron Clin Pract* 2007;107:c97–c102.
52. de Vecchi AF, Novembrino C, Lonati S, *et al.* Two different modalities of iron gluconate i.v. administration: effects on iron, oxidative and inflammatory status in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:1709–1713.
53. Malindretos P, Sarafidis PA, Rudenco I, *et al.* Slow intravenous iron administration does not aggravate oxidative stress and inflammatory biomarkers during hemodialysis: a comparative study between iron sucrose and iron dextran. *Am J Nephrol* 2007;27:572–579.
54. Jarsch M, Brandt M, Lanzendorfer M, Haselbeck A. Comparative erythropoietin receptor binding kinetics of C.E.R.A. and epoetin-beta determined by surface plasmon resonance and competition binding assay. *Pharmacology* 2008;81:63–69.
55. Klinger M, Arias M, Vargemézis V, *et al.* Efficacy of intravenous methoxy polyethylene glycol-epoetin beta administered every 2 weeks compared with epoetin administered 3 times weekly in patients treated by hemodialysis or peritoneal dialysis: a randomized trial. *Am J Kidney Dis* 2007;50:989–1000.
56. Sulowicz W, Locatelli F, Ryckelynck JP, *et al.* Once-monthly subcutaneous C.E.R.A. maintains stable hemoglobin control in patients with chronic kidney disease on dialysis and converted directly from epoetin one to three times weekly. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:637–646.
57. Provenzano R, Besarab A, Macdougall IC, *et al.* The continuous erythropoietin receptor activator (C.E.R.A.) corrects anemia at extended administration intervals in patients with chronic kidney disease not on dialysis: results of a phase II study. *Clin Nephrol* 2007;67:306–317.
58. Fishbane S, Pannier A, Lioy X, *et al.* Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of methoxy polyethylene glycol-epoetin beta are unaffected by the site of subcutaneous administration. *J Clin Pharmacol* 2007;47:1390–1397.
59. Pannier A, Jordan P, Dougherty FC, *et al.* Subcutaneous injection pain with C.E.R.A., a continuous erythropoietin receptor activator, compared with darbepoetin alfa. *Curr Med Res Opin* 2007;23:3025–3032.
60. Goh BL, Ong LM, Sivanandam S, *et al.* Randomized trial on the therapeutic equivalence between Eprex and GerEPO in patients on haemodialysis. *Nephrology (Carlton)* 2007;12:431–436.
61. Martin KJ. Epoetin delta in the management of renal anaemia: results of a 6-month study. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:3052–3054.
62. Fan Q, Leuther KK, Holmes CP, *et al.* Preclinical evaluation of Hematide, a novel erythropoiesis stimulating agent, for the treatment of anemia. *Exp Hematol* 2006;34:1303–1311.
63. Woodburn KW, Fan Q, Winslow S, *et al.* Hematide is immunologically distinct from erythropoietin and corrects anemia induced by antierythropoietin antibodies in a rat pure red cell aplasia model. *Exp Hematol* 2007;35:1201–1208.
64. Duliege A, Macdougall I, Duncan N, *et al.* Hematide, a synthetic peptide-based erythropoiesis-stimulating agent (ESA), demonstrates erythropoietic activity in a phase 2 single dose, dose escalating study in patients with chronic kidney disease (CKD). In: Program and abstracts of the American Society of Hematology Annual Meeting 2005; 10–13 December 2005; Atlanta, Georgia.
65. Spinowitz B, Kausz A, Miller P, *et al.* Achievement of target hemoglobin with feromoxylol versus oral iron in anemic CKD patients. In: Program and abstracts of the American Society of Nephrology Renal Week 2007; 31 October–5 November 2007; San Francisco, California.
66. Ternes N, Scheiber-Mojdehkar B, Landgraf G, *et al.* Iron availability and complex stability of iron hydroxyethyl starch and iron dextran a comparative in vitro study with liver cells and macrophages. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:2824–2830.
67. Sarkate P, Patil A, Parulekar S, *et al.* A randomised double-blind study comparing sodium feredetate with ferrous fumarate in anaemia in pregnancy. *J Indian Med Assoc* 2007;105:278, 280–281, 284.
68. Van Wyck DB, Martens MG, Seid MH, *et al.* Intravenous ferric carboxymaltose compared with oral iron in the treatment of postpartum anemia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2007;110:267–278.
69. Ruiz-Arguelles GJ, Diaz-Hernandez A, Manzano C, Ruiz-Delgado GJ. Ineffectiveness of oral iron hydroxide polymaltose in iron-deficiency anemia. *Hematology* 2007;12:255–256.
70. Haase VH. Hypoxia-inducible factors in the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006;291:F271–F281.
71. Wiesener MS, Schmieder RE, Guenzler V, Eckardt KU. The prolylhydroxylase inhibitor FG2216 stimulates EPO production in nephric and anephric dialysis patients – evidence for an underutilized production capacity in liver and kidneys. In: Program and abstracts of the American Society of Nephrology Renal Week 2007; 31 October–5 November 2007; San Francisco, California.
72. Tarumoto T, Imagawa S, Kobayashi M, *et al.* L-arginine administration reverses anemia associated with renal disease. *Int J Hematol* 2007;86:126–129.
73. Pfeffer MA. An ongoing study of anemia correction in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2007;356:959–961.
74. Del Vecchio L, Locatelli F, Martins Prata M, *et al.* The QUEST initiative anemia study in ESRD: rationale and study protocol. *J Nephrol* 2007;20:547–553.
75. Van Biesen W, Locatelli F, Martins Prata M, *et al.* The QUEST initiative anemia study in transplant patients: rationale and study protocol. *J Nephrol* 2007;20:543–546.

Jak měřit proteinurii?

Natasha J. McIntyre a Maarten W. Taal

Department of Renal Medicine, Derby Hospitals NHS Foundation Trust and Centre for Integrated Systems in Biology and Medicine, University of Nottingham, Nottingham, Velká Británie

Adresa pro korespondenci: Maarten W. Taal, Derby City General Hospital, Uttoxeter Road, Derby, DE22 3NE, United Kingdom
E-mail: Maarten.Taal@derbyhospitals.nhs.uk

How to measure proteinuria?

Curr Opin Nephrol Hypertens 2008;17:600–603

© 2008 Wolters Kluwer Health | Lippincott

Williams & Wilkins

Účel přehledu

Cílem tohoto přehledového článku je porovnat metodu stanovení proteinurie oproti mikroalbuminurii při vyšetřování a sledování pacientů s chronickým onemocněním ledvin.

Nové poznatky

Stanovování poměru albumin/kreatinin nebo v poměru celkový protein/kreatinin v jednorázově vymočeném (single-voided) vzorku moči představuje snadnou a spolehlivou alternativu 24hodinového sběru moči. Většina studií, které zkoumají současné renoprotektivní strategie, se spoléhá na měření celkového proteinu v moči. Ke zjištění mikroalbuminurie je třeba měřit koncentraci albuminu v moči. Podíl albuminu na množství celkového proteinu v moči se mění a může záviset na základním onemocnění ledvin.

Souhrn

Poměr protein/kreatinin v moči je třeba dále používat k vyšetření a sledování pacientů s chronickým onemocněním ledvin nediabetické etiologie. Stanovení močového poměru albumin/kreatinin by mělo být vyhrazeno pro zjišťování mikroalbuminurie a sledování pacientů s diabetickou nefropatií. Zkoumání vztahu mezi proteinurií a albuminurií u různých onemocnění ledvin a porovnání jejich prognostické hodnoty vyžaduje další výzkum.

Klíčová slova

albuminurie, chronické onemocnění ledvin, poměr albumin/kreatinin, poměr protein/kreatinin

Úvod

Pro vyšetření a sledování pacientů s chronickým onemocněním ledvin (chronic kidney disease, CKD) je stanovení proteinurie naprosto nezbytné. Proteinurie je již dlouho považována za charakteristický znak glomerulopatie a výzkum v poslední době prokázal, že proteinurie je významným prediktorem budoucí progresy CKD [1]. Kromě toho relativní pokles proteinurie dosažený renoprotektivní léčbou a reziduální proteinurie určují prognózu [2,3]. Proteinurie tedy slouží jako pomůcka při stanovení diagnózy, ale je i ukazatelem prognózy a její snížení je i cílem léčby. Nicméně ohledně nejlepší metody stanovení proteinurie stále panuje nejistota. V minulosti se nefrologové spoléhali na stanovení proteinurie nebo albuminurie z moči sebrané za určitý časový interval (obvykle za 24 hodin), v poslední době se však jako výhodnější alternativa velmi rozšířilo stanovení močového poměru celkový protein/kreatinin (total protein-to-creatinine ratio, PCR) nebo albumin/kreatinin (albumin-to-creatinine ratio, ACR). Doporučení odborných společností se ve volbě nejlepší metody liší. Většinou se shodují v tom, že již není nutný 24hodinový sběr moči, nicméně dosud nedošlo ke shodě, zda používat ACR, nebo PCR. V tomto člán-

ku se zabýváme relativními výhodami a nevýhodami obou těchto metod a na základě údajů medicíny založené na důkazech navrhneme doporučení pro praxi a priority pro další výzkum.

Proteinurie

Zvýšené množství proteinu vylučovaného do moči u pacientů s onemocněním ledvin je směs mnoha různých proteinů, největší část však tvoří albumin. Celkový protein v moči lze měřit metodami, které vycházejí ze srážení proteinu a změření výsledného zakalení s použitím fotometru či nefelometru. Ve snaze potlačit variabilitu v důsledku celodenních výkyvů v množství vylučovaného proteinu se měření obvykle provádí v moči sebrané za 24 hodin. Ačkoli tato metoda je v klinické praxi běžně zavedena a po řadu let byla jedinou dostupnou metodou, byla kritizována pro malou přesnost s vysokým koeficientem variability, dosahujícím až 20 %. Přesto většina významných klinických studií, které přinesly údaje, jež se staly podkladem současných renoprotektivních strategií, vychází právě ze stanovení množství proteinu vyloučeného do moči za 24 hodin. Tyto studie prokázaly vyšší stupeň renopro-

tekce při nižších cílových hodnotách krevního tlaku u pacientů s CKD a proteinurií větší než 1,0 g/den [4], renoprotektivní účinky léčby inhibitory ACE u nemocných s diabetes mellitus 1. typu a diabetickou nefropatií [5], u pacientů s CKD nediabetické etiologie [6,7] a v pokročilých stádiích CKD [8], renoprotektivní účinek léčby blokátory receptorů pro angiotensin (angiotensin receptor blocker, ARB) u nemocných s diabetem 2. typu a diabetickou nefropatií [9], renoprotektivní účinek kombinace inhibitorů ACE a ARB u CKD nediabetické etiologie [10], těsný vztah mezi prognózou a procentuálním poklesem proteinurie a reziduální proteinurii po zahájení léčby inhibitory ACE [2,3], dále příznivé účinky na ledviny při léčbě inhibitory ACE podávanými nediabetikům s CKD a proteinurií větší než 0,5 g/den [11] a příznivé účinky na ledviny při titraci léčby inhibitory ACE či ARB do maximálních anti-proteinurických dávek [12]. Lze tedy shrnout, že proteinurie je známá jako nejdůležitější klinická proměnná v předpovědi rizika i ve způsobu vedení léčby CKD, přičemž většina důkazů podporujících toto tvrzení je založena na měření 24hodinové proteinurie.

Nicméně jednoznačné nepohodlí, které pro pacienty 24hodinový sběr moči představuje, a rovněž možnost chyby v důsledku nesprávného sběru moči vedly k výzkumu jednodušších alternativních postupů. Stanovení proteinurie z jediného vzorku moči by bylo jistě nejjednodušší, jeho velkým omezením je však proměnlivá koncentrace moči v závislosti na stavu hydratace. Aby se této nepřesnosti zabránilo, objevil se návrh stanovovat hodnoty proteinu v jednotlivém vzorku moči jako poměr proteinu a kreatininu v moči (PCR), který představuje ukazatel koncentrace moči. Následující studie našly těsnou korelaci mezi PCR měřeným v náhodných vzorcích moči a 24hodinovou proteinurií ($r = 0,90\text{--}0,93$) [13–16]. Tyto korelace byly podobné pro vzorky vymočené v 8 hodin ráno ($r = 0,97$) a v poledne ($r = 0,99$) [17]. Směrnice (sklon) regresní přímky byla navíc velmi blízko jednotkové přímky, což znamená, že náhodný stanovený PCR ukazuje poměrně přesně 24hodinovou proteinurii. Podobně i údaje vynesené do Blandova-Altmanova diagramu vykazaly poměrně vysoký stupeň shody mezi hodnotou PCR v první ranní moči (spot morning urine PCR) a hodnotou celkového proteinu za 24 hodin, ačkoli v případě proteinurie v nefrotickém rozmezí byla shoda poněkud menší [17]. Jedna longitudinální studie dále prokázala přiměřenou korelaci ($r = 0,89\text{--}0,94$) mezi PCR v moči a 24hodinovou proteinurií v každém ze vzorků vyšetřeném v šesti-měsíčních intervalech u pacientů s glomerulonefritidou. Plocha pod křivkou operační charakteristiky [area under ROC curve; ROC = receiver operating characteristic (*pozn. překl.: používá se ke sledování specifčnosti a citlivosti metod i v laboratorní medicíně*)] PCR v moči ke zjištění významné proteinurie nebo proteinurie v nefrotickém rozmezí činila 0,99 [95% interval spolehlivosti (confidence interval, CI): 0,97–1,00], resp. 0,99 (95% CI: 0,99–1,00) [18]. Na základě těchto výsledků byl PCR v moči stanovený z náhodného vzorku

veden ve velkém měřítku jako spolehlivá a pohodlná metoda stanovení proteinurie.

Albuminurie

Albumin – nejvíce zastoupenou frakci proteinurie – lze stanovovat řadou metod založených na principu specifických protilátek nebo vysoce účinnou kapalinovou chromatografií (high-performance liquid chromatography, HPLC). Tyto metody jsou specifické pro albumin, je možno je standardizovat a mají nižší koeficient variace než metody stanovení proteinurie. Proto byl vysloven názor, že stanovení albuminurie představuje přesnější a méně variabilní alternativu stanovování proteinurie. Navíc albuminurii je nutno stanovovat při zjišťování mikroalbuminurie, malé, ale patologické přítomnosti albuminu v moči (30–300 mg/den), s jejíž pomocí lze vyhledávat jedince s diabetes mellitus s vyšším rizikem rozvoje manifestní diabetické nefropatie. V populačních studiích je mikroalbuminurie spojována s vyšším rizikem rozvoje kardiovaskulárních onemocnění a úmrtí na ně [19,20]. Vzhledem k významu mikroalbuminurie v časném rozpoznání diabetické nefropatie a k definici nefropatie založené na progresi z mikroalbuminurie do manifestní albuminurie se stanovení vylučování albuminu moči stalo široce používanou metodou sledování pacientů s diabetickou nefropatií. V minulosti se prováděl noční či 24hodinový sběr moči, ale studie podobné těm, které se zabývaly proteinurií, našly dostatečně těsnou korelaci mezi vylučováním albuminu ve sbírané moči a ACR v moči stanoveným ve vzorku první ranní moči ($r = 0,74\text{--}0,96$) [21,22]. V případě použití náhodných vzorků moči je korelace podstatně volnější ($r = 0,43\text{--}0,54$) [22]. Citlivost stanovení ACR ze vzorku první ranní moči pro zjištění mikroalbuminurie dosáhla 88–100 % a specifita 81–100 %, což naznačuje, že ACR v moči je vhodným alternativním parametrem k albuminurii stanovené ze sbírané moči [22,23], i když jeho citlivost byla u indo-asijské populace nižší (46–60 %) [24]. Stanovení samotné koncentrace albuminu ve vzorku první ranní moči se rovněž ukázalo jako poměrně spolehlivé screeningové vyšetření při zjišťování mikroalbuminurie u jedinců s diabetem i bez něj [22,23]. Při screeningu mikroalbuminurie a při sledování pacientů s diabetickou nefropatií tak stanovování ACR ze vzorků první ranní moči do značné míry nahradilo stanovování albuminurie ve sbírané moči. Přesto však bylo – kromě studií, které se konkrétně zabývaly mikroalbuminurií – zatím provedeno jen málo studií s CKD, v nichž bylo ke stanovení proteinurie použito vylučování albuminu moči nebo ACR v moči. Jednou z pozoruhodných výjimek je studie RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan), v níž se při zařazování a sledování pacientů používaly hodnoty ACR v moči stanovené ze vzorku první ranní moči [25]. Analýza údajů ze studie RENAAL navíc prokázala, že výchozí hodnota ACR v moči byla nejspolehlivějším prediktorem terminálního selhání ledvin [26].

Albuminurie oproti proteinurii

Panuje obecná shoda (nicméně ne naprosto jednoznačná [27]) v tom, že měřením PCR či ACR z jednorázově vymočeného vzorku moči je možné nahradit stanovení proteinurie pomocí 24hodinového sběru moči. Rozpor přetrvává v otázce, zda lze tímto měřením nebo stanovením albuminurie nahradit stanovení proteinurie u všech pacientů s CKD. Několik národních odborných společností, například britských (UK CKD Guidelines) [28], skotských (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) [29] a australských (Caring for Australians with Renal Impairment Guidelines), doporučuje použití ACR jako screeningového vyšetření pro mikroalbuminurii a ke sledování pacientů s diabetickou nefropatií, zatímco PCR by se měl přednostně používat u CKD nediabetické etiologie [30]. Americká doporučení (Kidney Disease Quality Outcomes Initiative) považují za vhodné použití ACR, přičemž PCR je považováno za přijatelné v případech vysoké hodnoty ACR ($> 500\text{--}1\,000\text{ mg/g}$) [31]. Sporný je přístup uvedený v návrhu doporučení pro léčbu CKD vydaném britským National Institute for Clinical Excellence, podle něhož by stanovení ACR v moči mělo nahradit PCR ve všech případech.

Bohužel zatím bylo publikováno jen málo studií, které přímo porovnávají měření proteinurie a albuminurie. V jednom reprezentativním vzorku dospělé australské populace ($n = 10\,596$) byla zjištěna těsná korelace mezi náhodným ACR a PCR. Albuminurie (celkový ACR v moči $\geq 30\text{ mg/g}$) vykazala při zjišťování proteinurie citlivost 91,7 % a specifitu 95,3 % (celkový PCR v moči $\geq 0,2\text{ mg/mg}$), ale 8 % jedinců s proteinurií mělo ACR ve fyziologickém rozmezí, což vedlo autory k závěru, že ACR v moči by mohl být vhodný pro screening celkové populace, neměl by se však používat u pacientů s prokázaným CKD nebo s podezřením na něj [32]. Studie z poslední doby, která hodnotila 6 761 vzorků moči, prokázala značný rozptyl hodnot ACR v porovnání s PCR u pacientů s CKD. Proto bylo nutno přijmout – aby se dosáhlo rozumné 95% citlivosti ke zjištění proteinurie nižší než $1,0\text{ g/den}$ – nepřiměřeně nízkou prahovou ACR $16,5\text{ mg/mmol}$ (tj. 145 mg/g). Výsledkem byla nízká, 70% specifita [33]. Uvedené údaje ukazují, že podíl albuminu v celkovém močovém proteinu se mění a může záviset na základním onemocněním ledvin. Jedna novější studie popsala významný rozdíl v poměru albumin/celkový protein v moči pacientů s glomerulopatií oproti pacientům s neglomerulární patologií ($0,73 \pm 0,11\text{ mg/mg}$ oproti $0,41 \pm 0,14\text{ mg/mg}$; $p < 0,001$). Navíc se ukázalo, že poměr celkový protein/albumin v moči rozliší glomerulární a neglomerulární patologii lépe než ACR nebo PCR v moči [34]. Proto je pravděpodobné, že snahy převádět hodnoty ACR v moči na „odhadovaný“ PCR při použití jednoduchého poměru povede k zásadním chybám. Důležitější je pravděpodobně otázka, zda přesnější prognostické informace poskytuje měření albuminurie, nebo měření proteinurie. Jak jsme již uvedli výše, existuje více studií, které prokázaly prognostický význam proteinu-

rie u CKD, ale dosud nebyly zveřejněny údaje porovnávající prognostický význam proteinurie a albuminurie. V neposlední řadě je třeba poznamenat, že stanovení albuminurie je podstatně nákladnější než stanovení proteinurie; proto jakékoli doporučení změny stanovování proteinurie ve prospěch stanovování albuminurie bude vyžadovat důkazy o jednoznačném přínosu k ospravedlnění vyšších nákladů.

Závěr

Existuje dostatek důkazů pro doporučení, že měření ACR či PCR z jednorázově vymočeného vzorku moči by v klinické praxi mělo odstranit potřebu 24hodinového sběru moči, ačkoli i ten má ve výzkumu stále své místo. Vzhledem k tomu, že většina studií sledujících současné renoprotektivní strategie používala měření proteinurie, doporučujeme, aby se měření PCR v moči – i přes některé obavy z nedostatečné přesnosti a standardizace – nadále používalo k vyšetření a sledování pacientů s CKD nediabetické etiologie. Dokud nebude k dispozici více důkazů, mělo by být stanovení ACR v moči vyhrazeno pouze pro zjišťování mikroalbuminurie a sledování pacientů s diabetickou nefropatií. K objasnění vztahu mezi proteinurií a albuminurií u různých onemocnění ledvin a k porovnání prognostického významu proteinurie a albuminurie je třeba pokračovat ve výzkumu.

Odkazy

1. Taal MW, Brenner BM. Renal risk scores: progress and prospects. *Kidney Int* 2008;73:1216–1219.
2. 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.
3. Ruggenenti P, Perna A, Remuzzi G. Retarding progression of chronic renal disease: the neglected issue of residual proteinuria. *Kidney Int* 2003;63:2254–2261.
4. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, *et al.* The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study group. *N Engl J Med* 1994;330:877–884.
5. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993;329:1456–1462.
6. Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia (GISEN). Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, nondiabetic nephropathy. *Lancet* 1997;349:1857–1863.
7. Ruggenenti P, Perna A, Gherardi G, *et al.* Renoprotective properties of ACE inhibition in nondiabetic nephropathies with nonnephrotic proteinuria. *Lancet* 1999;354:359–364.
8. 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.
9. 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.
10. Nakao N, Yoshimura A, Morita H, *et al.* Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in nondiabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:117–124.
11. Kent DM, Jafar TH, Hayward RA, *et al.* Progression risk, urinary protein excretion, and treatment effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in nondiabetic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1959–1965.
12. 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.
13. Ginsberg JM, Chang BS, Matarese RA, Garella S. Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. *N Engl J Med* 1983;309:1543–1546.
14. Rodby RA, Rohde RD, Sharon Z, *et al.* The urine protein to creatinine ratio as a predictor of 24-h urine protein excretion in type 1 diabetic pa-

- tients with nephropathy. The Collaborative Study group. *Am J Kidney Dis* 1995;26:904–909.
15. Ruggenenti P, Gaspari F, Perna A, Remuzzi G. Cross sectional longitudinal study of spot morning urine protein:creatinine ratio, 24 h urine protein excretion rate, glomerular filtration rate, and end stage renal failure in chronic renal disease in patients without diabetes. *BMJ* 1998;316:504–509.
 16. Schwab SJ, Christensen RL, Dougherty K, Klahr S. Quantitation of proteinuria by the use of protein-to-creatinine ratios in single urine samples. *Arch Intern Med* 1987;147:943–944.
 17. Chitalia VC, Kothari J, Wells EJ, *et al.* Cost-benefit analysis and prediction of 24-h proteinuria from the spot urine protein-creatinine ratio. *Clin Nephrol* 2001;55:436–447.
 18. Antunes VV, Veronese FJ, Morales JV. Diagnostic accuracy of the protein/creatinine ratio in urine samples to estimate 24-h proteinuria in patients with primary glomerulopathies: a longitudinal study. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:2242–2246.
 19. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, *et al.* Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001;286:421–426.
 20. Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, *et al.* Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002;106:1777–1782.
 21. Chaiken RL, Khawaja R, Bard M, *et al.* Utility of untimed urinary albumin measurements in assessing albuminuria in black NIDDM subjects. *Diabetes Care* 1997;20:709–713.
 22. Marshall SM. Screening for microalbuminuria: which measurement? *Diabet Med* 1991;8:706–711.
 23. Gansevoort RT, Verhave JC, Hillege HL, *et al.* The validity of screening based on spot morning urine samples to detect subjects with microalbuminuria in the general population. *Kidney Int Suppl* 2005;94:S28–S35.
 24. Jafar TH, Chaturvedi N, Hatcher J, Levey AS. Use of albumin creatinine ratio and urine albumin concentration as a screening test for albuminuria in an Indo-Asian population. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:2194–2200.
 25. 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.
 26. Keane WF, Zhang Z, Lyle PA, *et al.* Risk scores for predicting outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy: the RENAAL Study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:761–767.
 27. Gaspari F, Perico N, Remuzzi G. Timed urine collections are not needed to measure urine protein excretion in clinical practice. *Am J Kidney Dis* 2006;47:1–7.
 28. Burden RP, Thomson C. Identification, management and referral of adults with chronic kidney disease: concise guidelines. *Clin Med* 2005;5:635–642.
 29. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Diagnosis and management of chronic kidney disease. 2008. <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/103/index.html> [přístup 1. srpna 2008].
 30. Caring for Australians with Renal Impairment (CARI). Urine protein as a diagnostic test. 2004. http://www.cari.org.au/ckd_urineprot_list_pub2004.php [přístup 1. srpna 2008].
 31. Kidney Disease Quality Outcomes Initiative (KDOQI). Clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2007;49:S12–S154.
 32. Atkins RC, Briganti EM, Zimmet PZ, Chadban SJ. Association between albuminuria and proteinuria in the general population: the AusDiab Study. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:2170–2174.
 33. MacGregor MS, Traynor JP, O'Reilly DS, Delghan CJ. Comparison of protein:creatinine and albumin:creatinine ratio in chronic kidney disease [abstract]. *British Renal Society and Renal Association Abstracts* 2008: 200. <https://registrations-online.com/Renal2008/docs/Uploaded/Posters/P16%20M>.
 34. Ohisa N, Yoshida K, Matsuki R, *et al.* A comparison of urinary albumin-to-total protein ratio to phase-contrast microscopic examination of urine sediment for differentiating glomerular and nonglomerular bleeding. *Am J Kidney Dis* 2008;52:235–241.

Zvýšení koncentrace sérového kreatininu při blokádě RAAS: proč není známkou poškození ledvin?

Michael J. Ryan^a a Katherine R. Tuttle^{a,b}

^a University of Washington, Seattle, Washington, USA, a ^b Providence Medical Research Center, Sacred Heart Medical Center, Spokane, Washington, USA

Adresa pro korespondenci: Michael J. Ryan, MD, Associate Professor, University of Washington, 325 9th Ave, Box 359764, Seattle, WA 98104, USA
E-mail: mjryan@u.washington.edu

Elevations in serum creatinine with RAAS blockade: why isn't it a sign of kidney injury?
Curr Opin Nephrol Hypertens 2008;17:443–449
© 2008 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

Účel přehledu

Cílem tohoto článku je popsat fyziologii a patofyziologii systému renin–angiotensin–aldosteron (renin–angiotensin–aldosterone system, RAAS), shrnout prokázaný přínos blokády RAAS pro kardiovaskulární systém a ledviny i klinické situace, ve kterých může blokáda RAAS vyvolat snížení glomerulární filtrace, a pokusit se zjistit, proč zvýšení koncentrace sérového kreatininu při léčbě inhibitorem angiotensin-konvertujícího enzymu (angiotensin-converting enzyme, ACE) nebo blokátorem receptorů pro angiotensin (angiotensin receptor blocker, ARB) nemusí nutně znamenat přítomnost klinicky významného poškození ledvin.

Nové poznatky

Inhibice RAAS zřejmě snižuje pravděpodobnost vzniku fibrilace síní. Inhibice RAAS vede ke zlepšení inzulinové senzitivity a úpravy glykémie, ale nechrání před rozvojem diabetu. Léčba pomocí inhibitoru ACE nebo pomocí ARB je navíc přínosná u pacientů s onemocněním ledvin. Kombinace inhibitoru ACE a ARB je bezpečná a u pacientů s makroalbuminurickou nefropatií snižuje proteinurii více než každá z těchto látek podaná samostatně. Akutní zhoršení funkce ledvin v důsledku inhibice RAAS je většinou reverzibilní.

Souhrn

Blokáda RAAS vykazuje výrazné hemodynamické, antihypertenzní a protizánětlivé účinky a zpomaluje progresi onemocnění ledvin, a to navíc ke zpomalení této progresi dosaženému snížením krevního tlaku. Přínosná je i u pacientů s pokročilým onemocněním. I přes prokázaný přínos se léčba pomocí inhibitorů ACE a ARB využívá nedostatečně, částečně kvůli obavám z akutního zhoršení funkce ledvin v důsledku přerušování RAAS.

Klíčová slova

akutní poškození ledvin a duální blokáda RAAS, blokátor receptorů pro angiotensin II (ARB), inhibitor angiotensin-konvertujícího enzymu (inhibitor ACE), systém renin–angiotensin

Úvod

Systém renin–angiotensin–aldosteron (renin–angiotensin–aldosterone system, RAAS) je považován za prostředek pro zachování soli a vody k udržení perfuze tkání na přijatelné úrovni v prostředí s velmi nízkým obsahem sodíku. Ačkoli v dávné minulosti byl RAAS podmínkou přežití, v moderní době s vysokou spotřebou soli se jeví jako přítěž. Ve světě lze pozorovat – částečně z důvodu dramatického zvýšení prevalence přejídání – epidemii chronického onemocnění ledvin (chronic kidney disease, CKD) [1]. Chronické onemocnění ledvin je spojeno s vyšším rizikem rozvoje kardiovaskulárních onemocnění; tuto souvislost přitom nelze vysvětlit pouze tradičními rizikovými faktory, jako jsou diabetes, hypertenze a hyperlipidémie [2–5,6]. Obezita i CKD jsou spojeny se zvýšenou aktivitou RAAS [7,8,9,10].

RAAS je tedy jedním z nejvýznamnějších farmakologických cílů léčby hypertenze, prevence kardiovaskulárních onemocnění a zpomalování progresi onemocnění ledvin.

Progresivní onemocnění ledvin – úloha systému renin–angiotensin–aldosteron

Chronické onemocnění ledvin může postihovat až 16,8 % populace USA a předpokládá se, že v roce 2015 bude v Americe 700 000 pacientů s terminálním selháním ledvin (end stage renal disease, ESRD) [11]. Celkové náklady systému zdravotního pojištění Medicare v případě pacientů s CKD dosáhly v roce 2005 téměř 42 miliard USD a v případě pacientů s ESRD téměř 20 miliard USD. Tato čísla nás vedou k tomu, abychom se zamysleli nad solventností vládou financovaného systému Medicare, který podporuje většinu péče v souvislosti s ESRD v USA [12].

Významné zmenšení renálního parenchymu spouští sled událostí, které ústí v proteinurii, glomerulosklerózu, tubulointersticiální zánět a fibrózu a nakonec v ESRD. Angiotensin II (Ang II) zprostředkovává hemodynamické účinky (viz dále) a konstelaci oxidačních a zánětlivých reakcí, které ovlivňují růst a proliferaci mesangiálních buněk a podocytů, jež přispívají k progresivnímu poškození glomerulů a k tubulointersticiální fibróze [13^{••},14,15,16^{••}].

Dva nejdůležitější farmakologické postupy k inhibici RAAS zahrnují inhibitory ACE a ARB, které ovlivňují působení Ang II na buňky. Inhibitor reninu aliskiren byl nedávno schválen americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léků (Food and Drug Administration, FDA) k léčbě arteriální hypertenze [17[•]].

Důkazy o přínosu blokády systému renin–angiotensin–aldosteron z hlediska kardiovaskulárních onemocnění a progresivního onemocnění ledvin

Kromě ovlivnění rovnováhy solí a vody reguluje RAAS cévní odpověď na poškození a zánět. U pacientů se srdečním onemocněním a se sníženou funkcí levé komory dochází ke zvýšené aktivaci RAAS se zvýšenou expresí ACE, zvýšenou tvorbou Ang II a zvýšenou degradací bradykininu, což vše přispívá k rozvoji aterosklerózy, srdeční fibrózy a hypertrofie levé komory [18,19].

Velké prospektivní randomizované studie s inhibitory ACE a s ARB stabilně prokazují významné snížení morbidity a mortality z kardiovaskulárních příčin a tyto dvě uvedené skupiny léků jsou považovány za standardní léčbu pacientů s kardiovaskulárním onemocněním [20[•]]. Nejspíše v závislosti na dávce příznivě ovlivňují progresi aterosklerózy [21] a mohou rovněž bránit rozvoji a recidivě fibrilace síní [22[•],23[•]].

Úprava hypertenze snižuje rychlost progresu nefropatie u diabetického i nediabetického CKD, a to bez ohledu na lékovou skupinu, ale látky blokující RAAS ovlivňují glomerulární hemodynamiku, snižují intraglomerulární tlak a hyperfiltraci, a snižují tak proteinurii. Tímto způsobem se zpomaluje progres CKD ještě více než pouhým snížením krevního tlaku (TK) [24^{••},25]. Přínos léčby pomocí inhibitorů ACE a pomocí ARB je v případě diabetiků i nediabetiků s onemocněním ledvin větší u pacientů s vyšším stupněm proteinurie a účinek lze pozorovat v případě normální i alterované glomerulární filtrace (glomerular filtration, GF) [24^{••},26–28]. Při současné konzumaci stravy s nízkým obsahem solí a bílkovin jsou antiproteinurické účinky RAAS ještě výraznější [30].

Mezi účinky blokády RAAS „nezávisle na TK“ patří nejspíše i ochrana ledvin [31,16^{••}], obzvláště u pacientů s proteinurickým onemocněním ledvin, u kterého je hodnota GF nižší než 60 ml/min/1,73 m².

Na základě rozsáhlého experimentálního a klinického výzkumu se v posledních desetiletích dospělo ke shodě, že

blokáda RAAS pomocí inhibitorů ACE nebo pomocí ARB (nebo pomocí jejich kombinace) u pacientů s nefropatií snižuje proteinurii a zpomaluje progresi účinněji než jiné látky [32[•],33^{••},34[•]].

Pro používání látek blokujících RAAS v primární prevenci onemocnění ledvin u pacientů s neproteinurickou nediabetickou nefropatií v časném stadiu je – i přes vědecké odůvodnění – k dispozici méně důkazů a významnější je patrně úprava TK [35^{••}].

Obvyklá klinická dilemata

Společnosti American College of Cardiology a American Heart Association vydaly doporučení pro praxi, která navrhuje použití inhibitorů ACE jako standardních látek v sekundární prevenci u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním [36]. „Sedmá zpráva“ JNC (Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, JNC-7) a nedávno aktualizované doporučení National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF-KDOQI) navrhuje cílové hodnoty TK nižší než 130/80 mm Hg a u pacientů s hypertenzí a s onemocněním ledvin se současným výskytem proteinurie uvádějí inhibitory ACE nebo ARB jako léky první linie [37].

I přes zlepšení v diagnostice a úspěchy v léčbě hypertenze zůstává míra úpravy TK nízká – v letech 2003–2004 měla hodnotu 36,8 % [38]. U pacientů s CKD byl podíl jedinců s hypertenzí, kteří dosáhli cílových hodnot TK (< 130/80 mm Hg), nižší než 20 % [39]. Přes známý přínos inhibice RAAS u pacientů s aterosklerózou a s dysfunkcí levé komory nebo bez ní a u pacientů s CKD řada nemocných inhibitory RAAS nedostává [40–44].

Důvody tohoto nedostatečného využívání inhibitorů ACE a ARB u pacientů s rizikem rozvoje kardiovaskulárního onemocnění nebo u pacientů s onemocněním ledvin nejsou známy, je však pravděpodobné, že k němu přispívá znepokojení týkající se bezpečnosti těchto látek. Jedním z častých důvodů přerušení léčby inhibitory ACE jsou obavy ze zhoršení funkce ledvin.

Kdo je ohrožen zhoršením funkce ledvin při léčbě inhibitory ACE nebo ARB?

Ačkoli incidence akutní renální nedostatečnosti vyvolané podáváním inhibitorů ACE nebo ARB není přesně známa, akutní zvýšení koncentrace sérového kreatininu v důsledku blokády RAAS je nejpravděpodobnější v několika situacích: a) u pacientů, u nichž je GF silně závislá na Ang II, například při významné stenóze obou ledvinových tepen nebo stenóze tepen v ledvinovém štěpu; b) při extracelulární depleci objemu, například při nevolnosti, zvracení, průjmu nebo při užívání diuretik [45]; c) u pacientů s významně sníženým středním arteriálním tlakem, kdy nelze zachovat perfuzi ledvin, například u městnavého srdečního selhání [46]; d) u pacientů, kteří užívají látky zvyšující krevní tlak, jako jsou nesteroidní antirevmatika, inhibitory cyklooxygen-

názy 2 [47,48] nebo cyklosporin [49]; e) u pacientů s již dříve přítomným onemocněním ledvin [50].

Jak velké zvýšení koncentrace sérového kreatininu je při léčbě inhibitory ACE nebo ARB přijatelné?

Ledviny disponují velmi účinnou autoregulací – za stabilních podmínek nezávisí průtok krve ledvinami na TK ve velkém rozmezí tlaků. Smyslem autoregulace je udržet i přes výkyvy TK extracelulární objem tekutin a zachovat strukturu glomerulů [51[•],52].

Za normálních podmínek je vazoaktivita aferentních a eferentních arterioli glomerulu regulována komplexem interakcí mezi systémovými mechanismy (sympatický nervový systém, natriuretické peptidy a vazopresin), parakrinními faktory (oxid dusnatý, endotelin a prostaglandiny) a RAAS. Ledviny jsou jedinečné v tom smyslu, že složky RAAS lze nalézt v tubulárních a intersticiálních kompartmentech [53,54[•]]. Funkční výzkum a bioptické studie u člověka prokázaly u pacientů s diabetickým i nediabetickým onemocněním ledvin zvětšení intrarenálního RAAS [55–58].

Zmenšení hmoty nefronů je doprovázeno výraznou změnou hemodynamiky ledvin, která je charakterizována glomerulární kapilární hypertenzí, glomerulární hypertrofií a hyperfiltrací [59]. Angiotensin II vyvolává stahování aferentních i eferentních arterioli, ale jeho účinek na eferentní arterioly je mnohem výraznější [60[•],61]. Pokusy prováděné u zvířat i lidí prokázaly, že podávání inhibitorů ACE a ARB vede k většímu poklesu rezistence u eferentních arterioli v porovnání s aferentními arterioly a ke zvýšení průtoku plazmy ledvinami. Výsledkem může být – podle základního onemocnění a stavu RAAS – zvýšení, snížení nebo žádná změna hodnoty GF [62,63].

Při úbytku nefronů může dojít k narušení autoregulace a GF se může stát závislejší na průtoku krve ledvinami [64,65]. Přítomnost inhibice RAAS rovněž chrání glomerulus před kompenzační vazokonstrikcí eferentních arterioli zprostředkované Ang II. Experimentální studie prokázaly, že při zahájení inhibice RAAS může dojít k akutnímu poklesu GF až o 40 % [62].

V klinické praxi je počáteční pokles GF při inhibici RAAS (projevující se jako zvýšená koncentrace sérového kreatininu) na základě současného chápání renální hemodynamiky považován za primárně funkční. Ve prospěch této představy hovoří i skutečnost, že Bakris a Weir [66] prověřili výsledky 12 randomizovaných klinických studií, které sledovaly progresi u pacientů s CKD, a zjistili, že vzestup hodnoty sérového kreatininu po zahájení léčby pomocí inhibitorů ACE nebo ARB o 30 % nebo méně oproti výchozí úrovni byl běžný, přičemž většinou k němu došlo během dvou týdnů a nebyl spojen s dlouhodobým poškozením. Úvodní pokles GF spojený se zahájením inhibice RAAS je při vysazení inhibitorů ACE nebo ARB obvykle reverzibilní [67]. Doporučení NKF-KDOQI navrhuje při zvýšení koncentrace sérového kreatininu po zahájení inhibice RAAS o více než 30 % snížit dávku inhibitorů ACE nebo ARB a častěji

sledovat hodnotu GF [27]. Nebyly publikovány žádné randomizované klinické studie, které by se konkrétně zabývaly otázkou, při jakém zvýšení koncentrace sérového kreatininu by se měla léčba inhibitory ACE nebo ARB okamžitě ukončit. Akutní zhoršení funkce ledvin indukované inhibicí RAAS zřejmě mohou ještě zvýraznit diuretika [45] a relativní hypotenze [68].

Je nutno přerušit léčbu inhibitory ACE nebo ARB kvůli vyšetření s aplikací kontrastní látky?

Nefropatie indukovaná kontrastní látkou (contrast induced nephropathy, CIN) je definovaná jako akutní pokles funkce ledvin po podání kontrastní látky a představuje třetí nejčastější příčinu akutního renálního selhání u hospitalizovaných pacientů [69[•]]. Jediným nejvýznamnějším rizikovým faktorem rozvoje CIN je již přítomná renální nedostatečnost [70], tedy stav, kdy je RAAS nejspíše inhibován. Není známo, zda inhibitory ACE predisponují k rozvoji CIN. Prospektivní randomizované studie, v nichž se profylakticky před kontrastní látkou podával captopril, přinesly nejednoznačné výsledky [71,72]. V jedné observační studii [73], která sledovala použití inhibitorů ACE před aplikací kontrastní látky, se zjistilo, že inhibitory ACE jsou rizikovým faktorem rozvoje CIN, zatímco podle jiné studie mají tyto látky ochranné účinky [74]. K odpovědi na otázku, zda podávání ARB ovlivňuje výskyt CIN, by měla přispět studie CORAL (Cardiovascular Outcomes in Renal Atherosclerotic Lesions) (viz dále).

Existuje hodnota, nad kterou není léčba inhibitory ACE nebo ARB indikována?

Dodatečné (*post hoc*) analýzy výsledků studií MDRD (Modification of Dietary Protein in Renal Disease Trial) a REIN (Ramipril Efficacy in Nephropathy) potvrdily, že renoprotektivní účinky inhibitorů ACE u chronických nefropatií nezávisí na výchozích hodnotách funkce ledvin a že léčba inhibitory ACE zpomaluje progresi onemocnění i u pacientů s hodnotou GF 25 ml/min/1,73 m² nebo nižší [75,76]. V prospektivní studii, jejímž cílem bylo zjistit, zda je inhibice ACE u pacientů s nediabetickým pokročilým onemocněním ledvin přínosná, bylo 140 pacientů s hodnotou kreatininu 3,1–5,0 mg/dl randomizováno k léčbě benazeprilem nebo k užívání placeba. Léčba benazeprilem vedla v porovnání s placebem celkově k 43% snížení rizika zdvojení hodnoty sérového kreatininu, rozvoje ESRD nebo úmrtí [77]. Je třeba poznamenat, že ze studie bylo během osmi týdnů vstupního období vyřazeno 5 % pacientů pro rozvoj závažné hyperkalémie nebo zvýšení koncentrace kreatininu v séru o 30 % oproti výchozí hodnotě [78].

Je podávání inhibitoru ACE nebo ARB pacientům s aterosklerotickou stenózou ledvinné tepny bezpečné?

Inhibitory ACE úspěšně upravují TK u většiny pacientů s aterosklerotickou stenózou ledvinné tepny [79], ale jejich

podávání může vést k relaxaci eferentní arterioly, ke snížení GF a k urychlení funkčního akutního selhání ledvin. Pacienti se stenózou ledvinné tepny jsou často kandidáty pro léčbu pomocí inhibitorů ACE nebo ARB z jiných indikací, například pro diabetes, městnavé srdeční selhání nebo chronické onemocnění ledvin, a inhibice RAAS může prognózu pacientů s aterosklerotickou stenózou ledvinné tepny zlepšit [80].

Ke zhoršení funkce ledvin v důsledku blokady RAAS obvykle dochází rychle; stejně rychle probíhá i obnova fyziologické funkce po vysazení medikace. Přesná hodnota incidence akutního poškození ledvin u pacientů s aterosklerotickou stenózou ledvinné tepny není známa, ale závisí na stupni a lokalizaci stenózy [81]. Významné zvýšení koncentrace sérového kreatininu lze v některých případech léčit snížením dávky nebo vysazením diuretik spíše než snížením dávky nebo vysazením inhibitorů ACE [82]. Je nutné se vyvarovat podávání nesteroidních antirevmatik. Rovněž je třeba mít na paměti, že ke snížení GF nemusí dojít pouze v důsledku blokady RAAS; ke zhoršení funkce ledvin totiž může vést podávání jakékoli medikace, která sníží systémový TK natolik, že dojde k narušení perfuze ledvin. Akutní poškození ledvin vyvolané blokádou RAAS může být u pacientů s aterosklerotickou stenózou ledvinné tepny natolik významné, že si vyžádá dialýzu [83], a ve vzácných případech může být trvalé [84].

Optimální způsob léčby pacientů s aterosklerotickou stenózou ledvinné tepny [88] i to, zda je inhibice RAAS u pacientů s aterosklerotickou stenózou ledvinné tepny prospěšná, pomohou objasnit studie STAR (Benefit of Stent Placement and Blood Pressure and Lipid-lowering for the Prevention of Progression of Renal Dysfunction Caused by Atherosclerotic Ostial Stenosis of the Renal Artery) [85], CORAL [86] a ASTRAL (Angioplasty and Stent for Renal Artery Lesions) [87]. Dokud nejsou výsledky těchto studií k dispozici, je nutno u pacientů s aterosklerotickou stenózou ledvinné tepny používat látky blokující RAAS opatrně a je rovněž třeba důsledně sledovat funkci ledvin. Vzhledem k tomu, že deplece sodíku může zvýšit pravděpodobnost rozvoje akutního poškození ledvin, je před zahájením léčby pomocí inhibitorů ACE nebo ARB nejspíše vhodné snížit intenzitu léčby diuretiky, obzvláště u pacientů se sníženou funkcí levé komory.

Existuje u pacientů s kombinovanou léčbou inhibitory ACE a ARB vyšší riziko vzniku zvýšené koncentrace sérového kreatininu?

U pacientů s nefropatií dochází i přes prokázaný přínos blokady RAAS k progresi onemocnění ledvin. Je tomu tak zčásti zřejmě proto, že v klinicky doporučených dávkách inhibitory ACE nebrání úplně tvorbě Ang II alternativními drahami [89], zatímco ARB neblokují všechny receptory Ang II 1. typu [90,91**].

Přestože kombinovaná léčba nemusí mít u pacientů s nízkým vylučováním albuminu a s onemocněním v časném sta-

diu žádný přínos oproti monoterapii [92], kombinace inhibitorů ACE a ARB u pacientů s makroalbuminurickou nefropatií patrně snižuje proteinurii v krátkém časovém období více než monoterapie [33**,93] bez významného snížení GF [94]. Kombinovanou léčbu je nutno používat opatrně u pacientů s dysfunkcí levé komory, protože podle jedné studie bylo akutní zhoršení funkce ledvin při podávání kombinace inhibitorů ACE s ARB (zvýšená koncentrace kreatininu > 0,5 mg/dl) 2,2krát pravděpodobnější než při léčbě jedním srovnávaným lékem, obvykle se samotným inhibitorem ACE [95*].

Přesný mechanismus antiproteinurických účinků ani optimální dávkování ke zpomalení progresi onemocnění nejsou známy [96]. Podle doporučení NKF-KDOQI se považuje za vhodné použití kombinace inhibitorů ACE s ARB ke snížení proteinurie, ale k objasnění úlohy kombinované léčby u pacientů s CKD je nutno provést rozsáhlé studie [27].

Závěr

Příznivé účinky blokady RAAS u pacientů s rizikem rozvoje kardiovaskulárních onemocnění a u pacientů s diabetickou a mediabetickou nefropatií jsou jednoznačně prokázány.

Blokáda RAAS může chránit před progresí onemocnění i nemocné s pokročilým CKD. Pokud se inhibitory ACE a ARB používají rozumně, jsou obecně bezpečné. Probíhající studie by měly pomoci zodpovědět otázky, zda je třeba přerušit inhibici RAAS před aplikací kontrastní látky, jaký je optimální způsob léčby nemocných s aterosklerotickou stenózou ledvinné tepny i jaká je úloha kombinované léčby pomocí inhibitorů ACE a ARB u pacientů s progresivním onemocněním ledvin.

Odkazy a doporučená literatura

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

- = významné,
 - = mimořádně významné.
1. Ejerblad E, Foré CM, Lindblad P, *et al.* Obesity and risk for chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:1695–1702.
 2. 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.
 3. Weiner DE, Tighiouart H, Stark PC, *et al.* Kidney disease as a risk factor for recurrent cardiovascular disease and mortality. *Am J Kidney Dis* 2004;44:198–206.
 4. Vlagopoulos PT, Sarnak MJ. Traditional and nontraditional cardiovascular risk factors in chronic kidney disease. *Med Clin North Am* 2005;89:587–611.
 5. Sarnak MJ. Cardiovascular complications in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;41 (5 Suppl):11–17.
 6. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JF. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation* 2007;116:85–97.
 - Tento vynikající přehled popisuje souvislost mezi přítomností renální dysfunkce (zjištěné pomocí GF nebo vylučování albuminu v moči) a kardiovaskulárním onemocněním a probírá možné mechanismy.
 7. Ramos LF, Shintani A, Ikizler TA, Himmelfarb J. Oxidative stress and inflammation are associated with adiposity in moderate to severe CKD. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:593–599.
 - Studie se 184 pacienty prokázala, že zvýšený index tělesné hmotnosti (BMI) a procento tělesného tuku u pacientů s mírným až závažným CKD nezávisle předpovídá vznik oxidačního stresu a rozvoj zánětu. Oxidační stres v důsledku obezity u pacientů s CKD pravděpodobně přispívá ke kardiovaskulární zátěži.

8. Fogo AB. Mechanisms of progression of chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2007;22:2011–2022.
- Jedná se o vynikající přehled možných mechanismů, včetně systémové a glomerulární hypertenze, cytokinů, růstových faktorů a RAAS, které přispívají k progresi poškození ledvin. V diskusi se rovněž probírá úloha úbytku podocytů, dyslipidémie a proteinurie.
9. Segura J, Ruilope LM. Obesity essential hypertension and renin-angiotensin system. *Public Health Nutr* 2007;10:1151–1155.
- Tento přehled zdůrazňuje, jak může aktivace systému renin-angiotensin v tukové tkáni představovat významnou souvislost mezi obezitou a hypertenzí.
10. Ritz E. Metabolic syndrome and kidney disease. *Blood Purif* 2008;26:59–62.
- Přehled patofyziologie inzulinové rezistence, hypertenze a obezity a jejich souvislostí s CKD.
11. Coresh J, Stevens LA, Levey AS. Chronic kidney disease is common: what do we do next? *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:1122–1125.
- Průřezová analýza aktuálních výsledků NHANES (National Health and Nutrition Examination Surveys) 1999–2004 a porovnání s výsledky NHANES 1988–1994.
12. Foley RN, Collins AJ. End-stage renal disease in the United States: an update from the United States Renal Data System. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2644–2648.
13. Ziyadeh FN, Wolf G. Pathogenesis of the podocytopathy and proteinuria in diabetic glomerulopathy. *Curr Diabetes Rev* 2008;4:39–45.
- Autoři přinášejí aktualizované poznatky o úloze podocytů jako hlavního cíle působení metabolického prostředí při rozvoji a progresi diabetické albuminurie.
14. Durvasula RV, Shankland SJ. The renin-angiotensin system in glomerular podocytes: mediator of glomerulosclerosis and link to hypertensive nephropathy. *Curr Hypertens Rep* 2006;8:132–138.
15. Shankland SJ. The podocyte's response to injury: role in proteinuria and glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2006;69:2131–2147.
16. Reiser J, Mundel P. Dual effects of RAS blockade on blood pressure and podocyte function. *Curr Hypertens Rep* 2007;9:403–408.
- Jedná se o přehled duálních účinků blokády RAS s důrazem na účinky závislé a nezávislé na TK.
17. Jensen C, Herold P, Brunner HR. Aliskiren: the first renin inhibitor for clinical treatment. *Nat Rev Drug Discov* 2008;7:399–410.
- Přehled fyziologie reninu a historie vývoje aliskirenu – prvního inhibitoru reninu použitelného v klinické praxi, který má vedle samotného snížení TK výraznou schopnost chránit orgány.
18. Hammoud AR, Vaccari CS, Naganuma SH, Khan BV. Regulation of the renin-angiotensin system in coronary atherosclerosis: a review of the literature. *Vasc Health Risk Manag* 2007;3:937–945.
19. Ferrario CM. Role of angiotensin II in cardiovascular disease therapeutic implications of more than a century of research. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2006;7:3–14.
20. Victor RG. Pathophysiology of target-organ disease: does angiotensin II remain the key? *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2007;9 (11 Suppl 4):4–10.
- Tento přehled studií u lidí a zvířat, včetně nových studií s myšmi, naznačuje, že za hypertrofii levé komory jsou zodpovědné spíše renální než srdeční AT₁-receptory.
21. Lonn E, Yusuf S, Dzavik V, *et al.* Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: the study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and vitamin E (SECURE). *Circulation* 2001;103:919–925.
22. Jibrini MB, Molnar J, Arora RR. Prevention of atrial fibrillation by way of abrogation of the renin-angiotensin system: a systematic review and meta-analysis. *Am J Ther* 2008;15:36–43.
- Metaanalýza 11 randomizovaných studií, která prokázala, že blokáda RAAS snížila riziko vzniku fibrilace síní o 19 %.
23. Schmieder RE, Hilgers KF, Schlaich MP, Schmidt BM. Renin-angiotensin system and cardiovascular risk. *Lancet* 2007;369:1208–1219.
- Přehled příznivých účinků blokády RAAS, včetně působení na fibrilaci síní a úpravu glykémie.
24. Bakris GL. Slowing nephropathy progression: focus on proteinuria reduction. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3 (Suppl 1):S3–S10.
- Jde o vynikající souhrn klinických studií léčby pomocí inhibitorů ACE a ARB, ovlivnění proteinurie a renálních a kardiovaskulárních výsledků.
25. Palmer BF. Proteinuria as a therapeutic target in patients with chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2007;27:287–293.
26. Abbott KC, Bakris GL. What have we learned from the current trials? *Med Clin North Am* 2004;88:189–207.
27. 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 (Suppl 1):S1–S290.
28. Sarafidis PA, Kholia N, Bakris GL. Antihypertensive therapy in the presence of proteinuria. *Am J Kidney Dis* 2007;49:12–26.
29. Jones-Burton C, Mishra SI, Fink JC, *et al.* An in-depth review of the evidence linking dietary salt intake and progression of chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2006;26:268–275.
30. Hebert LA, Wilmer WA, Falkenhain ME, *et al.* Renoprotection: one or many therapies? *Kidney Int* 2001;59:1211–1226.
31. Remuzzi G, Benigni A, Remuzzi A. Mechanisms of progression and regression of renal lesions of chronic nephropathies and diabetes. *J Clin Invest* 2006;116:288–296.
32. Cravedi P, Ruggerenti P, Remuzzi G. Intensified inhibition of renin-angiotensin system: a way to improve renal protection? *Curr Hypertens Rep* 2007;9:430–436.
- Přehled významu snížení proteinurie s důrazem na novější strategie, například přidání ARB nebo antagonistů aldosteronu k inhibitorům ACE.
33. 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.
- Metaanalýza 49 studií s 6 181 účastníky prokázala, že snížení proteinurie je při samostatném použití ARB a inhibitorů ACE podobné, ale jejich kombinace je účinnější. Autoři probírají nejasnosti o nežádoucích účincích a výsledných stavech.
34. Sarafidis PA. Proteinuria: natural course, prognostic implications and therapeutic considerations. *Minerva Med* 2007;98:693–711.
- Jedná se o důkladný přehled studií, které prokazují trvalou souvislost mezi mírou vylučování albuminu na jedné straně a rizikem kardiovaskulárních příhod a celkovou mortalitou na straně druhé, a o diskusi na téma léčebných postupů ke snížení vlivu proteinurie.
35. Alicic R, Tuttle KR. Do agents that block the RAS truly offer renoprotective effects in early stage, nonproteinuric nephropathy? *Curr Hypertens Rep* 2007;9:393–402.
- Tento vynikající přehled se zaměřuje na úpravu TK oproti inhibici RAAS u pacientů s neproteinurickou nefropatií v časném stadiu.
36. Smith SC Jr, Blair SN, Bonow RO, *et al.* AHA/ACC Guidelines for Preventing Heart Attack and Death in Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Disease: 2001 update. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1581–1583.
37. 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.
38. Ong KL, Cheung BM, Man YB, *et al.* Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension among United States adults 1999–2004. *Hypertension* 2007;49:69–75.
39. Duru OK, Li S, Jurkovic C, *et al.* Race and sex differences in hypertension control in CKD: results from the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Am J Kidney Dis* 2008;51:192–198.
40. Turley A, Roberts AP, Morley R, *et al.* Secondary prevention following coronary artery bypass grafting has improved but remains sub-optimal: the need for targeted follow-up. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2008;7:231–234.
41. Rasmussen S, Abildstrom SZ, Rasmussen JN, *et al.* Hospital variation in use of secondary preventive medicine after discharge for first acute myocardial infarction during 1995–2004. *Med Care* 2008;46:70–77.
42. Tiwari A, Tseng CL, Kern EF, *et al.* Facility variation in utilization of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Am J Manag Care* 2007;13:73–79.
43. Setoguchi S, Levin R, Winkelmayer WC. Long-term trends of angiotensin-converting enzyme inhibitor and angiotensin-receptor blocker use after heart failure hospitalization in community-dwelling seniors. *Int J Cardiol* 2008;125:172–177.
44. Berger AK, Duval S, Manske C, *et al.* Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients with congestive heart failure and chronic kidney disease. *Am Heart J* 2007;153:1064–1073.
45. Mandal AK, Markert RJ, Saklayen MG, *et al.* Diuretics potentiate angiotensin converting enzyme inhibitor-induced acute renal failure. *Clin Nephrol* 1994;42:170–174.
46. Knight EL, Glynn RJ, McIntyre KM, *et al.* Predictors of decreased renal function in patients with heart failure during angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy: results from the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD). *Am Heart J* 1999;138 (5 Pt 1):849–855.
47. Brater DC. Anti-inflammatory agents and renal function. *Semin Arthritis Rheum* 2002;32 (3 Suppl 1):33–42.
48. Huerta C, Castellsague J, Varas-Lorenzo C, Garcia Rodriguez LA. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of ARF in the general population. *Am J Kidney Dis* 2005;45:531–539.
49. Dello Strologo L, Massella L, Rizzoni G. Cyclosporine-induced transient renal hypoperfusion in adolescent transplant recipients. *Pediatr Nephrol* 1996;10:81–83.
50. Schoolwerth AC, Sica DA, Ballermann BJ, Wilcox CS, Council on the Kidney in Cardiovascular Disease and the Council for High Blood Pressure Research of the American Heart Association. Renal considerations in angiotensin converting enzyme inhibitor therapy: a statement for healthcare professionals from the Council on the Kidney in Cardiovascular Disease and the Council for High Blood Pressure Research of the American Heart Association. *Circulation* 2001;104:1985–1991.
51. Cupples WA, Braam B. Assessment of renal autoregulation. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007;292:F1105–F1123.
- Jde o vynikající přehled myogenního mechanismu a tubuloglomerulární zpětné vazby o toho, jak přispívají přímo a prostřednictvím interakcí k autoregulaci průtoku krve ledvinami a glomerulárního kapilárního tlaku.
52. Loutzenhiser R, Griffin K, Williamson G, Bidani A. Renal autoregulation: new perspectives regarding the protective and regulatory roles of the underlying mechanisms. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006;290:R1153–R1167.
53. Kumar R, Singh VP, Baker KM. The intracellular renin-angiotensin system: a new paradigm. *Trends Endocrinol Metab* 2007;18:208–214.
54. Kobori H, Nangaku M, Navar LG, Nishiyama A. The intrarenal renin-angiotensin system: from physiology to the pathobiology of hypertension and kidney disease. *Pharmacol Rev* 2007;59:251–287.
- Důkladný přehled fyziologie intrarenálního RAAS a úlohy jeho zvýšení u různých onemocnění včetně pokusů u zvířat i lidí.
55. Fliser D, Wagner KK, Loos A, *et al.* Chronic angiotensin II receptor blockade reduces (intra)renal vascular resistance in patients with type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1135–1140.
56. Lansang MC, Stevanovic R, Price DA, *et al.* ACE and non-ACE pathways in the renal vascular response to RAS interruption in type 1 diabetes mellitus. *Kidney Int* 2005;67:1033–1037.
57. Hollenber NK. Diabetes, nephropathy, and the renin system. *J Hypertens Suppl* 2006;24:S81–S87.
58. Chan LY, Leung JC, Tang SC, *et al.* Tubular expression of angiotensin II receptors and their regulation in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2306–2317.

59. Thomson SC, Vallon V, Blantz RC. Kidney function in early diabetes: the tubular hypothesis of glomerular filtration. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004;286:F8–F15.
60. Patzak A, Persson AE. Angiotensin II-nitric oxide interaction in the kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2007;16:46–51.
- Jedná se o přehled interakcí mezi Ang II a oxidem dusnatým i úlohy reaktivních druhů kyslíku v tubuloglomerulární zpětné vazbě a GF.
61. Arima S, Ito S. The mechanisms underlying altered vascular resistance of glomerular afferent and efferent arterioles in diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1966–1969.
62. Sochett EB, Cherney DZ, Curtis JR, *et al.* Impact of renin angiotensin system modulation on the hyperfiltration state in type 1 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:1703–1709.
63. Hollenberg NK. Renal implications of angiotensin receptor blockers. *Am J Hypertens* 2001;14 (7 Pt 2):237S–241S.
64. Griffin KA, Picken MM, Bidani AK. Deleterious effects of calcium channel blockade on pressure transmission and glomerular injury in rat remnant kidneys. *J Clin Invest* 1995;96:793–800.
65. Christensen PK, Akram K, Konig KB, Parving HH. Autoregulation of glomerular filtration rate in patients with type 2 diabetes during isradipine therapy. *Diabetes Care* 2003;26:156–162.
66. Bakris GL, Weir MR. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine: is this a cause for concern? *Arch Intern Med* 2000;160:685–693.
67. Hansen HP, Rossing P, Tarnow L, *et al.* Increased glomerular filtration rate after withdrawal of long-term antihypertensive treatment in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1995;47:1726–1731.
68. Toto RD, Mitchell HC, Lee HC, *et al.* Reversible renal insufficiency due to angiotensin converting enzyme inhibitors in hypertensive nephrosclerosis. *Ann Intern Med* 1991;115:513–519.
69. Van Praet JT, De Vriese AS. Prevention of contrast-induced nephropathy: a critical review. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2007;16:336–347.
- Tento důkladný přehled nefropatie indukované kontrastní látkou se zaměřuje na všechny aspekty prevence.
70. Toprak O. Risk markers for contrast-induced nephropathy. *Am J Med Sci* 2007;334:283–290.
71. Gupta RK, Kapoor A, Tewari S, *et al.* Captopril for prevention of contrast-induced nephropathy in diabetic patients: a randomised study. *Indian Heart J* 1999;51:521–526.
72. Toprak O, Cirit M, Bayata S, *et al.* The effect of preprocedural captopril on contrast-induced nephropathy in patients who underwent coronary angiography. *Anadolu Kardiyol Derg* 2003;3:98–103.
73. Cirit M, Toprak O, Yesil M, *et al.* Angiotensin-converting enzyme inhibitors as a risk factor for contrast-induced nephropathy. *Nephron Clin Pract* 2006;104:c20–c27.
74. Dangas G, Iakovou I, Nikolsky E, *et al.* Contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in relation to chronic kidney disease and hemodynamic variables. *Am J Cardiol* 2005;95:13–19.
75. Ruggenenti P, Perna A, Remuzzi G, Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia. ACE inhibitors to prevent end-stage renal disease: when to start and why possibly never to stop: a post hoc analysis of the REIN trial results. *Ramipril Efficacy in Nephropathy*. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2832–2837.
76. Klahr S. Primary and secondary results of the modification of diet in renal disease study. *Miner Electrolyte Metab* 1996;22:138–142.
77. 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.
78. Hebert LA. Optimizing ACE-inhibitor therapy for chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006;354:189–191.
79. Hollenberg NK. Medical therapy for renovascular hypertension: a review. *Am J Hypertens* 1988;1 (4 Pt 2):338S–343S.
80. Losito A, Errico R, Santiroso P, *et al.* Long-term follow-up of atherosclerotic renovascular disease. Beneficial effect of ACE inhibition. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1604–1609.
81. Textor SC. Renovascular hypertension in 2007: where are we now? *Curr Cardiol Rep* 2007;9:453–461.
82. Garovic V, Textor SC. Renovascular hypertension: current concepts. *Semin Nephrol* 2005;25:261–271.
83. Brammah A, Robertson S, Tait G, Isles C. Bilateral renovascular disease causing cardiorenal failure. *BMJ* 2003;326:489–491.
84. Devoy MA, Tomson CR, Edmunds ME, *et al.* Deterioration in renal function associated with angiotensin converting enzyme inhibitor therapy is not always reversible. *J Intern Med* 1992;232:493–498.
85. Bax L, Mali WP, Buskens E, *et al.* The benefit of Stent placement and blood pressure and lipid-lowering for the prevention of progression of renal dysfunction caused by Atherosclerotic ostial stenosis of the Renal artery. The STAR-study: rationale and study design. *J Nephrol* 2003;16:807–812.
86. Cooper CJ, Murphy TP, Matsumoto A, *et al.* Stent revascularization for the prevention of cardiovascular and renal events among patients with renal artery stenosis and systolic hypertension: rationale and design of the CORAL trial. *Am Heart J* 2006;152:59–66.
87. Mistry S, Ives N, Harding J, *et al.* Angioplasty and Stent for Renal Artery Lesions (ASTRAL trial): rationale, methods and results so far. *J Hum Hypertens* 2007;21:511–515.
88. Zalunardo N, Tuttle KR. Atherosclerotic renal artery stenosis: current status and future directions. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004;13:613–621.
89. Athyros VG, Mikhailidis DP, Kakafika AI, *et al.* Angiotensin II reactivation and aldosterone escape phenomena in renin-angiotensin-aldosterone system blockade: is oral renin inhibition the solution? *Expert Opin Pharmacother* 2007;8:529–535.
90. Toto R, Palmer BF. Rationale for combination angiotensin receptor blocker and angiotensin-converting enzyme inhibitor treatment and end-organ protection in patients with chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2007;28:372–380.
- Jde o vynikající diskuzi na téma fyziologie RAAS a klinických přínosů blokády RAAS u pacientů s CKD a přehled studií s kombinací inhibitorů ACE a ARB.
91. Weir MR. Effects of renin-angiotensin system inhibition on end-organ protection: can we do better? *Clin Ther* 2007;29:1803–1824.
- Jde o kritický přehled 11 klinických studií účinků inhibitorů ACE, ARB nebo jejich kombinace na poškození cílových orgánů.
92. Bakris GL, Ruilope L, Locatelli F, *et al.* Treatment of microalbuminuria in hypertensive subjects with elevated cardiovascular risk: results of the IMPROVE trial. *Kidney Int* 2007;72:879–885.
93. Jennings DL, Kalus JS, Coleman CI, *et al.* Combination therapy with an ACE inhibitor and an angiotensin receptor blocker for diabetic nephropathy: a meta-analysis. *Diabet Med* 2007;24:486–493.
94. MacKinnon M, Shurraw S, Akbari A, *et al.* Combination therapy with an angiotensin receptor blocker and an ACE inhibitor in proteinuric renal disease: a systematic review of the efficacy and safety data. *Am J Kidney Dis* 2006;48:8–20.
95. Phillips CO, Kashani A, Ko DK, *et al.* Adverse effects of combination angiotensin II receptor blockers plus angiotensin-converting enzyme inhibitors for left ventricular dysfunction: a quantitative review of data from randomized clinical trials. *Arch Intern Med* 2007;167:1930–1936.
- Metaanalýza randomizovaných kontrolovaných studií hodnotila obavy ohledně profilu bezpečnosti kombinace ARB s inhibitory ACE u pacientů se symptomatickou dysfunkcí levé komory.
96. Linas SL. Are two better than one? Angiotensin-converting enzyme inhibitors plus angiotensin receptor blockers for reducing blood pressure and proteinuria in kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3 (Suppl 1): S17–S23.

Hodnocení současných kombinací antihypertenziv s fixní dávkou při léčbě hypertenze

Apurv Khanna, Lance Lefkowitz a William B. White

Division of Hypertension and Clinical Pharmacology, Pat and Jim Calhoun Cardiology Center, University of Connecticut School of Medicine, Farmington, Connecticut, USA

Adresa pro korespondenci: Apurv Khanna, MD, Division of Hypertension and Clinical Pharmacology, Calhoun Cardiology Center, University of Connecticut School of Medicine, 263 Farmington Avenue, Farmington, CT 06030-3940, USA
E-mail: akhanna@uchc.edu

Evaluation of recent fixed-dose combination therapies in the management of hypertension
Curr Opin Nephrol Hypertens 2008;17:477–483
© 2008 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

Účel přehledu

Léčba hypertenze zatím dosahuje suboptimálních výsledků, přičemž dostatečné úpravy krevního tlaku dosáhne maximálně polovina pacientů. „Sedmá zpráva“ JNC (Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, JNC-7) uvádí ve svých doporučeních u pacientů s hypertenzí 2. stupně vhodnost zahájení léčby kombinací dvou antihypertenziv. Tento přehledový článek hodnotí lékové kombinace, které mají aditivní antihypertenzní účinky, a kombinace, které tyto aditivní účinky na krevní tlak vykazují v menší míře při současném zvýšení výskytu nežádoucích účinků.

Nové poznatky

Výsledky posledních průlomových klinických studií prokázaly, že kombinace blokátoru kalciových kanálů a inhibitoru angiotensin-konvertujícího enzymu vykazují lepší výsledky než kombinace diuretika s inhibitorem angiotensin-konvertujícího enzymu při sníženém výskytu kardiovaskulárních příhod. Navíc u pacientů s cévním onemocněním a s poměrně dobře kontrolovanou hypertenzí neovlivnila kombinace inhibitoru angiotensin-konvertujícího enzymu a blokátoru receptoru pro angiotensin kardiovaskulární hodnocené parametry v porovnání s monoterapií jedním z uvedených léků a vedla k mírně zvýšenému výskytu nežádoucích účinků.

Souhrn

Kombinovaná antihypertenzní léčba (např. inhibitor angiotensin-konvertujícího enzymu/blokátor kalciových kanálů, inhibitor angiotensin-konvertujícího enzymu/diuretikum, blokátor receptoru pro angiotensin/diuretikum) jako úvodní léčba hypertenze 2. stupně může vést k významně lepší úpravě krevního tlaku než monoterapie.

Klíčová slova

antagonisté kalcia, blokátor receptoru pro angiotensin, hypertenze 2. stupně, inhibitor angiotensin-konvertujícího enzymu, kombinace antihypertenziv

Úvod

Prevalence hypertenze u dospělých osob v USA se odhaduje nejméně na 65 milionů osob [1]. Další 31 % populace má prehypertenzi [2]. Pravděpodobnost rozvoje hypertenze někdy v průběhu života v USA se blíží hodnotě 90 % [3]. Podle doporučení JNC-7 (Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure) je třeba snížit hodnotu krevního tlaku (TK) u většiny pacientů na 140/90 mm Hg a u pacientů s diabetem nebo s onemocněním ledvin dokonce na nižší hodnotu – 130/80 mm Hg [4]. Účinná dlouhodobá úprava TK při hodnotách nižších než 140/90 mm Hg může snižovat výskyt srdečního selhání o více než 50 %, výskyt infarktu myokardu (IM) o 25 % a výskyt cévní mozkové příhody téměř o 40 % [5]. Podle posledních údajů z dotazníkového průzkumu National Health and Nutrition Examination Survey [1] se cílových hodnot TK daří bohužel dosa-

hovat přibližně pouze u jedné poloviny farmakologicky léčených pacientů. Vzhledem k významu léčby hypertenze 2. stupně navrhuji doporučené postupy (guidelines) pro léčbu hypertenze u pacientů, jejichž TK přesahuje cílové hodnoty o 20/10 mm Hg, zahajovat terapii kombinací dvou nebo více antihypertenziv (tab. 1).

Doporučení JNC-7 navrhuje u pacientů s hypertenzí 2. stupně, definovanou jako systolický TK (STK) 160 mm Hg nebo více (≥ 20 mm Hg nad cílovou hodnotou) nebo diastolický TK (DTK) 100 mm Hg nebo více (≥ 10 mm Hg nad cílovou hodnotou), zahájit léčbu dvojkombinací antihypertenziv [4]. I podle doporučení společnosti European Society of Hypertension (ESH) je vhodné zahájit léčbu hypertenze u pacientů s vysokým celkovým kardiovaskulárním rizikem kombinací léků [6]. Podobně se doporučení americké National Kidney Foundation (NKF) vyslovují u pacientů s STK vyšším o 20 mm Hg nebo více, než je cílová hodnota, pro zahájení léčby hypertenze kombinací léků, a to podle stupně

Tabulka 1 Doporučení úvodní kombinované terapie při léčbě hypertenze

Doporučení pro léčbu hypertenze	Hodnoty krevního tlaku vyžadující zahájení kombinované léčby
JNC-7	STK > 20 mm Hg nebo DTK > 10 mm Hg nad cílovou hodnotou
ESH	vysoce riziková pacientí podle celkového kardiovaskulárního rizika
NKF	STK > 20 mm Hg nad cílovou hodnotou podle stadia chronického onemocnění ledvin a kardiovaskulárního rizika
ADA	pacienti s TK > 130/80 mm Hg a s diabetem 2. typu

ADA – American Diabetes Association; DTK – diastolický krevní tlak; ESH – European Society of Hypertension; JNC-7 – Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; NKF – National Kidney Foundation; STK – systolický krevní tlak

pokročilosti onemocnění ledvin a výše kardiovaskulárního rizika [7]. Společnost American Diabetes Association (ADA) je rovněž zastáncem použití kombinace léků u pacientů s diabetem 2. typu a s TK vyšším než 130/80 mm Hg [8].

Opodstatněnost zahájení léčby hypertenze kombinací léků

Opodstatněnost zahájení léčby hypertenze kombinací léků vychází z našeho poznání hypertenze jako multifaktoriálního patologického děje s několika mechanismy, které se podílejí na zvýšení TK. Použití kombinace léků může pacientům prospět několika potenciálně navzájem se doplňujícími farmakologickými mechanismy účinku, synergickými nebo aditivními účinky různých léků a snížením výskytu nežádoucích účinků, neboť základní léky lze podávat v nižších dávkách. V dalším textu popisujeme různé kombinace antihypertenziv s prokázaným přínosem při léčbě hypertenze.

Antagonisté kalcia s blokátory osy renin–angiotensin

Z různých kombinací antihypertenziv, které jsou k dispozici, se velmi často používá kombinace blokátoru kalciových kanálů (BKK) a inhibitoru angiotensin-konvertujícího enzymu (angiotensin-converting enzyme, ACE) nebo blokátoru receptoru pro angiotensin (angiotensin receptor blocker, ARB). Klinický a základní výzkum přinesl jednoznačné důkazy o tom, že BKK a blokátory systému renin–angiotensin (renin–angiotensin system, RAS) mají vazoprotektivní účinky, neboť obě skupiny antihypertenziv zlepšují endoteliální dysfunkci. Další výzkum modelů koronárních tepen u psů prokázal, že blokátory RAS i amlodipin stimulují tvorbu oxidu dusnatého a jejich kombinace má synergický účinek [9]. Jejich podávání proto může být přínosné v prevenci nebo stabilizaci aterosklerózy [9]. Randomizovaná dvojité slepá klinická studie ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) porovnávala účinnost kombinací amlodipin/benazepril a benazepril/hydrochlorothiazid v prevenci fatálních a nefatálních kardiovaskulárních příhod. Účastníci studie byli hypertenici ve věku nad 60 let, kteří

Tabulka 2 Účinky úvodní kombinované léčby na úpravu krevního tlaku po šesti měsících v klinické studii ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension)

Skupina pacientů	n	Podíl osob s úpravou TK na začátku studie (%)	Podíl osob s úpravou TK po 6 měsících ^a (%)
všichni	10 704	37,2	73,2
USA	7 415	44,4	78,3
severské země	3 289	21	61,8
muži	6 576	36,9	73,6
ženy	4 128	37,7	72,6
věk 70 let a více	4 362	35,1	72
věk do 70 let	6 342	38,7	74
běloši	9 074	36,6	73,4
černoši	1 205	38,8	70,8
Asijci	44	50	90,9
ostatní	381	44,6	73,2
DM	6 480	38	72,5 ^b
CKD ^c	1 853	37,9	70,8 ^b
ICHs	4 958	40	76,8

^a Změna oproti výchozím hodnotám uvnitř skupiny byla po šesti měsících významná ($p < 0,01$) u všech randomizovaných pacientů a ve všech podskupinách. Úprava TK byla definována jako TK < 140/90 mm Hg.

^b Míra úspěšnosti úpravy TK < 130/80 mm Hg činila u pacientů s DM 43 % a u pacientů s CKD 40 %.

^c CKD: glomerulární filtrace (GF) $\leq 60 \text{ cm}^3/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$ při výpočtu pomocí rovnice MDRD (Modification of Diet in Renal Disease).

CKD (chronic kidney disease) – chronické onemocnění ledvin; DM – diabetes mellitus; ICHs – ischemická choroba srdeční; TK – krevní tlak

měli kardiovaskulární onemocnění nebo onemocnění ledvin a/nebo dva cílové orgány poškozené hypertenzí. Úspěšnost úpravy TK (klinický TK < 140/90 mm Hg) byla hodnocena při vstupu do studie a po šesti měsících. Samostatné analýzy byly provedeny pro hodnotu TK < 130/80 mm Hg u pacientů s diabetem a s chronickým onemocněním ledvin (chronic kidney disease, CKD).

Dosažená úspěšnost úpravy TK pro celou kohortu ve studii ACCOMPLISH je uvedena v tabulce 2. V americké kohortě dosáhla míra úspěšnosti úpravy TK 78 %. U účastníků s diabetes mellitus byla míra úspěšnosti úpravy TK 72,5 % a u pacientů s CKD 70,8 % [10**].

Podobně byly antihypertenzní vlastnosti kombinace vysokých dávek inhibitoru ACE trandolaprilu a blokátoru kalciových kanálů verapamilu hodnoceny pomocí údajů ze studii TV-51 [11] a INVEST (International Verapamil-Trandolapril Study) [12]. Léčbou kombinací trandolaprilu a verapamilu se dosahovalo významně většího poklesu systolického a diastolického TK než monoterapií jedním z těchto léků. Účinek lékové kombinace na snížení TK dosažené během krátkodobého sledování (ve studii TV-51 6 týdnů) byl potvrzen i během delšího sledování (ve studii INVEST 24 měsíců) [13*].

Účinnost léčby kombinací BKK a ARB byla rovněž ověřována ve dvou mezinárodních multicentrických randomizovaných dvojité slepých placebem kontrolovaných klinických studiích. Různé kombinace dávek amlodipinu a valsartanu byly podávány jednou denně pacientům s mírnou

až středně těžkou esenciální hypertenzí. S výjimkou několika kombinací amlodipinu v dávce 2,5 mg byla kombinovaná farmakoterapie v obou studiích spojena s významně větším poklesem STK a DTK než monoterapie jednotlivými léky a placebem ($p < 0,05$). Navíc výskyt periferních otoků byl při kombinaci léků významně nižší než při monoterapii amlodipinem a srovnatelný s hodnotou dosaženou při podávání placeba [14].

Blokátory systému renin–angiotensin a diuretika

V současné době je k dispozici několik kombinací inhibitorů ACE nebo ARB spolu s diuretikem. Thiazidová diuretika snižují TK ovlivněním natriurézy a snížením plazmatického objemu a časem i snížením periferní cévní rezistence. Deplece sodíku však vede k aktivaci RAS, ke zvýšenému uvolňování reninu a k tvorbě angiotensinu II, což omezuje účinnost diuretika. Angiotensin II způsobuje vazokonstrikci, zadržování soli a aktivaci sympatického nervového systému a má další škodlivé účinky na srdce, ledviny a cévní systém. Kombinace ARB s diuretikem snižuje retenci sodíku a vazokonstrikci zprostředkovanou angiotensinem spolu se snížením plazmatického objemu a vede ke zvýšené účinnosti obou jednotlivých antihypertenziv [15].

Porovnání účinnosti a bezpečnosti fixní dávky kombinace irbesartanu s hydrochlorothiazidem (HCTZ) oproti monoterapii těmito léky při léčbě hypertenze 2. stupně bylo hodnoceno v dvojité slepé klinické studii s paralelními skupinami, které se zúčastnilo 135 zdravotnických zařízení [16]. Po osmi týdnech ve skupině s kombinací irbesartan/HCTZ klesl STK oproti výchozím hodnotám o 27,1 mm Hg, ve skupině s irbesartanem o 22,1 mm Hg a ve skupině s HCTZ o 15,7 mm Hg. Podobně průměrný pokles DTK oproti výchozím hodnotám po osmi týdnech léčby byl ve skupině s kombinací irbesartan/HCTZ 14,6 mm Hg oproti 11,6 mm Hg ve skupině s irbesartanem a 7,3 mm Hg ve skupině s HCTZ [16].

Dodatečná (*post hoc*) analýza souhrnných výsledků dvou multicentrických randomizovaných dvojité slepých klinických studií kontrolovaných aktivní látkou hodnotila antihypertenzi účinnost a snášenlivost fixní dávky kombinace irbesartan/HCTZ u 796 pacientů s hypertenzí 1. nebo 2. stupně podle věku, přítomnosti či nepřítomnosti obezity, diabetu 2. typu a vysokého kardiovaskulárního rizika podle definice Světové zdravotnické organizace (SZO). Pokles STK/DTK byl podobný bez ohledu na věk, výskyt obezity a přítomnost diabetu 2. typu a ve skupině s vysokým rizikem byl vyšší než u pacientů s nízkým rizikem [17].

Kombinace blokátorů systému renin–angiotensin

Inhibitory ACE a ARB se ve svém mechanismu účinku na systém renin–angiotensin liší. Inhibitory ACE brání tvorbě angiotensinu II, ačkoli angiotensin II se může stále tvořit alternativními cestami. Inhibitory ACE však přerušují odbourávání bradykininu, což dále potenciálně zesiluje mechanismus vazodilatace na základě působení oxidu dusnatého a prostacyklinu. Naopak ARB selektivně brání vazbě angio-

otensinu II na receptor pro angiotensin 1. podtypu (AT_1), přičemž vynechává potenciálně příznivé účinky receptoru AT_2 . U některých typů pacientů může dvojitá blokáda systému renin–angiotensin účinně překonávat škodlivé účinky angiotensinu II působením na receptor AT_1 , přičemž umožní další účinky inhibitoru ACE [18]. Metaanalýza výsledků randomizovaných kontrolovaných klinických studií provedených v roce 2005 ukázala, že kombinace inhibitoru ACE a ARB (ARB přidáván k monoterapii inhibitorem ACE a TK porovnáván s TK při monoterapii inhibitorem ACE) snížila krevní tlak při 24hodinovém holterovském monitorování o 4,7/3,0 mm Hg a při kombinaci ARB a inhibitoru ACE (inhibitor ACE přidáván k monoterapii ARB a TK porovnáván s TK při monoterapii ARB) o 3,8/2,9 mm Hg. Podobná zjištění byla učiněna i při klinickém měření TK [19]. Většina studií však používala při monoterapii submaximální dávky. Navíc se těchto studií účastnil malý počet pacientů ve skupinách léčených kombinací, studie měly poměrně krátkou dobu trvání a pouze ve třech studiích byla vstupním kritériem nekomplikovaná esenciální hypertenze. Proto stále není známo, zda jsou dlouhodobé účinky inhibitorů ACE a ARB na TK – pokud se podávají v maximálním dávkování – aditivní [18].

Tuto otázku pomůže zodpovědět studie OnTarget (Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial), která je se svými více než 28 000 zařazenými pacienty s požadavkem na úpravu TK v klinické praxi největší kardiovaskulární klinickou studií svého druhu. Cílem této studie je objasnit účinnost monoterapie ramiprilem a telmisartanem nebo jejich kombinace v prevenci úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatálního akutního IM, nefatálního cévní mozkové příhody a hospitalizace s městnavým srdečním selháním v průběhu sledování v délce 5,5 roku [20].

Inhibitory ACE, stejně jako ARB, zmírňují zpětnovazebnou inhibici uvolňování reninu inhibicí tvorby nebo působení angiotensinu II, což vede ke zvýšení plazmatické koncentrace reninu a plazmatické reninové aktivity [21]. Aliskiren je první z nové skupiny perorálně účinných přímých inhibitorů reninu, který je registrován pro léčbu hypertenze a blokuje reninový systém v době aktivace přímou inhibicí plazmatické reninové aktivity bez ohledu na synergické zvýšení plazmatické koncentrace reninu. Oparil a spol. [22] provedli osmitýdenní placebem kontrolovanou klinickou studii s paralelními skupinami, v níž se hodnotil vliv postupného zvyšování dávky aliskirenu na snížení TK při duální intervenci v reninovém systému s maximálními doporučenými dávkami aliskirenu a valsartanu. Studie se zúčastnilo 1 601 pacientů s esenciální hypertenzí 1. a 2. stupně. Léčba kombinací aliskirenu a valsartanu snížila průměrný TK oproti výchozím hodnotám významně větší měrou než monoterapie jedním z uvedených léků nebo podávání placeba ($p < 0,0001$). Navíc podíl pacientů, u nichž bylo dosaženo úpravy TK, byl ve skupině léčené kombinací významně vyšší (49 %) než ve skupině s monoterapií aliskirenem (37 %; $p = 0,0005$) nebo valsartanem (34 %; $p < 0,0001$). Nežádoucí

účinky se vyskytovaly se stejnou četností v obou skupinách s monoterapií, ve skupině s kombinovanou léčbou i v placebové skupině. Podíl pacientů se sérovou koncentrací draslíku vyšší než 5,5 mmol/l kdykoli po vstupu do studie byl ve skupině léčené kombinací mírně vyšší než v obou skupinách s monoterapií a v placebové skupině. Hodnoty se však před ukončením studie u většiny pacientů vrátily do normálního rozmezí bez nutnosti vysazení léků. Počet pacientů se sérovou koncentrací draslíku 6,0 mmol/l a vyšší byl ve všech skupinách v podstatě stejný [22*].

Kombinace beta-blokátorů s blokátory systému renin–angiotensin

Ačkoli předchozí kombinace antihypertenziv prokázaly přínos v léčbě hypertenze, jiné kombinace tento přínos neprokázaly v důsledku nežádoucích účinků jejich jednotlivých složek. Jednou takovou kombinací je beta-blokátor metoprolol s inhibítorem ACE nebo s ARB. V klinické studii GEMINI (Glycemic Effect in Diabetes Mellitus: Carvedilol-Metoprolol Comparison in Hypertension) byli pacienti s diabetem 2. typu a s hypertenzí randomizováni do skupiny léčené carvedilolem nebo do skupiny léčené metoprololem. Všichni pacienti měli nasazenu základní léčbu inhibítorem ACE nebo ARB. Pacienti léčení metoprololem vykazovali nárůst tělesné hmotnosti. Vzestup tělesné hmotnosti byl nejvýraznější u pacientů, kteří nebyli léčeni inzulinem. Carvedilol však s významným vzestupem tělesné hmotnosti spojen nebyl [23]. První výsledky studie GEMINI ukázaly, že ačkoli carvedilol a metoprolol měly srovnatelný účinek na snížení TK, jejich vliv na úpravu glykémie byl odlišný. Metoprolol významně zvyšoval koncentraci HbA_{1c}, zatímco carvedilol úpravu glykémie nezhoršoval [24].

Kombinace beta-blokátorů s diuretiky

Další kombinací, u které se opakovaně uvádějí četné nepříznivé metabolické účinky, je kombinace beta-blokátoru a diuretika. Klinická studie ALPINE (Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation) porovnávala kombinaci beta-blokátoru a diuretika s kombinací ARB a BKK. Tato studie zjistila několik nepříznivých účinků kombinace beta-blokátoru a diuretika, například zvýšenou sérovou koncentraci inzulinu nalačno a glykémii nalačno, vzestup koncentrace triglyceridů, pokles koncentrace cholesterolu lipoproteinů o vysoké hustotě (high-density lipoprotein, HDL) a vzestup poměru lipoproteinů o nízké hustotě vůči HDL a poměru apolipoprotein B/apolipoprotein A-I. Navíc byly vyskytnuty metabolického syndromu a nově zachycené případy diabetu ve skupině léčené beta-blokátorem a diuretikem častější než ve skupině léčené ARB a BKK [25].

Pacienti s chronickým onemocněním ledvin

Cílem léčby krevního tlaku u pacientů s chronickým onemocněním ledvin je jeho snížení pod hodnotu 130/80 mm

Tabulka 3 Doporučení pro kombinovanou léčbu ve speciálních populacích

Onemocnění	Kombinovaná léčba
chronické onemocnění ledvin	
GF > 40 ml/min	thiazidové diuretikum a inhibitor ACE/ARB
GF 40 ml/min	
proteinurie > 1 g/den	kličkové diuretikum a inhibitor ACE/ARB
	inhibitor ACE a ARB
diabetes mellitus	inhibitor ACE a BKK
	inhibitor ACE a diuretikum
srdeční onemocnění	inhibitor ACE a BKK
	inhibitor ACE a diuretikum
cerebrovaskulární onemocnění	inhibitor ACE a diuretikum

ACE – angiotensin-konvertující enzym; ARB (angiotensin receptor blocker) – blokátor receptoru pro angiotensin; BKK – blokátor kalciových kanálů; GF – glomerulární filtrace

Hg, což je v souladu s několika národními a mezinárodními doporučeními. U pacientů s proteinurií vyšší než 1 g/den je při léčbě antihypertenzivy rovněž nutno dosáhnout snížení proteinurie. Klinická studie ROAD (Renoprotection of Optimal Anti-Proteinuric Doses) prokázala, že postupné zvyšování dávky inhibitoru ACE nebo ARB s cílem úpravy proteinurie nabízí další přínos v primárním hodnoceném parametru zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu a dosažení terminálního selhání ledvin (end stage renal disease, ESRD) nebo úmrtí [26**]. Nedávno provedená metaanalýza hodnotila relativní účinky ARB, inhibitorů ACE a jejich kombinace při snižování proteinurie. Údaje ze 49 studií, jichž se zúčastnilo celkem 6 181 osob, prokázaly, že pokles proteinurie při léčbě pomocí ARB a inhibitorů ACE je podobný, avšak jejich kombinace je účinnější než tyto léky v monoterapii [27*] (tab. 3).

Vzhledem k tomu, že hypertenze u pacientů s onemocněním ledvin je často volum-dependentní, představuje optimální úvodní léčbu u těchto jedinců kombinace thiazidového diuretika s inhibítorem ACE nebo s ARB. Při poklesu glomerulární filtrace (GF) pod 40 ml/min mohou thiazidová diuretika pozbývat svou účinnost. U těchto pacientů s pokročilým onemocněním se obvykle používají kličková diuretika [28].

Pacienti s diabetes mellitus

Je stále jasnější, že u pacientů s diabetem a hypertenzí je pro dosažení dostatečné úpravy TK nutná kombinovaná léčba. Účinky rutinního podávání kombinace inhibitoru ACE a diuretika na výskyt závažných cévních příhod u diabetiků bez ohledu na výchozí hodnotu TK nebo použití dalších antihypertenziv byly nedávno hodnoceny v klinické studii ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron-MR Controlled Evaluation). V této klinické studii bylo více než 11 000 pacientů s diabetem 2. typu randomizováno do skupin užívajících fixní kombinaci perindoprilu a indapamidu nebo odpovídající

cí placebo navíc ke své současné léčbě. Po průměrné době sledování 4,3 roku došlo u pacientů zařazených k aktivní léčbě oproti pacientům, kteří dostávali placebo, k poklesu STK v průměru o 5,6 mm Hg a DTK o 2,2 mm Hg. Navíc se relativní riziko závažných makrovaskulárních nebo mikrovaskulárních příhod v aktivně léčené skupině oproti skupině placebové snížilo o 9 %. Relativní riziko úmrtí v důsledku kardiovaskulárních onemocnění se v aktivně léčené skupině oproti skupině placebové snížilo o 18 % a úmrtí ze všech příčin o 14 %. Léky ve studii byly dobře snášeny, vyžadovaly minimální sledování pacientů nebo titraci, a jsou proto vhodné pro použití v široké škále klinických situací na celém světě. Pokud by se přínos pozorovaný ve studii ADVANCE vztáhl alespoň na polovinu světové populace diabetiků, bylo by možné v průběhu pěti let zabránit více než milionu úmrtí [29**].

Pacienti se srdečním onemocněním

Hypotézu, že doba do dosažení cílové hodnoty TK ovlivňuje kardiovaskulární hodnocené parametry u vysoce rizikových pacientů, podporují údaje z nedávno dokončených klinických studií. Klinická studie PICXEL (Perindopril/Indapamide in a Double-blind Controlled Study Versus Enalapril in Left Ventricular Hypertrophy) porovnávala účinnost strategie založené na kombinované léčbě první linie používající perindopril/indapamid oproti monoterapii enalapilem při snížení hypertrofie levé komory (left ventricular hypertrophy, LVH) u pacientů s hypertenzí. V jednoleté multicentrické randomizované dvojité slepé klinické studii dostávali pacienti zvyšující se dávky perindoprilu/indapamidu nebo enalaprilu. Při vstupu do studie a na konci léčby byly hodnoceny změny TK a echokardiografické měření LVH. Krevní tlak klesl ve skupině s kombinovanou léčbou významně více než ve skupině léčené enalapilem. Index hmotnosti levé komory (left ventricular mass, LVM) se ve skupině léčené kombinací rovněž významně snížil ($p < 0,0001$). Vnitřní průměr levé komory a tloušťka zadní stěny a mezikomorového septa se při kombinované léčbě také významně zmenšily ($p < 0,0001$) [30].

Účinek duální blokády systému RAS na transformující růstový faktor (transforming growth factor, TGF) β -1 a na funkci levé komory u hypertoniků byl hodnocen i v randomizované dvojité slepé klinické studii, v níž byli pacienti náhodně zařazeni do tří skupin – s léčbou samotným losartanem, samotným ramipilem a kombinací těchto dvou léků – po dobu 24 týdnů. Všechny skupiny měly srovnatelné složení, co se týče pohlaví, věku, BMI, TK a LVM. Na konci léčby byl absolutní i procentuální pokles TGF- β -1 a zmenšení LVM u pacientů léčených kombinací významně vyšší než ve skupinách léčených losartanem nebo ramipilem. Nebyl zjištěn významný pokles absolutního nebo procentuálního poklesu TK. Tato studie prokázala dodatečný kardioprotektivní účinek duální blokády systému RAS u hypertoniků [31].

Pacienti s cerebrovaskulárním onemocněním

Při snižování výskytu cerebrovaskulárních příhod u hypertoniků, zvláště pokud mají diabetes, může být přínosná kombinace diuretika a inhibitoru ACE. V klinické studii ADVANCE byl výskyt závažných cerebrovaskulárních příhod, včetně cévních mozkových příhod, transitorní ischemické ataky (TIA) a subarachnoidálního krvácení, porovnáván u aktivně léčené skupiny, která dostávala fixní kombinaci perindopril/indapamid, a u kontrolní skupiny, která dostávala placebo. Pacienti ve skupině léčené perindoprilem s indapamidem vykazovali u závažných cerebrovaskulárních příhod 6% snížení relativního rizika a u ostatních cerebrovaskulárních příhod 21% snížení relativního rizika. Ačkoli tyto rozdíly nedosáhly statistické významnosti, údaje ukazují, že kombinace diuretik s inhibitorem ACE může být přínosná při antihypertenzní léčbě u všech pacientů s cévní mozkovou příhodou nebo s TIA [29**]. Tyto nálezy jsou také v souladu s doporučeními společností American Heart Association/American Stroke Association z roku 2006, která podporují používání diuretik a kombinace diuretika a inhibitoru ACE u těchto pacientů [32].

Použití kombinované léčby u vysoce rizikových hypertoniků – současné důkazy

V březnu 2008 byly na půdě American College of Cardiology předneseny výsledky dvou velkých klinických studií kombinované léčby, již zmíněných v tomto článku. Hlavní výsledky z klinické studie ACCOMPLISH [9,10**] prokázaly, že u těchto pacientů s hypertenzí a s vysokým rizikem kardiovaskulárních komplikací vedla kombinace inhibitoru ACE/BKK ke snížení kardiovaskulární morbidity a mortality o 20 % oproti léčbě kombinací inhibitor ACE/diuretikum. Pacienti ve skupině léčené kombinací inhibitor ACE/BKK vykazovali významně nižší výskyt kardiovaskulárního úmrtí, IM, cévních mozkových příhod, hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris a nutnost koronárních revaskularizačních výkonů [33].

Studie OnTarget porovnávala inhibitor ACE ramipril, ARB telmisartan a kombinaci těchto dvou léků u pacientů s cévním onemocněním nebo u vysoce rizikových pacientů s diabetem. Pacienti ve skupinách s telmisartanem a s kombinací těchto dvou léků dosáhli nižšího TK než pacienti léčení pouze ramipilem. Bez ohledu na tento mírně výraznější antihypertenzní účinek (2/1 mm Hg) nevedla duální blokáda v této populaci k žádnému dalšímu klinickému přínosu [34**]. Zde je třeba zmínit, že řada pacientů ve studii OnTarget při vstupu do studie neměla nekontrolovanou hypertenzi, což je rozdíl oproti většině ostatních zmiňovaných studií, které hodnotily kombinovanou léčbu (tab. 4). Kombinovaná léčba neprokázala v porovnání s použitím samotného inhibitoru ACE nebo ARB vyšší účinek na snížení primárních nebo sekundárních hodnocených parametrů. Primárním hodnoceným parametrem byl souhrnný výskyt

Tabulka 4 Četnost výskytu primárního hodnoceného parametru, jeho složek a úmrtí v klinické studii OnTarget

Hodnocený parametr	Ramipril (n = 8 576)	Telmisartan (n = 8 542)	Kombinovaná léčba (n = 8 502)	Poměr rizik (95% CI)	
				Telmisartan oproti ramiprilu	Kombinovaná léčba oproti ramiprilu
Úmrtí z kardiovaskulárních příčin, IM, CMP nebo hospitalizace pro srdeční selhání ^a	1 412 (16,5 %)	1 423 (16,7 %)	1 386 (16,3 %)	1,01 (0,94–1,09)	0,99 (0,92–1,07)
Úmrtí z kardiovaskulárních příčin, IM nebo CMP ^b	1 210 (14,1 %)	1 190 (13,9 %)	1 200 (14,1 %)	0,99 (0,91–1,07)	1,00 (0,93–1,09)
Infarkt myokardu ^c	413 (4,8 %)	440 (5,2 %)	438 (5,2 %)	1,07 (0,94–1,22)	1,08 (0,94–1,23)
Cévní mozková příhoda ^c	405 (4,7 %)	369 (4,3 %)	373 (4,4 %)	0,91 (0,79–1,05)	0,93 (0,81–1,07)
Hospitalizace pro srdeční selhání ^c	354 (4,1 %)	394 (4,6 %)	332 (3,9 %)	1,12 (0,97–1,29)	0,95 (0,82–1,10)
Úmrtí z kardiovaskulárních příčin	603 (7,0 %)	598 (7,0 %)	620 (7,3 %)	1,00 (0,89–1,12)	1,04 (0,93–1,17)
Úmrtí z jiných než kardiovaskulárních příčin	411 (4,8 %)	391 (4,6 %)	445 (5,2 %)	0,96 (0,83–1,10)	1,10 (0,96–1,26)
Úmrtí z jakékoli příčiny	1 014 (11,8 %)	989 (11,6 %)	1 065 (12,5 %)	0,98 (0,90–1,07)	1,07 (0,98–1,16)

Převzato se svolením z [34**].

^a Pacienti v této kategorii mohli prodělat několik hodnocených příhod. Počet příhod byl 2 058 (24,0 %) ve skupině s ramipilem, 2 042 (23,9 %) ve skupině s telmisartanem a 2 000 (23,5 %) ve skupině s kombinovanou léčbou. Rozdíly nebyly statisticky významné ($p = 0,83$ pro telmisartan oproti ramiprilu a $p = 0,38$ pro kombinovanou léčbu oproti ramiprilu).

^b Tento souhrnný parametr byl primárním hodnoceným parametrem ve studii HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) [5].

^c V této kategorii se u pacientů mohlo vyskytnout současně několik příhod. Do této kategorie patří fatální i nefatální příhody.

CI (confidence interval) – interval spolehlivosti; CMP – cévní mozková příhoda; IM – infarkt myokardu

úmrtí z kardiovaskulárních příčin, IM, cévních mozkových příhod nebo hospitalizace pro srdeční selhání. Kombinovaná léčba však významně zvyšovala riziko hypotenze, synkopy, renální dysfunkce a hyperkalémie [34**].

Závěr

Bez ohledu na to, že hypertenze je celosvětově považována za závažný zdravotní problém, zůstává její léčba prakticky v každé klinické situaci suboptimální. V současné době přibývá poznatků, které hovoří ve prospěch úvodní kombinované léčby u pacientů s STK převyšujícím cílové hodnoty o 20 mm Hg a DTK o 10 mm Hg.

Ve světle poznatků získaných v poslední době ze studií, jako jsou ACCOMPLISH, která hovoří ve prospěch kombinace inhibitor ACE/BKK oproti kombinaci inhibitor ACE/diuretikum, studie ASCOT, která prokázala lepší výsledky kombinace inhibitor ACE/BKK oproti kombinaci diuretikum/beta-blokátor [35], a studie OnTarget, která ne prokázala dodatečný účinek kombinace inhibitor ACE/ARB (která by však stále měla být indikována u pacientů s diabetem a hypertenzí ve snaze o snížení proteinurie), napomůže nepochybně stále častější používání úvodní kombinované léčby dosáhnout u velkého počtu pacientů optimální cílové hodnoty TK.

Odkazy a doporučená literatura

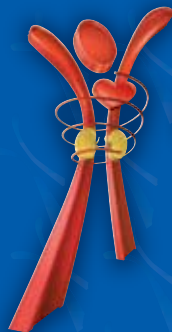
Zvláště významné práce zveřejněné během roku přípravy tohoto přehledového článku jsou označeny takto:

- = významné,
- = mimořádně významné.

1. Fields LE, Burt VL, Cutler JA, *et al.* The burden of adult hypertension in the United States 1999 to 2000: a rising tide. *Hypertension* 2004;44:398–404.

2. Wang Y, Wang QJ. The prevalence of prehypertension and hypertension among adults according to the new Joint National Committee guidelines. *Arch Intern Med* 2004;164:2126–2134.
3. Vasan RS, Beiser A, Beiser A, *et al.* Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. *JAMA* 2002;287:1003–1010.
4. Chobanian AV, 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;289:2560–2672.
5. Neal B, MacMahon S, Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration. Lancet* 2000;356:1955–1964.
6. Guidelines Committee 2003. European Society of Hypertension–European Society of Cardiology Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011–1053.
7. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) Am J Kidney Dis* 2004;43 (Suppl 1):S1–S290.
8. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes: 2007. *Diabetes Care* 2007;30 (Suppl 1):S4–S41.
9. Jamerson KA, Bakris GL, Wun CC, *et al.* Rationale and design of the Avoiding Cardiovascular events through COMbination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension (ACCOMPLISH) trial. *Am J Hypertens* 2004;17:793–801.
10. Jamerson K, Bakris GL, Dahlöf B, *et al.* Exceptional early blood pressure control rates: The ACCOMPLISH trial. *Blood Pressure* 2007;16:80–86.
- Tato významná studie hodnotí vliv dvou kombinací antihypertenziv – inhibitoru ACE s BKK a inhibitoru ACE s diuretikem – v prevenci závažných výsledných stavů u vysoce rizikových pacientů s hypertenzí.
11. Messerli F, Frishman WH, Elliott WJ. Effects of verapamil and trandolapril in the treatment of hypertension (TV-51). *Am J Hypertens* 1998;11:322–327.
12. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-Dehoff RM, *et al.*, for the INVEST Investigators. A calcium antagonist versus a noncalcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary heart disease: The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): A randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:2805–2816.
13. Messerli F, Frishman WH, Elliott WJ, *et al.* Antihypertensive properties of a high-dose combination of trandolapril and verapamil-SR. *Blood Pressure* 2007;16 (Suppl 1):6–9.
- Tento článek hodnotí antihypertenzní účinek kombinace inhibitoru ACE a BKK.
14. Philipp T, Smith TR, Glazer R, *et al.* Two multicenter, 8 week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group studies evaluating the efficacy and tolerability of amlodipine and valsartan in combination and as monotherapy in adult patients with mild to moderate essential hypertension. *Clin Ther* 2007;29:563–580.
15. Nash DT. Rationale for combination therapy in hypertension management: focus on angiotensin receptor blockers and thiazide diuretics. *South Med J* 2007;100:386–392.
16. Neutel JM, Franklin SS, Lapuerta P, *et al.* A comparison of the efficacy and safety of irbesartan/HCTZ combination therapy with irbesartan and HCTZ monotherapy in the treatment of moderate hypertension. *J Hum Hypertens* 2007;22:266–274.
17. Weir MR, Neutel JM, Bhaumik A, *et al.* The efficacy and safety of initial use of irbesartan/HCTZ fixed dose combination in hypertensive patients

- with and without high cardiovascular risk. *J Clin Hypertens* 2007;9 (12 Suppl):23–30.
- Jedná se o analýzu dvou klinických studií hodnotících účinnost kombinace ARB a diuretika ve fixních dávkách u pacientů s hypertenzí 1. a 2. stupně.
18. Weber MA. New opportunities in cardiovascular patient management: A survey of clinical data on the combination of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. *Am J Cardiol* 2007;100 (3A):45J–52J.
 19. Doultou TWR, He FJ, MacGregor GA. Systematic review of combined angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin receptor blockade in hypertension. *Hypertension* 2005;45:880–886.
 20. Sleight P. The ONTARGET/TRANSCEND trial program: baseline data. *Acta Diabetol* 2005;42 (Suppl 1):S50–S56.
 21. Fisher ND, Hollenberg NK. Renin inhibition: What are the therapeutic opportunities? *J Am Soc Nephrol* 2005;16:592–599.
 22. Oparil S, Yarows SA, Patel S, *et al.* Efficacy and safety of combined use of aliciren and valsartan in patients with hypertension: a randomized, double-blind trial. *Lancet* 2007;370:221–229.
 - Jde o nové hodnocení duální intervence reninového systému u pacientů s hypertenzí.
 23. Messerli FH, Bell DSH, Fonesca V, *et al.* Body weight changes with beta blocker use: results from GEMINI. *Am J Med* 2007;120:610–615.
 24. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, *et al.* Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:2227–2236.
 25. Lindholm LH, Persson M, Alaupovic P, *et al.* Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives; results of the Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE Study). *J Hypertens* 2003; 21:1563–1574.
 26. 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.
 - Tento článek porovnává parametry funkce ledvin při postupném zvyšování dávky inhibitoru ACE a ARB u pacientů s nediabetickým proteinurickým chronickým onemocněním ledvin.
 27. Kunz R, Freidrich C, Wolbers M, *et al.* Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin–angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med* 2008; 148:30–48.
 - Nedávno provedená metaanalýza porovnává relativní účinky ARB, inhibitorů ACE a jejich kombinace na snížení proteinurie.
 28. Vasavada N, Saha C, Agarwal R. A double-blind randomized crossover trial of two loop diuretics in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2003; 64:632–640.
 29. Patel A, MacMahon S, Neal B, *et al.* Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomized controlled trial. *Lancet* 2007; 370:829–840.
 - Článek hodnotí účinky kombinace inhibitoru ACE s diuretikem na závažné cévní příhody u pacientů s diabetem.
 30. Dahlof B, Gosse P, Gueret P, *et al.* Perindopril/indapamide combination more effective than enalapril in reducing blood pressure and left ventricular mass: The PICXEL study. *J Hypertens* 2005; 23:2063–2070.
 31. Scaglione R, Argano C, DiChiara T, *et al.* Effect of dual blockade of renin–angiotensin system on TGFbeta 1 and left ventricular structure and function in hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 2007; 21:307–315.
 32. Sacco RL, Adams R, Albers G, *et al.* Guidelines for the prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke. *Stroke* 2006; 37:577–617.
 33. Jamerson KA, on behalf of the ACCOMPLISH investigators. Avoiding cardiovascular events through combination therapy in patients living with systolic hypertension, the early termination of the ACCOMPLISH trial for efficacy [abstract]. American College of Cardiology Scientific Sessions; 31 March 2008; Chicago. Washington, DC: American College of Cardiology; 2008. Abstract 407-2.
 34. 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.
 - Tato studie porovnává inhibitor ACE, ARB a jejich kombinaci u pacientů s cévním onemocněním nebo s diabetem.
 35. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, *et al.* Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicenter randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366:895–906.



TARKA®

Trandolapril+Verapamil 180/2 mg, 240/4 mg



Tarka® 180/2 mg tbl., Tarka® 240/4 mg tbl.
Verapamil hydrochlorid, trandolapril

Zkrácená informace o přípravku

Složení: verapamili hydrochloridum 180 mg, event. 240 mg a trandolaprilum 2 mg, event. 4 mg v jedné tabletě s řízeným uvolňováním. **Indikace:** léčba esenciální hypertenze u pacientů, u kterých je vhodná kombinovaná terapie. **Dávkování:** jedna tableta přípravku Tarka® 180/2 mg nebo 240/4 mg jednou denně. **Kontraindikace:** přecitlivělost na trandolapril, jiný ACE inhibitor či verapamil, výskyt angioneurotického edému, kardiogenní šok, čerstvý IM s komplikacemi, AV blok II a III stupně bez pacemakeru, SA blok, sick sinus syndrom, městnavé srdeční selhání, fibrilace/flutter síní s akcesorními drahami, clearance kreatininu <10 ml/min, dialýza, jaterní cirhóza s ascitem, aortální nebo mitrální stenóza, obstrukční hypertrofická kardiomyopatie, primární aldosteronismus, gravidita, laktace, dětský věk. **Zvláštní upozornění:** opatrnosti je třeba u pacientů s poruchou funkce ledvin. U pacientů se stimulovaným systémem renin-angiotensin-aldosteron je zvýšené riziko vzniku symptomatické hypotenze. U sekundární hypertenze z renálních příčin se podání přípravku nedoporučuje, stejně jako u pacientů s těžkou poruchou jater. **Interakce:** přípravek Tarka® vykazuje řadu lékových interakcí, např. zvyšuje účinek jiných antihypertenziv, zvláště při podání diuretik. Kombinace s kalium šetřícími diuretiky se nedoporučuje. Tarka® může zvyšovat účinek anestetik a myorelaxancií, atd. **Nežádoucí účinky:** jsou totožné s těmi, které se vyskytují při samostatném užívání jednotlivých složek léku. Nejčastěji se vyskytují kašel, bolesti hlavy, zácpa, závratě a návaly. **Uchovávání:** při 15–25 °C. **Balení:** 28 nebo 98× 180/2 mg, 28 nebo 98× 240/4 mg. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Abbott GmbH & Co. KG, Wiesbaden, SRN. **Registrační čísla:** Tarka 180/2 mg tbl.: 58/160/06-C, Tarka 240/4 mg tbl.: 58/161/06-C. **Poslední revize textu:** 26. 4. 2006. Přípravek je hrazen z veřejného zdravotního pojištění a jeho výdej je vázán na lékařský předpis. Seznamte se, prosím, s úplnou informací o přípravku dříve, než jej předepíšete.

Abbott Laboratories, s.r.o., Hadovka Office Park
Evropská 2590/33d, 160 00 Praha 6
tel.: +420 267 292 111, fax: +420 267 292 100
www.abott.cz

 **Abbott**
A Promise for Life