

Current Opinion in **Nephrology and Hypertension**

ČESKÉ VYDÁNÍ

Vedoucí redaktoři:

Doc. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN

Prof. MUDr. Jiří Widimský, jr., CSc.

 Lippincott
Williams & Wilkins
a Wolters Kluwer business

Vychází za podpory
edukačního grantu

 **MEDICAL TRIBUNE** CZ

 **Abbott**
A Promise for Life

Current Opinion in **Nephrology and Hypertension**

ČESKÉ VYDÁNÍ

- 49 Prevence nefropatie indukované kontrastní látkou
– kritický přehled**
Jens T. van Praet a An S. De Vriese
- 61 Léčba anémie u chronického onemocnění ledvin
– naše znalosti v roce 2006**
Adeera Levin
- 66 Jsou rozdíly mezi antagonisty kalcia významné u všech stadií
nefropatie, nebo pouze u proteinurické nefropatie?**
Julián Segura, José A. García-Donaire a Luis M. Ruilope
- 70 Inhibitory reninu – nové látky k ochraně ledvin, nebo lepší
blokátory receptorů pro angiotensin ke snížení krevního tlaku?**
Matthew R. Weir
- 76 Stimulace baroreceptorového reflexu v léčbě hypertenze**
John D. Filippone a John D. Bisognano

 **MEDICAL TRIBUNE** CZ

 **Abbott**
A Promise for Life

Current Opinion in Nephrology and Hypertension
© 2007 Lippincott Williams & Wilkins

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@medical-tribune.cz, www.medical-tribune.cz

Datum vydání: listopad 2007

Periodicita: třikrát ročně

Šéfredaktor: Mgr. Jaroslav Hořejší

Redakce: Mgr. René Pahl a Mgr. Hana Kučerová

Grafická úprava a zlom: Radka Pojkarová

Tisk: TISKÁRNA REPROPRINT, s. r. o.

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

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

Pořizování kopií jakéhokoli článku nebo jeho části a jejich šíření v jakékoli formě

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

Redakce neodpovídá za obsah uveřejněné reklamy.

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

© 2007 MEDICAL TRIBUNE CZ, s. r. o.

ISSN 1802-3827

Registrováno pod č. MK ČR E 17375

Prevence nefropatie indukované kontrastní látkou – kritický přehled

Jens T. Van Praet^a a An S. De Vriese^b

Význam přehledu

Nefropatie indukovaná kontrastní látkou je běžně se vyskytující postižení ledvin se statisticky významnou morbiditou a mortalitou. Zatím bylo provedeno pouze několik velkých a dobře uspořádaných studií hodnotících dostupná profylaktická opatření. K dispozici nejsou ani žádná doporučení založená na důkazech, jimiž by bylo možné se řídit v klinické praxi. V tomto článku kriticky hodnotíme důkazy o účincích periprocedurální hydratace, podání léků či naopak vysazení medikace, použití náhrady funkce ledvin a použití kontrastních látek.

Aktuální výsledky

Až do potvrzení vyšší účinnosti hydrogenuhličitanu sodného zůstává tekutinou volby pro periprocedurální hydrataci fyziologický roztok (0,9% roztok chloridu sodného). V nedávno provedené studii byl zjištěn dávkově závislý příznivý účinek acetylcysteinu na nefropatii indukovanou kontrastní látkou a mortalitu, což přispělo k probíhajícímu sporu ohledně profylaktického použití této látky. Výsledky metaanalýz však mohly být zkresleny malou objektivitou publikovaných studií s acetylcysteinem, jelikož negativní výsledky byly většinou publikovány pouze jako abstrakta. Osoby s vysokým rizikem chránila před rozvojem nefropatie indukované kontrastní látkou periprocedurální hemofiltrace, ale dříve než bude možno tuto metodu doporučit, bude třeba potvrdit výsledky.

Souhrn

Dříve než budou k dispozici výsledky randomizovaných kontrolovaných studií se striktně vědeckým uspořádáním, předkládáme praktická doporučení pro prevenci nefropatie indukované kontrastní látkou. Tato doporučení jsou založená částečně na důkazech (evidence-based), částečně na názorech (opinion-based) a využívají stratifikaci pacientů do tří rizikových skupin podle úrovně renální funkce a modelu předpovídání rizika.

Klíčová slova

acetylcystein, akutní selhání ledvin, kontrastní látka, nefropatie indukovaná kontrastní látkou, theofylin

Zkratky

CIN	nefropatie indukovaná kontrastní látkou (contrast-induced nephropathy)
JIP	jednotka intenzivní péče
PCI	perkutánní koronární intervence (percutaneous coronary intervention)
RKS	randomizovaná kontrolovaná studie

Úvod

Nefropatie indukovaná kontrastní látkou (contrast-induced nephropathy, CIN) je definována jako akutní zhoršení funkce ledvin po podání kontrastní látky při vyloučení jiné příčiny tohoto stavu. Ve většině klinických studií je CIN definována jako relativní vzestup hodnoty sérového kreatininu o 25 % nebo jako její absolutní vzestup o 0,5 mg/dl (44 μmol/l) oproti výchozí hodnotě do 2–7 dnů po expozici kontrastní látkou.

V USA a v Evropě je CIN třetí nejčastější příčinou akutního selhání ledvin u hospitalizovaných pacientů a představuje 10 % všech příčin selhání ledvin vzniklého během hospitalizace [1]. Nejdůležitějším rizikovým faktorem rozvoje CIN ve vztahu k pacientovi je preexistující porucha funkce ledvin. Dvě velké kohortové studie [2,3] z poslední doby použily jako mezní hranici (cut-off value) vypočítanou hodnotu glomerulární filtrace nižší než 60 ml/min. Všechny ostatní rizikové faktory rozvoje CIN ve vztahu k pacientovi jsou uvedeny v tabulce 1 [2–8]. Přestože v učebnicích se jako rizikový faktor tradičně uváděl mnohočetný myelom, dnes se již – po korekci na ostatní přítomné rizikové faktory – za rizikový faktor nepovažuje [9]. U pacientů s normální funkcí ledvin, dokonce i u diabetiků, je incidence CIN nižší než 2 % [10].

Ačkoli se CIN obecně omezuje na přechodné snížení funkce ledvin, nejedná se o benigní komplikaci. Jistý stupeň zbytkového poškození ledvin byl zaznamenán u 30 % osob postižených CIN [11]. Z celkového počtu 1 826 pacientů, kteří podstoupili perkutánní koronární intervenci (percutaneous coronary intervention, PCI), byla dialýza zahájena u 0,8 %. Selhání ledvin vyžadující trvalou dialýzu přetrvávalo u 13 % těchto pacientů [12]. U pacientů s diabetem a s těžkým selháním ledvin činil podíl dialyzovaných 12 % [13]. Nefropatie indukovaná kontrastní látkou znamená delší hospitalizaci a vyšší náklady na léčbu. Je předzvěstí vysoké morbidity (zejména kardiovaskulární) a zvýšené nemocniční i dlouhodobé mortality [5–7,14,15].

Přestože klinickým problémem prevence CIN se zabývalo již mnoho studií, dosud nejsou k dispozici doporučení založená na důkazech, jimiž by se mohli lékaři v klinické praxi dobře řídit [16,17]. Důležitost této otázky stále roste, protože přibývají informace naznačující, že kontrastní látky obsahující gadolinium by mohly u pacientů se selháním

Tabulka 1 Různé rizikové faktory nefropatie indukované kontrastní látkou ve vztahu k pacientovi

Již přítomná porucha funkce ledvin [2,3,6,7]	Postižení periferních cév [2,7]
Diabetes mellitus [2–4,6–8]	Preprocedurální šok [7]
Vyšší věk [3–5]	Akutní infarkt myokardu [4,7]
Městnavé srdeční selhání [2,3,6–8]	Akutní výkon [2]
Hypertenze [2,4]	Hypotenze [3]
Intraaortální balonková pumpa [2–5]	Anémie [3]
Hypoalbuminémie [6,8]	

ledvin vyvolávat nefrogenní systémovou fibrózu, čímž by vyšetření magnetickou rezonancí u této populace pacientů mohlo přijít o svou auru bezpečnosti [18**]. Cílem tohoto přehledu je vypracovat doporučení pro prevenci CIN založená jednak na důkazech, jednak na názorech. Poté, co jsme se seznámili se všemi dostupnými studiemi o všech jednotlivých preventivních opatřeních, předkládáme návrh doporučených postupů.

Periprocedurální hydratace

Základem prevence CIN je podávání tekutin před vyšetřením s podáním kontrastní látky, v jeho průběhu i po něm. Našli jsme osm randomizovaných kontrolovaných studií (RKS) zabývajících se profylaktickou hydratací (tab. 2) [19–25,26*]. Avšak vzhledem k tomu, že jednotlivé studie hodnotily různé populace pacientů a používaly různé definice CIN, je určení nejúčinnějšího protokolu hydratace (optimální objem, načasování a druh tekutiny) z dostupné literatury obtížné. Jednoznačné klinické závěry byly popsány pouze výjimečně.

Výsledky první RKS hodnotící účinek hydratace na incidenci CIN popsali Solomon a spol. [19]. Forsírovaná diuréza furosemidem nebo manitolem se u pacientů s již přítomným onemocněním ledvin ukázala jako méně účinná než hydratace samotným 0,45% roztokem NaCl. Navíc byl výskyt CIN nižší, než se uvádělo v minulosti, kdy se běžně žádné protokoly hydratace nepoužívaly. Mueller a spol. [20] prokázali, že u pacientů s normální funkcí ledvin byl hydratační protokol s 0,9% roztokem NaCl účinnější než protokol s 0,45% roztokem NaCl. Analýza podskupiny pacientů s významně porušenou funkcí ledvin [$>1,6$ mg/dl (141 μ mol/l)] však žádný rozdíl mezi těmito dvěma protokoly neprokázala. Unicentrická RKS [21] hodnotila použití izotonického roztoku hydrogenuhličitanu sodného jako alternativy fyziologického roztoku. Výchozí hypotézou bylo, že alkalizace tubulární tekutiny snižuje produkci volných kyslíkových radikálů, které jsou mediátory CIN. Přestože použití hydrogenuhličitanu sodného vykazovalo zajímavé přednosti, práce měla několik metodologických problémů. Za prvé, studie byla předčasně ukončena pro menší počet případů ve skupině s hydrogenuhličitanem, než se očekávalo. Zásady pro ukončení studie nebyly předem definovány a hodnota p v danou chvíli byla vyšší, než je standard pro ukončení studie ($p = 0,02$). Nicméně násled-

ný registr 191 pacientů splňujících kritéria pro zařazení vykazoval podobnou incidenci CIN jako skupina s intervencí (1,7%). Za druhé, pacienti měli nízký profil rizika [pouze 10 pacientů mělo hodnotu sérového kreatininu $\geq 2,5$ mg/dl (221 μ mol/l)]. A za třetí, nestandardní hydratační protokol neumožňuje přímé porovnání s ostatními studiemi. Na druhé straně ochranný účinek hydrogenuhličitanu je z biologického hlediska možný a výsledky této studie byly – i přes metodologické problémy – působivé. Po potvrzení výsledků by se tedy toto schéma mohlo stát novým „zlatým standardem“.

Snaha vypracovat ekonomičtější protokoly pomocí perorálního přívodu tekutin nebo parenterálně podaného bolusu tekutiny před vyšetřením přinesla rozporuplné výsledky, nejspíše proto, že studie neměly dostatečnou statistickou sílu. Intravenózně podaný bolus tekutin bezprostředně před vyšetřením – s výslovným pokynem [22] k perorálnímu příjmu tekutin večer před vyšetřením nebo bez něj [23] – se ukázal stejně účinný jako „Solomonův protokol“. Tyto výsledky jsou v rozporu s dalšími dvěma studiemi, které popsaly horší ochranu samotnou perorální hydratací [24] nebo parenterálně podaným bolusem před vyšetřením [25] v porovnání se standardní noční hydratací. Compliance pacientů s perorálním příjmem tekutin může být zvýšena podáním tablet chloridu sodného (NaCl) dva dny před vyšetřením. Prokázaná účinnost tohoto postupu z hlediska ochrany byla stejná jako u parenterální hydratace [26*].

Léky

Několik pokusů farmakologicky ovlivnit předpokládané mechanismy uplatňující se v CIN přineslo nedostatečné nebo žádné konkrétní výsledky. RKS s manitolem [19], furosemidem [19], dopaminem [27], atriálním natriuretickým peptidem [28], blokátory kalciových kanálů [29], ATP-MgCl₂ [30], L-argininem [31], neselektivním antagonistou endotelinového receptoru [32] a fenoldopamem [33] neprokázaly příznivý vliv těchto látek. Naproti tomu nedávno zveřejněná metaanalýza [34] popsala ochranný účinek fenoldopamu při akutním poškození ledvin; z této metaanalýzy však byly vyloučeny studie týkající se CIN.

Acetylcystein

Použití acetylcysteinu je od jeho zavedení v prevenci CIN zdrojem sporů. Přesný mechanismus, kterým by acetylcystein mohl zabránit rozvoji CIN, není znám, mohou se však uplatňovat jeho antioxidační a vazodilatační účinky. Acetylcystein je při svém prvním průchodu značně metabolizován ve sliznici žaludku a v játrech. Tento „účinek prvního průchodu“ (first-pass) má při perorálním podávání za následek velice nízkou biologickou dostupnost a u pacientů vykazuje značnou variabilitu (3–20%), takže není možné porovnat dostupné perorální přípravky. Plazmatický polčas acetylcysteinu po intravenózní aplikaci je přibližně 6–40 minut. Acetylcystein se ve velké míře váže na proteiny v plazmě a ve tkáních přes sulfhydrylovou skupinu. Po

Tabulka 2 Přehled randomizovaných kontrolovaných studií o použití profylaktické hydratace

Studie	Počet pacientů	Funkce ledvin jako kritérium pro zařazení	Protokol hydratace	Výsledný stav
• Průměrná hodnota sérového kreatininu • Průměrný objem kontrastní látky • Diabetes mellitus				
Solomon a spol., 1994 [19]	78	• Sérový kreatinin $\geq 1,6$ mg/dl nebo CrCl ≤ 60 ml/min • 2,1 mg/dl • 129 ml • 53 %	1. skupina: 0,45% NaCl 1 ml/kg těl. hmotnosti za hodinu po dobu 12 h před výkonem až 12 h po něm 2. skupina: dtto + manitol 25 g i.v. 1 h před angiografií 3. skupina: dtto + 80 mg furosemidu i.v. 30 min před výkonem	Zvýšení hodnoty sérového kreatininu $\geq 0,5$ mg/dl do 48 h: 1. skupina: 11 % 2. skupina: 28 % 3. skupina: 40 %; p = 0,02
Taylor a spol., 1998 [22]	36	• Sérový kreatinin 1,4–3 mg/dl nebo CrCl 25–60 ml/min • 1,75 mg/dl • 175 ml • 39 %	1. skupina – „hospitalizovaní pacienti“: 0,45% NaCl 75 ml/h po dobu 12 h před výkonem až 12 h po něm 2. skupina – „ambulantní pacienti“: 1 000 ml čisté tekutiny p.o. během 10 h + 0,45% NaCl 300 ml/h od 30 do 60 min před výkonem po dobu 6 h	Zvýšení hodnoty sérového kreatininu do 48 h: 1. skupina: 0,21 $\pm$ 0,38 mg/dl 2. skupina: 0,12 $\pm$ 0,23 mg/dl; p = NS
Mueller a spol., 2002 [20]	1 383	• Nedialyzovaní pacienti • 0,93 mg/dl • 234 ml • 16 %	1. skupina: 0,9% NaCl 2. skupina: 0,45% NaCl v 5% glukóze - Obojí rychlostí 1 ml/kg těl. hmotnosti za hodinu od 8. h ráno před výkonem do 8. h ráno den po výkonu	Zvýšení hodnoty sérového kreatininu $\geq 0,5$ mg/dl do 48 h: 1. skupina: 0,7 % 2. skupina: 2,0 %; p = 0,04 Mortalita po 30 dnech, srdeční a cévní komplikace; p = NS
Trivedi a spol., 2003 [24]	53	• CrCl > 20 ml/min • 1,21 mg/dl • 194 ml • 19 %	1. skupina: 0,9% NaCl 1 ml/kg těl. hmotnosti za hodinu po dobu 12 h před výkonem a 12 h po něm 2. skupina: neomezený příjem tekutin p.o.	Zvýšení hodnoty sérového kreatininu $\geq 0,5$ mg/dl do 48 h: 1. skupina: 3,7 % 2. skupina: 34,6 %; p = 0,005
Krasuski a spol., 2003 [23]	63	• Sérový kreatinin 1,6–3,0 mg/dl • 1,8 mg/dl • 134 ml • 54 %	1. skupina: 250ml bolus 0,9% NaCl 20 min před výkonem; 0,45% NaCl 1 ml/kg těl. hmotnosti za hodinu po dobu 12 h po výkonu 2. skupina: 0,45% NaCl v 5% glukóze 1 ml/kg těl. hmotnosti za hodinu po dobu > 12 h před výkonem až 12 h po něm	Zvýšení hodnoty sérového kreatininu $\geq 0,5$ mg/dl do 48 h: 1. skupina: 10,8 % 2. skupina: 0 %; p = 0,136
Bader a spol., 2004 [25]	39	• Sérový kreatinin 0,6–1,2 mg/dl • 0,9 mg/dl • 211 ml • 26 %	1. skupina: 300 ml 0,9% NaCl během výkonu 2. skupina: > 2 000 ml 0,9% NaCl po dobu 12 h před výkonem až 12 h po něm	Průměrný pokles glomerulární filtrace po 48 h: 1. skupina: 34,6 $\pm$ 25,7 ml/min/1,73 m ² 2. skupina: 18,3 $\pm$ 25,0 ml/min/1,73 m ² ; p < 0,05 Pokles glomerulární filtrace > 50 % v průběhu 48 h: 1. skupina: 15 % 2. skupina: 5,3 %; p = 0,605
Merten a spol., 2004 [21]	119	• Sérový kreatinin 1,1–8 mg/dl • 1,8 mg/dl • 132 ml • 48 %	1. skupina: 157 meq/l NaHCO₃ v 5% glukóze 3 ml/kg těl. hmotnosti za hodinu – maximálně 330 ml – 1 h před výkonem a 1 ml/kg těl. hmotnosti za hodinu – maximálně 110 ml – 6 h po výkonu 2. skupina: dtto s 0,9% NaCl	Zvýšení hodnoty sérového kreatininu ≥ 25 % do 48 h: 1. skupina: 1,7 % 2. skupina: 13,6 %; p = 0,02
Dussol a spol., 2006 [26]	153	• CrCl 15–60 ml/min • 2,25 mg/dl • 118 ml • 32 %	1. skupina: 1 g NaCl/10 kg těl. hmotnosti na den p.o. po dobu 2 dnů před výkonem 2. skupina: 0,9% NaCl i.v. rychlostí 15 ml/kg těl. hmotnosti po dobu 6 h před výkonem	Zvýšení hodnoty sérového kreatininu $\geq 0,5$ mg/dl: 1. skupina: 6,6 % 2. skupina: 5,2 %; p = NS

CrCl – clearance kreatininu; i.v. – intravenózně; NS (not significant) – statisticky nevýznamný; p.o. – perorálně. Pro převod hodnot sérového kreatininu z mg/dl na μ mol/l vynásobte údaj koeficientem 88,4.

intravenózním nebo perorálním podávání nelze v systé-
mém oběhu zjistit prakticky žádný acetylcystein, což nazna-
čuje, že jakýkoli případný léčebný přínos musí být spíše
důsledkem sekundárních účinků, například spuštění synté-
zy glutathionu, než důsledkem přímých účinků acetylcys-
teinu. Protože tyto sekundární účinky nejsou přímo měřitel-
né, optimální dávkovací schéma se nutně stanovovalo pou-
ze empiricky.

Prvním týmem, který prokázal ochranný účinek acetyl-
cysteinu (600 mg dvakrát denně den před vyšetřením a v den

vyšetření) u CIN, byli Tepel a spol. [35]. Od té doby přibýlo
mnoho studií o profylaktickém využití acetylcysteinu, které
však mají rozporuplné výsledky. Ve snaze o vyřešení toho-
to rozporu bylo navíc provedeno 12 metaanalýz [36–47],
zahrnujících 29 RKS (tab. 3). I přes velké množství dostup-
ných údajů zůstává význam acetylcysteinu diskutabilní.
Často se setkáváme s mylnou představou, že metaanalýzy
mohou sloužit k utřídění protichůdných údajů. Ve skuteč-
nosti by se údaje v případě významné statistické nebo kli-
nické heterogenity neměly sdružovat [48**]. Pět metaanalýz

Tabulka 3 Přehled metaanalýz o profylaktickém účinku acetylcysteinu

Metaanalýza	Počet studií/ /počet pacientů	Relativní riziko (95% interval spolehlivosti); hodnota p	Závěry autorů
Isebnarger a spol., 2003 [36]	7/805	0,37 (0,16–0,84); p = ND	Léčba prospěšná. Velikost studií z hlediska hodnocení účinku byla heterogenní, nebyla však prokázána publikační zaujatost (publication bias).
Birck a spol., 2003 [37]	7/805	0,435 (0,215–0,879); p = 0,02	Léčba prospěšná. Prokázána publikační zaujatost (absence malých studií s negativními výsledky). Heterogenita studií.
Guru a Fremes, 2004 [38]	11/1 213	0,46 (0,32–0,66); p = ND	Léčba prospěšná. Heterogenita studií.
Misra a spol., 2004 [39]	5/643	0,30 (0,11–0,82); p = ND	Léčba prospěšná. Heterogenita studií.
Alonso a spol., 2004 [40]	8/885	0,41 (0,22–0,79); p = 0,007	Léčba prospěšná. Heterogenita studií ve smyslu populace pacientů, vyšetření a definice CIN. Omezena na souhrnná kritéria nekorigovaných hodnot výskytu CIN.
Bagshaw a Ghali, 2004 [41]	14/1 261	0,54 (0,32–0,91); p = 0,02	Bez jednoznačných závěrů. Heterogenita studií. Prokázána publikační zaujatost.
Pannu a spol., 2004 [42]	15/1 776	0,65 (0,43–1,00); p = 0,049	Bez jednoznačných závěrů. Heterogenita studií. Prokázána publikační zaujatost. Několik analýz předem specifikovaných podskupin nezjistilo statisticky významné účinky. Výsledky nebyly dostatečně jednoznačné pro to, aby se přidaly další hypoteticky nové nebo neidentifikované randomizované studie.
Kshirsagar a spol., 2004 [43]	16/1 538	ND; p = ND	Bez jednoznačných závěrů. Heterogenita studií. Prokázána publikační zaujatost. Výsledky výzkumu použití acetylcysteinu a incidence CIN jsou v současnosti příliš nejednoznačné pro to, aby bylo možné činit závěry ohledně účinnosti acetylcysteinu nebo doporučit jeho rutinní použití.
Nallamothu a spol., 2004 [44]	20/2 195	0,73 (0,52–1,0); p = 0,08	Bez jednoznačných závěrů. Heterogenita studií. Prokázána hraniční publikační zaujatost. Kvalitnější studie obecně prokazovaly významnější prospěšný účinek acetylcysteinu.
Liu a spol., 2005 [45]	9/1 028	0,43 (0,24–0,75); p = ND	Léčba prospěšná. Mezi studiemi existovala významná heterogenita, naznačující rozdíly mezi populacemi pacientů nebo v metodice studií, které analýza senzitivity nezjistila.
Duong a spol., 2005 [46]	14/1 584	0,57 (0,37–0,84); p = 0,01	Léčba prospěšná. Heterogenita studií. Nalezli jsme pouze jeden významný rozdíl mezi pozitivními a negativními studiemi – kumulativní expozici kontrastní látky (174 oproti 152 ml). Ve studiích prokazujících příznivý účinek acetylcysteinu nečekaně klesla hodnota sérového kreatininu po výkonu o 0,21 mg/dl.
Zagler a spol., 2006 [47]	13/1 892	0,68 (0,46–1,01); p = ND	Bez jednoznačných závěrů. Heterogenita studií. Metaanalýza nedospěla k jednoznačným závěrům ani nenabídl – až na oprávněné pochybnosti – důkazy, které by ovlivnily klinickou praxi a obecné postupy.

CIN (contrast-induced nephropathy) – nefropatie indukovaná kontrastní látkou; ND – není k dispozici

[41–44,47], které nedospěly k žádnému závěru, uvedlo významnou statistickou heterogenitu: různost výsledků jednotlivých studií byla větší, než by se očekávalo na základě náhody. Další sedm metaanalýz s pozitivními výsledky [36–40, 45,46] sice uvedlo důkazy o heterogenitě, ale tato skutečnost nesprávně nebyla zahrnuta do jejich konečného závěru. Populace pacientů, protokoly intervence, souběžné intervence (zejména režimy hydratace) a primární hodnocené parametry různých studií byly nepochybně heterogenní. V metaanalýzách se navíc používala různá vstupní kritéria (např. pouze RKS) nebo se týkaly různých populací pacientů nebo vyšetření (např. pouze angiografie) [48**]. A nakonec, výsledky negativních studií byly častěji než v případě studií s pozitivními závěry publikovány pouze jako abstrakta, i když kvalita jednotlivých studií byla srovnatelná [49**]. Protože abstrakty se většina metaanalýz nezabývala, zpochybňuje tato publikační zaujatost platnost závěrů těchto metaanalýz [49**].

Briguori a spol. [50] na základě svých pozorování, kdy dvojí dávka acetylcysteinu zajistila dokonalejší ochranu než dávka standardní, vypracovali hypotézu, že rozpor mezi studiemi může souviset s dávkově závislým účinkem acetylcysteinu. V nedávno provedené studii [51*] bylo 354 pacientů s akutním infarktem myokardu s indikací k primární angioplastice náhodně zařazeno do skupiny se standardní dávkou acetylcysteinu (600 mg intravenózně před intervencí a 600 mg perorálně dvakrát denně po dobu 48 hodin po výkonu) nebo do skupiny s dvojnásobnou dávkou acetylcysteinu nebo do skupiny s placebem. Incidence CIN byla ve skupinách s intervencí nižší (15 %, resp. 8 %, resp. 33 %; $p < 0,001$) a odpovídala dávkově závislému účinku. Je zajímavé, že ve skupinách s acetylcysteinem byla také nižší nemocniční mortalita (4 %, resp. 3 %, resp. 11 %; $p = 0,02$); studie však nebyla uspořádána pro hodnocení účinku na mortalitu a nemohla se vyloučit chyba I. typu. Naproti tomu jiná RKS [52] nezjistila – ani přes statisticky významně nižší vzestup hodnoty sérového kreatininu po 48–72 hodinách – příznivý vliv acetylcysteinu na mortalitu, akutní infarkt myokardu ani na neodkladnou dialýzu.

Nedávné zjištění [53] platnost studií hodnotících ochranný účinek acetylcysteinu pomocí sérového kreatininu zpochybňuje. U zdravých dobrovolníků vedlo perorální podávání acetylcysteinu k přechodnému poklesu hodnoty sérového kreatininu, aniž by se změnila hodnota sérového cystatinu C. Je tedy možné, že acetylcystein spíše zasahuje do intrarenálního metabolismu kreatininu, vyvolává snížení produkce kreatininu nebo interferuje s metodou stanovení kreatininu, než aby ze své podstaty ovlivňoval funkci ledvin. Jedna metaanalýza také zjistila, že ve studiích prokazujících příznivý účinek acetylcysteinu u pacientů po výkonu nečekaně klesla koncentrace kreatininu v séru [46]. Tyto výsledky zdůrazňují naléhavou potřebu uspořádat nové studie používající jiné náhradní markery funkce ledvin a „tvrdé“ klinické hodnocené parametry.

Theofylin

Studie hodnotící potenciální ochranné účinky theofylinu a aminofylinu bohužel přinesly podobně rozporuplné výsledky jako studie s acetylcysteinem. Byly provedeny dvě metaanalýzy, které zahrnuly devět RKS hodnotících preventivní účinky theofylinu a aminofylinu. Souhrnné výsledky sedmi studií ($n = 480$) [54] prokazovaly u skupin léčených theofylinem menší rozdíl v průměrné změně hodnoty sérového kreatininu [0,13 mg/dl (11 μ mol/l), 95% interval spolehlivosti: 0,06–0,22 mg/dl (5,3–19 μ mol/l); $p = 0,004$]. Publikační zaujatost nebyla zaznamenána. Klasická kritéria heterogenity však nebylo možné ověřit. Bagshaw a Ghali [55] zahrnuli do své metaanalýzy devět studií ($n = 585$). Souhrnný odhad rozdílu ve 48hodinové hodnotě kreatininu mezi skupinou s theofylinem a kontrolní skupinou činil –0,17 mg/dl (15 μ mol/l) [95% interval spolehlivosti: –0,28 až –0,06 mg/dl (–25 až –5,3 μ mol/l); $p = 0,002$]. Tento výsledek je třeba posuzovat opatrně, protože byla zaznamenána heterogenita ($Q = 9,77$; $p = 0,08$). Publikační zaujatost nebyla zjištěna. Zajímavá byla skutečnost, že ve studiích bez předem definovaného protokolu hydratace zaznamenali autoři větší celkový přínos profylaxe theofylinem.

Theofylin může být vhodným kandidátem pro prevenci CIN u pacientů přijatých na jednotku intenzivní péče (JIP). U 150 pacientů na JIP, kteří byli hydratováni podle klinických a paraklinických pozorování, bylo profylaktické podání infuze s 200 mg theofylinu 30 minut před vyšetřením účinnější než podání acetylcysteinu [56*]. Toto schéma je mimořádně vhodné pro pacienty na JIP podstupující neodkladné výkony nebo pro pacienty s nepředvídatelným střebáváním v trávicím systému. Přestože v žádné studii nebyly zaznamenány významné nežádoucí účinky, nemusí být použití profylaxe theofylinem u pacientů podstupujících koronarografii vždy vhodné, protože může u pacientů s koronární ischémií vyvolávat arytmiie.

Jiné léky

Ačkoli analoga prostaglandinů, jako je prostaglandin I_1 a prostaglandin E_1 , mohou vykazovat ochranný účinek [57], jejich rutinní používání je znemožňováno častým výskytem závažné hypotenze (kvůli níž v jedné studii ukončilo svou účast 33 % pacientů).

V jedné RKS s 71 diabetiky podstupujícími koronarografii [58] snížilo podávání captoprilu incidenci CIN (6 % oproti 29 %; $p < 0,02$). Jiná RKS s 80 pacienty s hodnotou sérového kreatininu pod 2 mg/dl (177 μ mol/l) podstupujícími koronarografii [59] však zaznamenala ve skupině s captopilem vyšší incidenci CIN (10,4 % oproti 3,1 %; $p = 0,02$).

Podávání kyseliny askorbové (3 g minimálně dvě hodiny před výkonem a 2 g večer a ráno po koronarografii nebo po PCI) ve studii s 231 pacienty s výchozí hodnotou sérového kreatininu minimálně 1,2 mg/dl (106 μ mol/l) snížilo riziko rozvoje CIN [60].

Trimetazidin je nový lék, který působí na různé metabolické dráhy a chrání před ischemicko-reperfúzním poškozením. V nedávno provedené RKS s 82 pacienty s mírnou chronickou nedostatečností ledvin [61*] zabránilo podávání trimetazidinu (20 mg třikrát denně po dobu 72 hodin, počínaje 48 hodin před kontrastním vyšetřením) rozvoji CIN.

Periprocedurální vysazení medikace

Před plánovaným podáním jodované kontrastní látky by se měla zkontrolovat chronická medikace, zda neobsahuje látky zvyšující riziko vzniku CIN. Touto otázkou se bohužel dosud nezabývala žádná RKS.

Nesteroidní antiflogistika

Přestože nejsou k dispozici žádné RKS, která by prokazovaly, že současné podávání nesteroidních protizánětlivých léků zvyšuje riziko CIN, kazuistiky [62] i klinické zkušenosti každého nefrologa tuto souvislost potvrzují. Selektivní inhibitory cyklooxygenázy 2 mají na ledviny stejné účinky jako neselektivní inhibitory cyklooxygenázy a jejich podávání by také mělo být ukončeno.

Antihypertenziva

V podávání těchto léků je třeba pokračovat, protože profylaktická hydratační schémata mohou zvýšit krevní tlak a u pacientů se sníženou funkcí levé komory vyvolat plicní edém. Nicméně u nespolupracujících nemocných je nutná opatrnost. Náhlé důsledné podávání antihypertenziv (dosud nepravidelně používaných) může během kontrastního vyšetření vyvolat hypotenzi, což může zhoršit CIN [63].

Inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu a blokátory receptoru pro angiotensin II

Údajů týkajících se podávání inhibitorů angiotensin-konvertujícího enzymu a přidruženého rizika rozvoje CIN je velmi málo a není možné činit jakékoli závěry pro případ jejich periprocedurálního vysazení. K dispozici nejsou vůbec žádné důkazy týkající se blokátorů receptoru pro angiotensin II. Výsledky výše uvedených RKS, které hodnotily profylaktické podávání captoprilu, nejsou jednoznačné [58,59]. Ve dvou observačních studiích [8,64] bylo zjištěno, že podávání inhibitorů angiotensin-konvertujícího enzymu představuje rizikový faktor rozvoje CIN, přičemž v jiné studii [65] byl u pacientů s chronickou renální insuficiencí pozorován ochranný účinek těchto léků. Vzhledem k absenci jednoznačných důkazů o škodlivých účincích inhibitorů angiotensin-konvertujícího enzymu a vzhledem k riziku rozvoje hypertenze a dekompenzace po vysazení těchto léků se však zdá rozumné pokračovat v podávání inhibitorů angiotensin-konvertujícího enzymu a blokátorů receptoru pro angiotensin II v průběhu kontrastního vyšetření.

Metformin

Kumulace metforminu v organismu při akutním selhání ledvin může vyvolat laktátovou acidózu. Na druhé straně může

dekompenzovaný diabetes indukovat objemovou depleci a zvýšit tak riziko rozvoje CIN. K dispozici nejsou žádné RKS zabývající se periprocedurálním vysazením metforminu. Odhadovaný plazmatický poločas metforminu je 1,5–4,9 hodiny a jeho podávání až do večera před vyšetřením je tedy bezpečné [66]. V případě normální funkce ledvin někteří autoři dokonce doporučují metformin nevysazovat, protože riziko vzniku laktátové acidózy je u těchto pacientů velmi nízké. Doporučujeme metformin vysadit v den vyšetření a v jeho podávání pokračovat, až je zřejmé, že k rozvoji CIN nedošlo. Po tuto dobu je vhodné diabetes kompenzovat převedením na jinou terapii.

Diuretika

Profylaktická forsírovaná diuréza pomocí klíčkových diuretik riziko rozvoje CIN zvyšuje [19]. Přestože nebyly publikovány žádné studie zabývající se vysazením chronické diuretické léčby před podáním kontrastní látky, zdá se, že jejich další podávání při současném zvyšování efektivního krevního objemu fyziologickým roztokem je nevhodné. Většina autorů doporučuje ukončit podávání diuretik 24 hodin před výkonem a znovu je nasadit 24 hodin po výkonu. Pacienty je samozřejmě nutné pečlivě sledovat z hlediska přítomnosti známek dekompenzace.

Manitol

Profylaktická forsírovaná diuréza manitolem je škodlivá [19]. Složitá je otázka přerušení dlouhodobého podávání manitolu u neurochirurgických pacientů. Doporučení založená na názorech (opinion-based) navrhuji vysadit manitol na dobu několika hodin před výkonem s podáním kontrastní látky a po něm, přičemž je třeba pečlivě posoudit stav hydratace pacienta [63].

Náhrada funkce ledvin

Důvodem pro profylaktické použití metod náhrady funkce ledvin po expozici kontrastní látky je předpoklad, že rychlé odstranění kontrastní látky z organismu zabrání rozvoji CIN (tab. 4) [67–71,72*]. Zahájení hemodialýzy po aplikaci kontrastní látky u pacientů s již přítomným poškozením ledvin však incidenci CIN nesnížilo [67–70]. Nedávno provedená metaanalýza [73*] shrnující výsledky těchto RKS a výsledky jedné nerandomizované studie (n = 230) tento závěr potvrdily. V jedné RKS [70] byli pacienti léčení profylaktickou hemodialýzou dokonce náchylnější k poklesu funkce ledvin a k potřebě další dialýzy.

Marenzi a spol. [71,72*] hodnotili ve dvou RKS použití profylaktické hemofiltrace u populace pacientů s vysokým rizikem rozvoje CIN podstupujících koronarografii nebo PCI. V první studii [71] byl výskyt CIN nižší ve skupině s hemofiltrací; tato skupina také vyžadovala méně dialyzačních procedur a vykazovala nižší jednorocní mortalitu. Druhá studie [72*] porovnávala kombinovanou hemofiltraci před výkonem a po něm se samotnou hemofiltrací provedenou po výkonu. Preprocedurální hemofiltrace se přitom

Tabulka 4 Přehled randomizovaných kontrolovaných studií o profylaktickém využití mimotělních metod náhrady funkce ledvin

Studie	Počet pacientů	•Vstupní kritéria pro renální funkci •Průměrný sérový kreatinin •Průměrný objem kontrastní látky •Diabetes mellitus	Protokol intervence	Výsledný stav
Frank a spol., 2003 [67]	17	• Sérový kreatinin ≥ 3 mg/dl • 4,1 mg/dl • 81,5 ml • 65 %	1. skupina: i.v. 1 000 ml 0,9% NaCl 6 h před výkonem a po něm 2. skupina: dtto + HD bez ultrafiltrace 10 min před výkonem, během něj a 4 h po něm	CrCl po 2 dnech: 1. skupina: 20 ml/min; 2. skupina: 20 ml/min; p = NS CrCl po 8 týdnech: 1. skupina: 20 ml/min; 2. skupina: 24 ml/min; p = NS
Lehnert a spol., 1998 [68]	34	• Sérový kreatinin ≥ 1,4 mg/dl • 2,42 mg/dl • 235 ml • 43 %	1. skupina: i.v. 0,9% NaCl při 83 ml/h 12 h před výkonem a po něm 2. skupina: dtto + HD bez ultrafiltrace v průměru 63 min po výkonu po dobu 3 h	Zvýšení sérového kreatininu ≥ 0,5 mg/dl do 48 h: 1. skupina: 40 %; 2. skupina: 53 %; p = NS
Sterner a spol., 2000 [69]	32	• Sérový kreatinin ≥ 1,7 mg/dl u diabetiků, ≥ 2,8 mg/dl u nediabetiků • 3,17 mg/dl • ND • 53 %	1. skupina: 2–2,5 l tekutin i.v. nebo p.o. 12 h před výkonem a 2,5 l tekutiny po výkonu; nifedipin 10 mg 1 h před výkonem v případě, že není podáván BKK 2. skupina: dtto + HD bez ultrafiltrace po dobu 4 h zahájena do 2 h po výkonu	Clearance iohexolu se 7 dnů po výkonu mezi oběma skupinami nelišila; výsledky byly vyhodnoceny zvlášť pro diabetiky a nediabetiky
Vogt a spol., 2001 [70]	113	• Sérový kreatinin ≥ 2,3 mg/dl • 3,53 mg/dl • 177 ml* • 32 %	1. skupina: i.v. 0,9% NaCl rychlostí 1 ml/kg těl. hmotnosti za hodinu po dobu 12 h před výkonem a po něm 2. skupina: i.v. 0,9% NaCl rychlostí 1 ml/kg těl. hmotnosti za hodinu po dobu 12 h před výkonem a HD ± ultrafiltrace po výkonu po dobu průměrně 3,1 h	CIN vyžadující HD do 6 dnů: 1. skupina: 16 %; 2. skupina: 24 %; p = 0,35 CIN vyžadující chronickou hemodialýzu: 1. skupina: 5 %; 2. skupina: 15 %; p = 0,12
Marenzi a spol., 2003 [71]	114	• Sérový kreatinin ≥ 2,0 mg/dl a CrCl < 50 ml/min • 3,1 mg/dl • 253 ml • 30 %	1. skupina: i.v. 0,9% NaCl rychlostí 1 ml/kg těl. hmotnosti za hodinu po dobu 4–8 h výkonem a 18–24 h po výkonu 2. skupina: HF (rychlost výměny tekutin 1 000 ml/min) po dobu 4–8 h před výkonem a 18–24 h po výkonu	Zvýšení sérového kreatininu ≥ 25 % do 48 h: 1. skupina: 5 %; 2. skupina: 50 %; p < 0,001 Mimotělní metody náhrady funkce ledvin: 1. skupina: 25 %; 2. skupina: 3 %; p < 0,001 Roční mortalita: 1. skupina: 10 %; 2. skupina: 30 %; p = 0,01
Marenzi a spol., 2006 [72]	92	• CrCl < 30 ml/min • 3,6 mg/dl • 231 ml • 30 %	1. skupina: i.v. 0,9% NaCl rychlostí 1 ml/kg těl. hmotnosti za hodinu po dobu 12 h před výkonem a 18–24 h po výkonu 2. skupina: i.v. 0,9% NaCl rychlostí 1 ml/kg těl. hmotnosti za hodinu po dobu 12 h před výkonem a HF (rychlost výměny tekutin 1 000 ml/min) po dobu 18–24 h po výkonu 3. skupina: HF (rychlost výměny tekutin 1 000 ml/min) 6 h před výkonem a 18–24 h po výkonu	Zvýšení sérového kreatininu ≥ 25 % do 48 h: 1. skupina: 40 %; 2. skupina: 26 %; 3. skupina: 3 %; p = 0,0013 (1. skupina oproti 2. skupině 2; p = NS) Mimotělní metody náhrady funkce ledvin: 1. skupina: 30 %; 2. skupina: 10 %; 3. skupina: 0 %; p = 0,002 (1. skupina oproti 2. skupině; p = 0,046) Nemocniční mortalita: 1. skupina: 20 %; 2. skupina: 10 %; 3. skupina: 0 %; p = 0,03 (1. skupina oproti 2. skupině; p = 0,25)

BKK – blokátor kalciových kanálů; CIN (contrast-induced nephropathy) – nefropatie indukovaná kontrastní látkou; CrCl – clearance kreatininu; HD – hemodialýza; i.v. – intravenózně; ND – není k dispozici; NS – statisticky nevýznamné; p.o. – perorálně. Pro převod hodnot sérového kreatininu z mg/dl na μmol/l vynásobte údaj koeficientem 88,4. * Objem kontrastu byl ve skupině s intervencí 210 ml a v kontrolní skupině 143 ml (p = 0,007); proto byly zahrnuty pouze výsledky pacientů, kterým bylo podáno více než 150 ml.

oproti očekávání jevila jako naprosto nezbytná pro dosažení plného klinického přínosu profylaktické hemofiltrace. Tato skutečnost se primárně připisovala zlepšení hemodynamické stability preprocedurální hemofiltrací. Přestože se tyto výsledky zdají slibné, odůvodněnost profylaktické hemofiltrace je stále předmětem diskuse. Jelikož hemofiltrace již sama o sobě snižuje koncentraci sérového kreatininu, lze těžko připisovat pokles sérového kreatininu zlepšení funkce ledvin. Pacientům ve skupinách s hemofiltrací byla podávána antikoagulační léčba a byla jim poskytována intenzivní péče. Antikoagulační léčba mohla působit preventivně a intenzivní péče mohla přispět ke snížení krátkodobé i dlouhodobé mortality. V obou studiích byla hemofiltrace či hemodialýza zahájena pro oligoanurii trvající 48 hodin či déle, v případě zjevných známek srdečního selhání byla zahájena dříve. Samotná oligoanurie však není obecně uznávanou indikací k zahájení léčby některou z mimotělních metod náhrady funkce ledvin, zejména u CIN, která často během několika dnů ustupuje. Tento postup mohl uměle zvýšit podíl dialyzovaných pacientů ve skupině s použitím fyziologického roztoku. Proklamované posílení hemodynamické stability se nezdá věrohodné, protože hemofiltrace byla během kontrastního vyšetření přerušena. Dále je tento postup nákladný, není dostupný v každé nemocnici, není bez rizika a je náročný z logistického hlediska, protože vyžaduje dostupnost jednotky intenzivní péče. Devadesát procent oddělení JIP v USA není v případě potřeby schopno poskytnout vhodné lůžko [74]. Dokud nebudou k dispozici výsledky studií z jiných pracovišť, které by výše uvedené poznatky potvrdily, nelze paušální použití periprocedurální hemofiltrace u vysoce rizikových pacientů doporučit.

Aplikace kontrastní látky

Kontrastní látky jsou klasifikovány podle osmolality a schopnosti ionizace (tab. 5). Některé z nich se dodávají v různých koncentracích, uváděných v miligramech jodu na mililitr. Mezi rizikové faktory v souvislosti s podáním kontrastní látky patří osmolalita, viskozita, schopnost ionizace, objem, opakované podání a způsob aplikace.

Osmolalita a viskozita

Velká metaanalýza [75] sdružující výsledky 25 RKS, které porovnávaly vysokoosmolární a nízkoosmolární kontrastní

látky, prokázala, že příznivý účinek nízkoosmolárních kontrastních látek se omezuje na některé podskupiny, konkrétně na populaci pacientů s již přítomnou poruchou funkce ledvin (glomerulární filtrace < 70 ml/min) a na nemocné, jimž byla kontrastní látka podána intraarteriálně. Dosud největší studie [76] (n = 1 196) porovnávající iohexol a diatrizoát také dospěla k závěru, že použití nízkoosmolárních kontrastních látek nebylo pacientů s normální funkcí ledvin přínosné. Pouze u pacientů s chronickou renální insuficiencí, zejména pak u diabetiků, byla po podání iohexolu zjištěna nižší incidence CIN. Zatím nebyla jednoznačně zodpovězena otázka, zda jsou isoosmolární kontrastní látky méně nefrotoxické než látky nízkoosmolární. Výsledky dostupných RKS nejsou jednoznačné, často však neměly dostatečnou statistickou sílu. Tři ze čtyř vyhledaných metaanalýz [77–79] sdružily výsledky RKS u pacientů s poškozením ledvin, kterým byl podán iodixanol nebo neionizující nízkoosmolární kontrastní látka, a použily k vysvětlení rozdílů v rizikových faktorech model víceproměnné logistické regrese. Podání iohexolu bylo v porovnání s iopamidolem i iodixanolem spojeno s vyšším rizikem CIN. Je zajímavé, že při použití nízkoosmolárního iopamidolu a isoosmolárního iodixanolu nebyl pozorován žádný rozdíl v incidenci CIN; vysvětlení lze hledat v kontextu údajů z experimentů, které naznačují, že viskozita kontrastní látky se může také významně podílet na její nefrotoxicitě. Při běžné pokojové teplotě vykazují isoosmolární kontrastní látky výrazně vyšší viskozitu než látky nízkoosmolární, protože mají úměrně vyšší molekulovou hmotnost. Do čtvrté metaanalýzy [80] byly zařazeny pouze RKS porovnávající iodixanol a nízkoosmolární kontrastní látky (n = 2 727). Autoři této metaanalýzy dospěli k závěru, že aplikace iodixanolu je oproti nízkoosmolární kontrastní látce spojena s nižším výskytem CIN (1,4 % oproti 3,5 %; p < 0,001), zejména u pacientů se samotnou chronickou renální insuficiencí (2,8 % oproti 8,4 %; p = 0,001) nebo společně s diabetem (3,5 % oproti 15,5 %; p = 0,003). Dávka podané kontrastní látky (gramy jodu) však byla v isoosmolární skupině nižší a nebyly ani vzaty v úvahu rozdíly mezi jednotlivými nízkoosmolárními kontrastními látkami nebo mezi koncentracemi podané kontrastní látky, což hodnotu těchto výsledků snižuje. Lze tedy shrnout, že vzhledem k nedostatku velkých vysoce kvalitních RKS nejsou přednosti isoosmolární kontrastní látky v prevenci rozvoje CIN jednoznačně prokázány.

Tabulka 5 Přehled kontrastních látek

Typ	Schopnost ionizace	Příklady	Koncentrace (mg l/ml)	Osmolalita (mOsm/kg)	Viskozita při 37 °C
Vysokoosmolární (1 400–3 000 mOsm/kg)	Ionizující	Meglumin-diatrizoát	306	1 530	5,0
Nízkoosmolární (400–850 mOsm/kg)	Neionizující	Iopamidol	300	616	4,7
		Iohexol	300	640	6,3
		Ioversol	300	645	5,5
	Ionizující	Ioxaglát sodný	320	580	7,5
Isoosmolární	Neionizující	Iodixanol	320	290	11,4

Schopnost ionizace

Není jasné, zda má schopnost ionizace kontrastní látky vliv na incidenci CIN. Ve výše uvedené metaanalýze dospěli Barrett a Carlisle [75] k závěru, že ioxaglát snížil riziko rozvoje CIN stejnou měrou jako neionizující nízkoosmolární kontrastní látky, nebylo však k dispozici dostatečné množství údajů potřebné k tomu, aby bylo možné prokázat statistickou významnost.

Objem

Požadovaný objem kontrastní látky závisí na druhu radiodiagnostického vyšetření, na koncentraci a typu kontrastní látky, na složitosti vyšetření a na zkušenostech radiologa. Průměrný objem kontrastní látky používané v diagnostické koronarografii je 130 ml, u PCI 190 ml a u CT 100–150 ml [81,82]. Některé prospektivní studie, ne však všechny [6,12,13,83,84], zjistily riziko závislé na podané dávce kontrastní látky a definovaly mezní (cut-off) hranici, pod níž se již riziko rozvoje CIN zdá být přijatelné. Rozmezí těchto mezních hodnot je však široké (30–200 ml). V jedné retrospektivní studii [7] s více než 7 000 pacienty podstupujícími PCI s iopamidolem se riziko rozvoje CIN zvyšovalo o 12 % na každých 100 ml podané kontrastní látky.

U 1 826 po sobě jdoucích pacientů podstupujících PCI s aplikací nízkoosmolární a/nebo vysokoosmolární kontrastní látky byl mezní objem stanoven na 100 ml. Při nižším objemu podané kontrastní látky již nedocházelo k rozvoji CIN vyžadující dialýzu [85]. Klinický význam absolutních mezních hodnot je však omezen, protože tolerovatelná dávka kontrastní látky závisí na funkci ledvin [13]. Proto bylo vypracováno pravidlo pro výpočet maximálního množství kontrastní látky, které bere v úvahu funkci ledvin: 5 ml/kg tělesné hmotnosti × hodnota sérového kreatininu (v mg/dl), maximálně 300 ml; při použití nízkoosmolární kontrastní látky se hodnota vynásobí koeficientem 1,5. V jedné RKS s pacienty s chronickou renální insuficiencí [sérový kreatinin $\geq 1,8$ mg/dl (159 $\mu\text{mol/l}$)] [86] předpovídalo použití tohoto pravidla statisticky významné snížení incidence CIN (20,7 % oproti 2,3 %; $p < 0,001$). Je však třeba poznamenat, že koncentrace jodu v komerčně dostupných kontrastních látkách se pohybuje v rozmezí od 120 mg do 400 mg jodu na mililitr. Dávka jodu v gramech v konkrétním objemu kontrastní látky se tedy může lišit zhruba čtyřnásobně. Ke korekci tohoto problému byl navržen poměr dávky jodu k vypočítané glomerulární filtraci. Jedna retrospektivní analýza výsledků vyšetření koronárních tepen [87] zjistila lineární korelaci mezi poměrem dávky jodu k vypočítané glomerulární filtraci a rizikem rozvoje CIN a oligurie, použitelnost tohoto pravidla však zatím nebyla ověřena žádným prospektivním hodnocením.

Opakovaná aplikace

Jako jednoproměnný rizikový faktor rozvoje CIN bylo popsáno opětovné podání kontrastní látky v průběhu 72 hodin [88].

Doporučení

Prvním krokem v prevenci CIN je vypracování seznamu rizikových faktorů spojených s konkrétním vyšetřením s použitím kontrastní látky u konkrétního pacienta. Ověřené modely pro předpověď rizika, například model Mehrana a spol. [3] pro PCI, jsou užitečnými nástroji, které lze použít i v každodenní klinické praxi (tab. 6 A, B). Evropská společnost urogenitální radiologie (European Society of Urogenital Radiology) doporučuje měřit hodnoty sérového kreatininu u pacientů s prokázanou chronickou renální insuficiencí, jímž se bude kontrastní látka aplikovat intraarteriálně, nebo u nemocných s jednou či více kladnými odpověďmi ve specifickém dotazníku [89]. Devětadevadesát procent pacientů s negativními odpověďmi v tomto dotazníku mělo hodnotu sérového kreatininu pod 1,7 mg/dl (150 $\mu\text{mol/l}$) [90]. Domníváme se, že hodnotu sérového kreatininu je nutné stanovovat u všech pacientů s rizikem vzniku CIN (viz tab. 1). Glomerulární filtrace by měla být stanovena pomocí Cockcroftovy-Gaultovy rovnice nebo podle rovnice Modification of Diet in Renal Disease (MDRD). Navrhujeme rozdělit pacienty do tří rizikových skupin s odpovídajícím profylaktickým opatřením: a) skupina s nízkým rizikem, bez postižení ledvin a se skóre rizika 5 nebo nižším v modelu předpovědi rizika podle Mehrana a spol. [3]; b) skupina se středním rizikem, s chronickým onemocněním ledvin v 1.–3. stadiu a/nebo se skóre rizika mezi 5 a 15; c) skupina s vysokým rizikem, s chronickým onemocněním ledvin ve 4. nebo 5. stadiu a/nebo s minimálním skóre rizika 15.

Tabulka 6 Model predikce rizika podle Mehrana a spol. [3]

A. Rizikové faktory		
Rizikový faktor*	Skóre v celých číslech	
Hypotenze	5	
Intraaortální balonková pumpa	5	
Městnavé srdeční selhání	5	
Věk > 75 let	4	
Anémie	3	
Diabetes mellitus	3	
Objem kontrastní látky	1 na každých 100 ml	
GFR 40–60 ml/min/m ²	2	
GFR 20–40 ml/min/m ²	4	
GFR < 20 ml/min/m ²	6	
B. Předpověď rizika		
Skóre rizika	Riziko nefropatie indukované kontrastní látkou (%)	Riziko dialýzy (%)
≤ 5	7,5	0,04
6–10	14,0	0,12
11–16	26,1	1,09
≥ 16	57,3	12,6

* Hypotenze = systolický krevní tlak < 80 mm Hg po dobu minimálně 1 hodiny, vyžadující inotropní podporu nebo použití intraaortální balonkové pumpy periprocedurálně po dobu 24 hodin. Městnavé srdeční selhání = stupeň III nebo IV podle NYHA (New York Heart Association) nebo plicní edém v anamnéze. Místo hodnoty glomerulární filtrace (glomerular filtration rate, GFR) může být použita hodnota sérového kreatininu > 1,5 mg/dl (skóre = 4). Anémie = hematokrit < 39 % u mužů a < 36 % u žen.

Obecná doporučení

Nesteroidní antiflogistika a diuretika je nutno vysadit 24 hodin před vyšetřením a jejich podávání lze obnovit 24 hodin po výkonu. Metformin je třeba vysadit ráno v den vyšetření a v případě, že nedošlo k rozvoji CIN, lze jeho podávání obnovit. Pokud dojde po vyšetření ke zvýšení hodnot sérového kreatininu, je nutné další výkon odložit až na dobu po kulminaci a následné stabilizaci sérového kreatininu nebo ideálně po jeho návratu k výchozím hodnotám. U pacientů se středním nebo vysokým rizikem je po kontrastním vyšetření nutné sledovat koncentraci kreatininu v séru 24–48 hodin.

Pacienti s nízkým rizikem

Všechny pacienty podstupující kontrastní vyšetření je třeba poučit, aby před vyšetřením vypili nejméně 500 ml vody nebo nealkoholického nápoje a během 24 hodin po vyšetření 2 500 ml, v teplejších klimatických oblastech i více [89]. Pokud je žádoucí, aby byli pacienti nalačno, doporučujeme aplikaci fyziologického roztoku rychlostí 1 ml/kg tělesné hmotnosti za hodinu (maximálně 100 ml/h); podávání se zahájí 4 hodiny před aplikací kontrastní látky a pokračuje se v něm po dobu 24 hodin po vyšetření.

Pacienti se středním rizikem

U pacientů s dehydratací, oběhovým selháváním nebo s městnavým srdečním selháním je třeba kontrastní vyšetření odložit, dokud se neupraví hemodynamická stabilita. „Zlatým standardem“ je intravenózní hydratace pomocí fyziologického roztoku v průběhu 24 hodin, která se zahájí 12 hodin před vyšetřením nebo ráno v den vyšetření, s rychlostí 1 ml/kg tělesné hmotnosti za hodinu.

U pacientů s rizikem převodnění je vhodnější použít 0,45% roztok NaCl. V případech, kdy nelze intravenózní hydrataci po dobu alespoň 6 hodin před vyšetřením provést [26*], se doporučuje kombinovaná hydratace perorálním příjmem a intravenózní infuzí tekutin vysokou rychlostí (3 ml/kg tělesné hmotnosti za hodinu, maximálně 300 ml/h) [21,22], se zahájením jednu hodinu před podáním kontrastní látky. V intravenózní hydrataci je třeba pokračovat obvyklou rychlostí 1 ml/kg tělesné hmotnosti za hodinu po dobu minimálně 12 hodin po výkonu. Radiolog musí omezit množství podané kontrastní látky na minimum a použít nízkoosmolární nebo isoosmolární kontrastní látku. Obhájit lze také podání 1 200 mg acetylcysteinu dvakrát denně v den vyšetření a den před vyšetřením, ačkoli na tuto alternativu není jednotný názor. U akutních výkonů lze první perorální dávku nahradit intravenózním bolusem 1 200 mg acetylcysteinu.

Pacienti s vysokým rizikem

U této skupiny nemocných je vhodné se před vyšetřením poradit s nefrologem. Hydratační protokol je povinný, ale vzhledem ke snadno porušitelné rovnováze mezi ochranou funkce ledvin a zabráněním převodnění je často zapotřebí

vypracovat individuální schéma hydratace. U této skupiny pacientů je dále nutné použít všechna další opatření stejně jako u nemocných se středním rizikem. U pacientů, kteří nemohou podstoupit odpovídající hydrataci a/nebo kteří jsou přijati na JIP, lze obhájit i podání 200 mg theofylinu 30 minut před vyšetřením.

Závěr

Vypracování doporučení založených na důkazech (evidence-based guidelines) pro prevenci rozvoje CIN ztěžuje nedostatek velkých RKS s „tvrdými“ klinickými hodnotnými parametry. Proto předkládáme smíšená doporučení založená na důkazech (evidence-based) a na názorech (opinion-based), která vycházejí z určení rizika CIN pro jednotlivé pacienty.

Odkazy a doporučená literatura

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

- = významné,
 - = mimořádně významné.
1. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2002;39:930–936.
 2. Bartholomew BA, Harjai KJ, Dukupati S, *et al.* Impact of nephropathy after percutaneous coronary intervention and a method for risk stratification. *Am J Cardiol* 2004;93:1515–1519.
 3. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, *et al.* A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1393–1399.
 4. Iakovou I, Dangas G, Mehran R, *et al.* Impact of gender on the incidence and outcome of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol* 2003;15:18–22.
 5. Marenzi G, Lauri G, Assanelli E, *et al.* Contrast-induced nephropathy in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1780–1785.
 6. Rich MW, Creel CA. Incidence, risk factors, and clinical course of acute renal insufficiency after cardiac catheterization in patients 70 years of age or older: a prospective study. *Arch Intern Med* 1990;150:1237–1242.
 7. Rihal CS, Textor SC, Grill DE, *et al.* Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2002;105:2259–2264.
 8. 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.
 9. McCarthy CS, Becker JA. Multiple myeloma and contrast media. *Radiology* 1992;183:519–521.
 10. Berg KJ. Nephrotoxicity related to contrast media. *Scand J Urol Nephrol* 2000;34:317–322.
 11. Madyoon H, Croushore L, Weaver D, Mathur V. Use of fenoldopam to prevent radioccontrast nephropathy in high-risk patients. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001;53:341–345.
 12. McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, *et al.* Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med* 1997;103:368–375.
 13. Manske CL, Sprafka JM, Strony JT, Wang Y. Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography. *Am J Med* 1990;89:615–620.
 14. Gruberg L, Mintz GS, Mehran R, *et al.* The prognostic implications of further renal function deterioration within 48 h of interventional coronary procedures in patients with preexistent chronic renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1542–1548.
 15. Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI. The effect of acute renal failure on mortality: a cohort analysis. *JAMA* 1996;275:1489–1494.
 16. Solomon R, Deray G. How to prevent contrast-induced nephropathy and manage risk patients: practical recommendations. *Kidney Int* 2006;69 (Suppl 100s):S51–S53.
 17. McCullough PA, Stacul F, Becker CR, *et al.* Contrast-induced nephropathy (CIN) consensus working panel: executive summary. *Rev Cardiovasc Med* 2006;7:177–197.
 18. Mitka M. MRI contrast agents may pose risk for patients with kidney disease. *JAMA* 2007;297:252–253.
 - Tento článek upozorňuje na nefrogenní systémovou fibrózu – nedávno popsany nežádoucí účinek gadoliniových kontrastních látek u pacientů s onemocněním ledvin.
 19. Solomon R, Werner C, Mann D, *et al.* Effects of saline, mannitol, and furosemide to prevent acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med* 1994;331:1416–1420.

20. Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, *et al.* Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med* 2002; 162:329–336.
21. Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, *et al.* Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:2328–2334.
22. Taylor AJ, Hotchkiss D, Morse RW, McCabe J. PREPARED: Preparation for Angiography in Renal Dysfunction: a randomized trial of inpatient vs outpatient hydration protocols for cardiac catheterization in mild-to-moderate renal dysfunction. *Chest* 1998;114:1570–1574.
23. Krasuski RA, Beard BM, Geoghagan JD, *et al.* Optimal timing of hydration to erase contrast-associated nephropathy: the OTHER CAN study. *J Invasive Cardiol* 2003;15:699–702.
24. Trivedi HS, Moore H, Nasr S, *et al.* A randomized prospective trial to assess the role of saline hydration on the development of contrast nephrotoxicity. *Nephron Clin Pract* 2003;93:c29–c34.
25. Bader BD, Berger ED, Heede MB, *et al.* What is the best hydration regimen to prevent contrast media-induced nephrotoxicity? *Clin Nephrol* 2004;62: 1–7.
26. Dussol B, Morange S, Loundoun A, *et al.* A randomized trial of saline hydration to prevent contrast nephropathy in chronic renal failure patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:2120–2126.
- * Podle výsledků této randomizované kontrolované studie je perorální příjem fyziologického roztoku u pacientů se středně těžkým chronickým onemocněním ledvin stejně účinný jako intravenózní hydratace.
27. Gare M, Haviv YS, Ben-Yehuda A, *et al.* The renal effect of low-dose dopamine in high-risk patients undergoing coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1682–1688.
28. Kurnik BR, Allgren RL, Genter FC, *et al.* Prospective study of atrial natriuretic peptide for the prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1998;31:674–680.
29. Khoury Z, Schlicht JR, Como J, *et al.* The effect of prophylactic nifedipine on renal function in patients administered contrast media. *Pharmacotherapy* 1995;15:59–65.
30. Albert SG, Shapiro MJ, Brown WW, *et al.* Analysis of radiocontrast-induced nephropathy by dual-labeled radionuclide clearance. *Invest Radiol* 1994;29: 618–623.
31. Miller HI, Dascalu A, Rassin TA, *et al.* Effects of an acute dose of L-arginine during coronary angiography in patients with chronic renal failure: a randomized, parallel, double-blind clinical trial. *Am J Nephrol* 2003;23:91–95.
32. Wang A, Holcslaw T, Bashore TM, *et al.* Exacerbation of radiocontrast nephrotoxicity by endothelin receptor antagonism. *Kidney Int* 2000;57: 1675–1680.
33. Stone GW, McCullough PA, Tumlin JA, *et al.* Fenoldopam mesylate for the prevention of contrast-induced nephropathy: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:2284–2291.
34. Landoni G, Biondi-Zoccai GG, Tumlin JA, *et al.* Beneficial impact of fenoldopam in critically ill patients with or at risk for acute renal failure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Kidney Dis* 2007;49:56–68.
35. Tepel M, van der Giet M, Schwarzfeld C, *et al.* Prevention of radiographic contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med* 2000;343:180–184.
36. Isenbarger DW, Kent SM, O'Malley PG. Meta-analysis of randomized clinical trials on the usefulness of acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy. *Am J Cardiol* 2003;92:1454–1458.
37. Birck R, Krzossok S, Markowetz F, *et al.* Acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy: meta-analysis. *Lancet* 2003;362:598–603.
38. Guru V, Fremes SE. The role of N-acetylcysteine in preventing radiographic contrast-induced nephropathy. *Clin Nephrol* 2004;62:77–83.
39. Misra D, Leibowitz K, Gowda RM, *et al.* Role of N-acetylcysteine in prevention of contrast-induced nephropathy after cardiovascular procedures: a metaanalysis. *Clin Cardiol* 2004;27:607–610.
40. Alonso A, Lau J, Jaber BL, *et al.* Prevention of radiocontrast nephropathy with N-acetylcysteine in patients with chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2004;43:1–9.
41. Bagshaw SM, Ghali WA. Acetylcysteine for prevention of contrast-induced nephropathy after intravascular angiography: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2004;2:38–49.
42. Pannu N, Manns B, Lee H, Tonelli M. Systematic review of the impact of N-acetylcysteine on contrast nephropathy. *Kidney Int* 2004;65:1366–1374.
43. Kshirsagar AV, Poole C, Mottl A, *et al.* N-acetylcysteine for the prevention of radiocontrast induced nephropathy: a meta-analysis of prospective controlled trials. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:761–769.
44. Nallamothu BK, Shojania KG, Saint S, *et al.* Is acetylcysteine effective in preventing contrast-related nephropathy? A meta-analysis. *Am J Med* 2004;117:938–947.
45. Liu R, Nair D, Ix J, *et al.* N-acetylcysteine for the prevention of contrast-induced nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2005;20:193–200.
46. Duong MH, MacKenzie TA, Malenka DJ. N-acetylcysteine prophylaxis significantly reduces the risk of radiocontrast-induced nephropathy: comprehensive meta-analysis. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005;64:471–479.
47. Zagler A, Azadpour M, Mercado C, Hennekens CH. N-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy: a meta-analysis of 13 randomized trials. *Am Heart J* 2006;151:140–145.
48. Bagshaw SM, McAlister FA, Manns BJ, Ghali WA. Acetylcysteine in the prevention of contrast-induced nephropathy: a case study of the pitfalls in the evolution of evidence. *Arch Intern Med* 2006;166:161–166.
- * Tento vynikající článek kriticky zkoumá, proč není otázka acetylcysteinu přes existenci četných studií dřešena.
49. Vaitkus PT, Brar C. N-acetylcysteine in the prevention of contrast-induced nephropathy: publication bias perpetuated by meta-analyses. *Am Heart J* 2007;153:275–280.
- * Tento znamenitý článek popisuje, jak publikační zaujatost zkreslila výsledky metaanalýz hodnotících použití acetylcysteinu.
50. Briguori C, Colombo A, Violante A, *et al.* Standard vs double dose of N-acetylcysteine to prevent contrast agent associated nephrotoxicity. *Eur Heart J* 2004;25:206–211.
51. Marenzi G, Assanelli E, Marana I, *et al.* N-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy in primary angioplasty. *N Engl J Med* 2006;354: 2773–2782.
- * V této randomizované kontrolované studii byl zjištěn dávkově závislý příznivý účinek acetylcysteinu na nefropatii indukovanou kontrastní látkou a na mortalitu u pacientů podstupujících primární angioplastiku.
52. Miner SE, Dzavik V, Nguyen-Ho P, *et al.* N-acetylcysteine reduces contrast-associated nephropathy but not clinical events during long-term follow-up. *Am Heart J* 2004;148:690–695.
53. Hoffmann U, Fischeder M, Kruger B, *et al.* The value of N-acetylcysteine in the prevention of radiocontrast agent-induced nephropathy seems questionable. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:407–410.
54. Ix JH, McCulloch CE, Chertow GM. Theophylline for the prevention of radiocontrast nephropathy: a meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:2747–2753.
55. Bagshaw SM, Ghali WA. Theophylline for prevention of contrast-induced nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2005;165:1087–1093.
56. Huber W, Eckel F, Hennig M, *et al.* Prophylaxis of contrast material-induced nephropathy in patients in intensive care: acetylcysteine, theophylline, or both? A randomized study. *Radiology* 2006;239:793–804.
- * Autoři tohoto článku uvádějí, že pro prevenci nefropatie indukované kontrastní látkou u pacientů na JIP je intravenózně aplikovaný theofylin vhodnější než acetylcystein.
57. Spargias K, Adreanides E, Giamouzis G, *et al.* Iloprost for prevention of contrast-mediated nephropathy in high-risk patients undergoing a coronary procedure: results of a randomized pilot study. *Eur J Clin Pharmacol* 2006;62:589–595.
58. 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.
59. 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.
60. Spargias K, Alexopoulos E, Kyrzopoulos S, *et al.* Ascorbic acid prevents contrast-mediated nephropathy in patients with renal dysfunction undergoing coronary angiography or intervention. *Circulation* 2004;110:2837–2842.
61. Onbasili AO, Yenicerioglu Y, Agaoglu P, *et al.* Trimetazidine in the prevention of contrast-induced nephropathy after coronary procedures. *Heart* 2007;93:698–702.
- * Tento článek představuje trimetazidin jako látku potenciálně prospěšnou pro prevenci nefropatie indukované kontrastní látkou.
62. Dzgoeva FU, Milovanov Iu S, Kutyrina IM. Acute kidney failure related to the use of x-ray contrast agents and indomethacin: the risk factors and mechanisms of its development. *Ter Arkh* 1995;67:36–39.
63. Erley C. Concomitant drugs with exposure to contrast media. *Kidney Int* 2006;69 (Suppl 100s):S20–S24.
64. Louis BM, Hoch BS, Hernandez C, *et al.* Protection from the nephrotoxicity of contrast dye. *Ren Fail* 1996;18:639–646.
65. Dargas 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.
66. Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med* 1996;334:574–579.
67. Frank H, Werner D, Lorusso V, *et al.* Simultaneous hemodialysis during coronary angiography fails to prevent radiocontrast-induced nephropathy in chronic renal failure. *Clin Nephrol* 2003;60:176–182.
68. Lehnert T, Keller E, Gondolf K, *et al.* Effect of haemodialysis after contrast medium administration in patients with renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:358–362.
69. Sterner G, Frennby B, Kurkus J, Nyman U. Does postangiographic hemodialysis reduce the risk of contrast-medium nephropathy? *Scand J Urol Nephrol* 2000;34:323–326.
70. Vogt B, Ferrari P, Schonholzer C, *et al.* Prophylactic hemodialysis after radiocontrast media in patients with renal insufficiency is potentially harmful. *Am J Med* 2001;111:692–698.
71. Marenzi G, Marana I, Lauri G, *et al.* The prevention of radiocontrast-agent-induced nephropathy by hemofiltration. *N Engl J Med* 2003;349: 1333–1340.
72. Marenzi G, Lauri G, Campodonico J, *et al.* Comparison of two hemofiltration protocols for prevention of contrast-induced nephropathy in high-risk patients. *Am J Med* 2006;119:155–162.
- * Podle výsledků této studie je pro plný příznivý účinek preemptivní hemofiltrace u pacientů s vysokým rizikem naprosto nezbytná preprocedurální hemofiltrace.
73. Cruz DN, Perazella MA, Bellomo R, *et al.* Extracorporeal blood purification therapies for prevention of radiocontrast-induced nephropathy: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2006;48:361–371.
- * Tento článek je systematickým přehledem účinnosti metod náhrady funkce ledvin v prevenci nefropatie indukované kontrastní látkou.

74. Green LV. How many hospital beds? *Inquiry* 2002;39:400–412.
75. Barrett BJ, Carlisle EJ. Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media. *Radiology* 1993;188:171–178.
76. Hill JA, Winniford M, Cohen MB, *et al*. Multicenter trial of ionic versus non-ionic contrast media for cardiac angiography: the Iohexol Cooperative Study. *Am J Cardiol* 1993;72:770–775.
77. Sharma SK, Kini A. Effect of nonionic radiocontrast agents on the occurrence of contrast-induced nephropathy in patients with mild–moderate chronic renal insufficiency: pooled analysis of the randomized trials. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005;65:386–393.
78. Solomon R. The role of osmolality in the incidence of contrast-induced nephropathy: a systematic review of angiographic contrast media in high risk patients. *Kidney Int* 2005;68:2256–2263.
79. Solomon R, Dumouchel W. Contrast media and nephropathy: findings from systematic analysis and Food and Drug Administration reports of adverse effects. *Invest Radiol* 2006;41:651–660.
80. McCullough PA, Bertrand ME, Brinker JA, Stacul F. A meta-analysis of the renal safety of isosmolar iodixanol compared with low-osmolar contrast media. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:692–699.
81. Andrew E, Berg KJ. Nephrotoxic effects of X-ray contrast media. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004;42:325–332.
82. Krone RJ, Johnson L, Noto T. Five year trends in cardiac catheterization: a report from the Registry of the Society for Cardiac Angiography and Interventions. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1996;39:31–35.
83. Lautin EM, Freeman NJ, Schoenfeld AH, *et al*. Radiocontrast-associated renal dysfunction: incidence and risk factors. *Am J Roentgenol* 1991;157:49–58.
84. Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L, *et al*. Nephrotoxicity of ionic and non-ionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial: the Iohexol Cooperative Study. *Kidney Int* 1995;47:254–261.
85. Gruberg L, Mehran R, Dangas G, *et al*. Acute renal failure requiring dialysis after percutaneous coronary interventions. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001;52:409–416.
86. Cigarroa RG, Lange RA, Williams RH, Hillis LD. Dosing of contrast material to prevent contrast nephropathy in patients with renal disease. *Am J Med* 1989;86:649–652.
87. Nyman U, Almen T, Aspellin P, *et al*. Contrast-medium-induced nephropathy correlated to the ratio between dose in gram iodine and estimated GFR in ml/min. *Acta Radiol* 2005;46:830–842.
88. Taliercio CP, Vlietstra RE, Fisher LD, Burnett JC. Risks for renal dysfunction with cardiac angiography. *Ann Intern Med* 1986;104:501–504.
89. Thomsen HS, Morcos SK. ESUR guidelines on contrast media. *Abdom Imaging* 2006;31:131–140.
90. Thomsen HS. How to avoid CIN: guidelines from the European Society of Urogenital Radiology. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20 (Suppl 1):i18–i22.

Léčba anémie u chronického onemocnění ledvin – naše znalosti v roce 2006

Adeera Levin

Význam přehledu

Anémie je dobře známou komplikací chronického onemocnění ledvin a je spojena s významnou morbiditou. Pro klinickou péči je třeba stanovit vhodné způsoby léčby a cílové hodnoty hemoglobinu. Tento přehled popisuje současné poznatky o léčbě anémie, přičemž využívá nejnovější publikované články.

Aktuální výsledky

Byly publikovány četné studie, včetně observačních a randomizovaných kontrolovaných studií, které byly různého rozsahu a používaly zástupné nebo „tvrdé“ hodnocené parametry. Celkově existuje málo důkazů ukazujících na potřebu dosažení fyziologických hodnot hemoglobinu u populace jedinců s onemocněními ledvin. Přestože některé studie popisovaly poškození, vyvstávají otázky možné přehnané interpretace výsledků vycházejících ze studií. Léčba anémie může být úspěšná při perorálním nebo intravenózním podávání železa a látek stimulujících erytropoetin. Opatrnosti je třeba při léčbě pacientů s významnou kardiovaskulární morbiditou a jedinců s potřebou velmi vysokých dávek látek stimulujících erytropoetin k dosažení fyziologických hodnot hemoglobinu.

Souhrn

Velké observační populační studie i nadále prokazují souvislost mezi nízkými hodnotami hemoglobinu a nepříznivými výsledky léčby, přičemž randomizované kontrolované studie neprokazují přínos normalizace hodnot hemoglobinu. Léčba anémie jistě zlepšuje kvalitu života. V současné éře razantní léčby chronických onemocnění ledvin se nezdá, že by léčba anémie zpomalovala zvětšování levé komory nebo měnila kardiovaskulární parametry.

Klíčová slova

anémie, erytropoetin, kardiovaskulární parametry, léčba, observační studie, randomizované kontrolované studie

Zkratky

CKD	chronické onemocnění ledvin (chronic kidney disease)
CREATE	Cardiovascular Risk Reduction by Early Anemia Treatment with Erythropoietin β (studie)
ESA	látka stimulující erytropoetin (erythropoietin-stimulating agent)
GFR	glomerulární filtrace (glomerular filtration rate)
CHOIR	Correction of Hemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency (studie)
KV	kardiovaskulární
LVMI	index hmotnosti levé komory (left ventricular mass index)
QOL	kvalita života (quality of life)
RKS	randomizovaná kontrolovaná studie

Úvod

U osob s chronickým onemocněním ledvin (chronic kidney disease, CKD) a u dalších populací, například u pacientů s onkologickým onemocněním a u osob s městnavým srdečním selháním, je anémie spojena s nepříznivým celkovým stavem. Možnost ovlivnit hodnotu hemoglobinu podáváním látek stimulujících erytropoetin (erythropoietin-stimulating agent, ESA) vedla k opakovaným snahám zjistit přínos vyšších nebo fyziologických hodnot hemoglobinu a četných účinků tohoto hormonu na buněčné funkce.

Cílem tohoto přehledu je shrnout výsledky nejnovějších studií publikovaných v posledních 12–18 měsících, které sledovaly různé stránky léčby anémie u CKD, zejména účinky léčby na zástupné a „tvrdé“ parametry.

Základní informace – anémie a nepříznivé výsledky

Světová zdravotnická organizace (World Health Organization, WHO) definuje anémii jako hodnoty hemoglobinu nižší než 12 g/dl u žen a 13 g/dl u mužů [1]. Příčiny anémie u CKD jsou multifaktoriální, převážně se však jedná o nedostatek železa a nedostatek hormonu erytropoetinu. Doba nástupu a závažnost anémie u pacientů s CKD se různí. Při glomerulární filtraci (glomerular filtration rate, GFR) nižší než 60 ml/min/1,73 m² je v populačních studiích celkově průměrná hodnota hemoglobinu většinou nižší než 12 g/dl [2].

Hemoglobin je nezbytný pro okysličování tkání a má i antioxidační funkci. Erytropoetin je důležitý stimulátor krvetvorby, ale má také četné nehematologické účinky: jedná se o účinný apoptotický hormon, hraje významnou úlohu v neovaskularizaci a jako součást obrovské rodiny tumor-nekrotizujícího faktoru má protizánětlivé účinky [3]. Jak anémie, tak i nedostatek erytropoetinu jsou spojeny s nežádoucími důsledky pro strukturu a funkci srdce a cév. Právě popis změn levé komory a opětovné pozorování souvislosti mezi anémií a morbiditou u pacientů s CKD vedly

The treatment of anemia in chronic kidney disease: understandings in 2006
Curr Opin Nephrol Hypertens 2007;16:267–271
© 2007 Lippincott Williams & Wilkins, Inc.

Division of Nephrology, University of British Columbia, St Paul's Hospital, Vancouver, British Columbia, Canada

Adresa pro korespondenci: A. Levin BSc, MD, FRCPC, Professor of Medicine, Division of Nephrology, University of British Columbia, St Paul's Hospital, 1081 Burrard Street, RM 6010A, Vancouver, BC, Canada V6Z 1Y8
E-mail: alevin@providencehealth.bc.ca

k uspořádání četných studií, které se snažily odpovědět na otázku vlivu léčby anémie na kardiovaskulární morbiditu těchto pacientů.

Observační studie

V kohortové studii pacientů s CKD jsme popsali – po korekci na četné proměnné – souvislost mezi hodnotou hemoglobinu a zkráceným přežitím při libovolné úrovni ledvinové funkce [4]. Popsali jsme i variabilitu hodnot hemoglobinu při všech úrovních renální funkce a upozornili jsme tak na tuto skutečnost lékaře v klinické praxi i odborníky ve výzkumu. Příčiny variability hemoglobinu v populacích pacientů s CKD nejsou dobře známy, může se však jednat o důsledky zánětu, komorbidit, medikace a stavu výživy. Intenzivní výzkum pacientů se zhoršenou funkcí ledvin a se zachovanými hodnotami hemoglobinu by snad mohl zlepšit pochopení složitosti tohoto onemocnění a ovlivnit tak provádění a způsob uspořádání klinických studií.

Při opětovné analýze výsledků studie SOLVD (Studies of Outcomes in Left Ventricular Dysfunction) Khan a spol. [5] zjistili, že u pacientů se sníženou funkcí ledvin byla pravděpodobnost úmrtí větší než u jedinců s normální funkcí ledvin. Jako zajímavé doplňující pozorování popsali autoři tuto kohortu ve smyslu stupně poklesu renální funkce během šestiletého trvání studie. Byly pozorovány různé typy ztráty renální funkce a byla zjištěna skupina jedinců s rychlým poklesem GFR o více než 15 ml/min. Mezi nezávislé proměnné, které byly spojeny s rychlou progresí, patřily věk, pohlaví, tíže srdečního selhání při vstupním vyšetření, ejekční frakce a hodnota hemoglobinu (v této studii měřená jako hodnota hematokritu).

Randomizované kontrolované studie u anémie

V letech 2005–2006 byly zveřejněny výsledky řady randomizovaných kontrolovaných studií (RKS) hodnotících léčbu anémie [6*,7,8,9**,10**]. Studie byly různého rozsahu a ověřovaly různé hodnocené parametry, například index hmotnosti levé komory (left ventricular mass index, LVMI), progresi onemocnění ledvin, srdeční příhody a dobu do zahájení dialýzy. Studie byly zaměřeny jak na dialyzované, tak i na nedialyzované pacienty, s důrazem na pacienty nedialyzované. Celkově dospěly uvedené studie k závěru, že současný cíl léčby udržování hodnoty hemoglobinu nad 11 g/dl je pravděpodobně odpovídající a že existuje málo důkazů o nutnosti normalizovat hodnoty hemoglobinu u pacientů s CKD. U některých populací by normalizace hodnot hemoglobinu mohla být dokonce škodlivá, i když pro to nejsou žádné zřejmé důvody.

Léčba anémie a zpomalení progresy renálního onemocnění

Rossert a spol. [6*] publikovali výsledky RKS navržené s cílem zhodnotit vliv normalizace hemoglobinu na progresi onemocnění ledvin. GFR byla měřena pomocí iohexolu. Studie však byla předčasně ukončena pro změny v doporu-

čení subkutánního podávání epoetinu alfa (Eprex®). Do každé skupiny bylo zařazeno 195 pacientů; do udržovací fáze postoupilo 108 pacientů s vysokou hodnotou hemoglobinu (13,0–15,0 g/dl) a 133 pacientů s nízkou hodnotou hemoglobinu (11,0–12,0 g/dl). Pro konečnou analýzu však bylo v důsledku předčasného ukončení studie k dispozici statisticky významně méně pacientů (73, resp. 88). Průměrná délka udržovací fáze byla 7,4 měsíce u vysoké hodnoty hemoglobinu a 8,3 měsíce u nízké hodnoty hemoglobinu. Pokles GFR byl numericky, ne však statisticky významně pomalejší při vysoké hodnotě hemoglobinu (0,058 oproti 0,081 ml/min/1,73 m²/měsíc). Řada fyzických parametrů kvality života (quality of life, QOL) vykazovala u vysoké hodnoty hemoglobinu na konci stabilizační fáze buď trendy, nebo statisticky významné zlepšení (fyzická zdatnost, resp. vitalita). Nežádoucí příhody byly u obou skupin podobné. Nežádoucí kardiovaskulární příhody se vyskytly u 25 % účastníků studie s vysokou hodnotou hemoglobinu a u 18 % s nízkou hodnotou hemoglobinu ($p = 0,137$). Ani dávka epoetinu, ani koncentrace hemoglobinu nebyly spojeny s kardiovaskulárními nežádoucími příhodami či s úmrtím. I přes krátké trvání studie její výsledky celkově ukazují, že normalizace hodnot hemoglobinu u pacientů s CKD je bezpečná, může zpomalit pokles GFR a zlepšuje fyzické parametry QOL.

Léčba anémie a kardiovaskulární onemocnění – hypertrofie levé komory a kardiovaskulární příhody

Počátkem roku 2006 byly zveřejněny výsledky kanadské multicentrické randomizované studie [9**] porovnávající normalizaci hemoglobinu (12,0–14,0 g/dl) s nižšími hodnotami hemoglobinu u 153 pacientů s CKD a s mediánem GFR 29 ml/min. U všech pacientů byly krevní tlak, výživa a suplementace železa podle protokolu studie. Ve skupině s vysokými hodnotami hemoglobinu byly tyto hodnoty 12,8 g/dl a ve skupině s nízkými hodnotami hemoglobinu 11,3 g/dl. Zajímavé bylo zjištění, že skupina s nízkými hodnotami hemoglobinu měla stabilní hodnoty po celou dobu dvouleté studie. Primárním hodnoceným parametrem byl LVMI, stanovovaný dvojrozměrnou echokardiografií. Mezi skupinami nebyly žádné rozdíly v hodnotách LVMI ani v nežádoucích příhodách. Sekundární plánovaná analýza prokázala, že u jedinců zařazených do skupiny s vysokými hodnotami hemoglobinu existovala tendence zahajovat hemodialýzu později než u skupiny s nižšími hodnotami hemoglobinu. Bez ohledu na příslušnost ke skupině byla u jedinců s poklesem hodnot hemoglobinu o 1 g/dl a více zjištěna větší tendence ke zvýšení LVMI v porovnání s jedinci bez poklesu hodnot hemoglobinu.

Parfrey a spol. [8] publikovali výsledky velké RKS u 600 hemodialyzovaných pacientů v Kanadě a Evropě a pokusili se zodpovědět otázku, zda u asymptomatických pacientů normalizace hemoglobinu zlepší jejich kardiovaskulární výsledky. Překvapivě i tato studie byla negativní v tom smyslu, že nebyly zjištěny rozdíly v primárních hodnoce-

ných parametrech. U skupiny s vyššími hodnotami hemoglobinu došlo ke zlepšení QOL, které přetrvávalo první rok, ale poté se QOL snižovala a existovala tendence k většímu výskytu trombózy cévního přístupu a cévních mozkových příhod.

Dvě nejnovější studie Singha a spol. [9**] a Druekeho a spol. [10**] představují dosud největší publikované studie u nedialyzovaných pacientů; obě ověřovaly hypotézu, že vyšší hodnoty hemoglobinu povedou k lepší prognóze pacientů, a výsledky obou byly negativní. Abychom pochopili, k jakým závěrům z nich můžeme a nemůžeme dospět, je třeba se zaměřit na jejich metodologii a analýzu. Obě studie jsou nezaslepené RKS u nedialyzovaných pacientů s CKD s primárními hodnocenými parametry, kterými byly jakékoli kardiovaskulární (KV) příhody. V mnoha ohledech jsou si studie podobné, ale liší se ve výsledcích a v závěrech, které z nich autoři vyvozují. Studie CREATE (Cardiovascular Risk Reduction by Early Anemia Treatment with Erythropoietin β) byla řízena v Evropě. V Mexiku a v Asii bylo zařazeno více než 600 pacientů a ověřovala se konkrétní hypotéza, zda udržení hodnot hemoglobinu, které zabrání rozvoji anémie (definované jako < 11 g/dl), vede ke zlepšení KV výsledků. Jednalo se o dobře provedenou RKS používající erythropoetin β u pacientů s CKD ve 4. stadiu. Skupiny s vysokými a nízkými hodnotami hemoglobinu byly při zahájení studie srovnatelné, bez statisticky významných rozdílů mezi nimi. Mezi oběma skupinami činil rozdíl hodnot hemoglobinu 2,0 g/dl – ve skupině s vysokou hodnotou byla střední hodnota hemoglobinu 13,5 g/dl, zatímco ve skupině s nízkou hodnotou 11,5 g/dl. Většina pacientů studii dokončila a došlo pouze k několika případům porušení protokolu. Nebyl prokázán rozdíl v primárních hodnocených parametrech a nebyl zjištěn rozdíl ve změně LVMI v průběhu sledování. Průměrná GFR 25 ml/min byla u obou skupin stejná a stejný byl i průměrný pokles GFR (3,4 oproti 3,1 ml/min) během tříletého období.

Počet pacientů, kteří zahájili dialýzu, byl vyšší ve skupině s vyššími hodnotami hemoglobinu. Vzhledem k tomu, že zahájení dialýzy nebylo protokolem určeno jako hodnocený parametr, neměl by se tento výsledek přeceňovat. Nebyly prokázány rozdíly v rychlosti poklesu GFR ani ve skutečné hodnotě GFR při zahájení dialýzy. Je možné, že lékaři, kteří se o pacienty starali a znali jejich hodnoty hemoglobinu, se rozhodli zahájit dialýzu při zhoršení symptomů, pro něž nebylo jiné vysvětlení, zatímco u pacientů s nízkými hodnotami hemoglobinu, kteří si stěžovali na potíže, bylo zahájení dialýzy odloženo až na dobu po úpravě ovlivnitelných abnormalit. Za povšimnutí stojí, že dávka erythropoetinu β ve studii CREATE byla – ve shodě s většinou dosud publikovaných studií – průměrně 5 000 jednotek na pacienta. Studie CREATE nakonec utrpěla tím, že roční výskyt příhod byl mnohem nižší, než se očekávalo (6% oproti 15%). Je třeba poznamenat, že výpočet velikosti vzorku byl založen na počtech starších observačních studií hlášených z kanadské kohorty [11], která byla sestavena téměř před 10 lety.

Tato studie byla neintervenční a pouze shromažďovala pozorování od pacientů s CKD odeslaných k nefrologovi na území Kanady. Do studie CREATE jako RKS mohli být zařazeni pacienti, kteří se poněkud lišili od původní observační kohorty, nebo byly kontrolní i léčené skupiny léčené jinak než observační kohorta. Studie CREATE nejen neměla dostatečnou statistickou sílu, aby prokázala rozdíl mezi skupinami, ale neprokázala ani poškození pacientů randomizovaných do větve s vyššími hodnotami hemoglobinu. Výsledky QOL se shodovaly s výsledky dialyzačních studií [8,12,13], které byly publikovány dříve i nedávno. U jedinců randomizovaných do skupiny s vyššími hodnotami hemoglobinu došlo k jednoznačnému zlepšení QOL, ačkoli toto zlepšení po prvních 12–18 měsících studie nepřetrvávalo.

Studie CHOIR (Correction of Hemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency) se uskutečnila v USA a bylo do ní zařazeno více než 1 400 pacientů ze 130 pracovišť. Přestože hodnocené parametry a základní uspořádání byly u studií CHOIR a CREATE podobné, existují mezi těmito studii některé podstatné rozdíly. Účastníci studie CHOIR byli starší, více pacientů mělo diabetes a více jich mělo hypertenzi jako příčinu základního ledvinového onemocnění. Nejpozoruhodnější byla dávka erythropoetinu, která byla ve studii CHOIR podstatně vyšší než ve studii CREATE – střední hodnota dávek byla 11 000 jednotek/týden (téměř třikrát vyšší než v jakékoli jiné studii CKD).

I přes randomizaci se skupiny při zahájení lišily ve dvou hlavních charakteristikách – v prevalenci koronárního bypassu (17% ve skupině s vysokými hodnotami hemoglobinu oproti 14% ve skupině s nízkými hodnotami hemoglobinu; $p = 0,03$) a hypertenze (95% ve skupině s vysokými hodnotami hemoglobinu oproti 92% ve skupině s nízkými hodnotami hemoglobinu; $p < 0,02$). Ačkoli nerovnováha se může náhodně vyskytnout v jakékoli RKS, nerovnováha při vstupním vyšetření může být – vzhledem k tomu, že souhrnným hodnoceným parametrem byly KV příhody – problematická a může vysvětlovat některé rozdíly mezi skupinami, pokud jde o primární souhrnný hodnocený parametr. Za povšimnutí stojí tendence výskytu městnavého srdečního selhání a počtu hospitalizací ke statisticky významnému rozdílu mezi skupinami. Je zajímavé, že i přes mimořádně vysoké dávky ESA byli pacienti v léčené skupině schopni dosáhnout pouze hodnoty hemoglobinu 12,5 g/dl a nikoli cílové hodnoty 13,5 g/dl.

Polovina z původních 1 400 pacientů v kohortě v obou skupinách nedokončila sledování. Mezi příčiny patřila dialýza (přibližně 50% jedinců, kteří nedokončili sledování, bez rozdílu mezi skupinami), v ostatních případech byli pacienti vyřazeni z různých příčin, které nebyly uvedeny, přestože u všech publikovaných RKS je zvykem je uvádět. Demografické údaje popisují randomizovanou kohortu o velikosti 1 400 osob: k dispozici však nejsou žádné informace o 700 pacientech, kteří studii dokončili. Protokol byl změněn po randomizaci zhruba 400 pacientů. Zdá se, že smyslem změny protokolu bylo dosáhnout jistě absolutní

hodnoty hemoglobinu místo rozmezí. Důvod změny protokolu není uveden a také není jasné, kteří jedinci ve studii byli léčeni podle původního protokolu oproti změněnému protokolu.

Studie CHOIR byla ukončena, a to pravděpodobně proto, že se ukázala jako zbytečná (nedokázala prokázat přínos vyšších hodnot hemoglobinu), ukončení však neproběhlo podle obvyklého postupu. K dispozici nebyl žádný důkaz poškození; jako důvody ukončení studie uvedli autoři náznak poškození a nepravděpodobnost prokázání rozdílu. Tento u RKS neobvyklý postup vyvolává další otázky.

V diskusi autoři studie CHOIR nadhodnocují vlastní údaje a nezmiňují se o žádných zde uvedených nedostatcích. Jak již bylo uvedeno výše, u RKS, v nichž se neudrží polovina zařazených pacientů, dochází ke zkreslení – a tato skutečnost není autory studie zmíněna. Nehovoří se ani o rozdílu ve výchozích charakteristikách, který je statisticky významný, zatímco nadměrná pozornost se věnuje nevýznamným trendům v hodnocených parametrech (potenciálně negativně ovlivněných nevyvážeností při randomizaci). Po přehodnocení je studie CHOIR studií se 700 pacienty se střední hodnotou hemoglobinu mezi 12,8 g/dl (nebylo tedy dosaženo cílové hodnoty) v léčené skupině a 11,3 g/dl v kontrolní skupině, přičemž k dosažení tohoto rozdílu dostávali nemocní 11 000 jednotek oproti 6 000 jednotkám erythropoetinu. Na rozdíl od jakékoli jiné dosud publikované studie nebyly ve skupině s vysokými hodnotami hemoglobinu rozdíly v QOL.

Zdá se, že pacientům, kteří potřebují k dosažení hemoglobinu pod cílovou hodnotou vysoké dávky ESA a kteří začínají léčbu se statisticky významným počtem přidružených KV onemocnění, podávání ESA zaměřené na dosažení fyziologických hodnot hemoglobinu pravděpodobně nepomáhá. Toto konstatování popisuje nálezy studie, ale liší se od konkrétních závěrů jejích autorů.

Studie CREATE popisuje nulový přínos dosažení hodnoty hemoglobinu nad 13 g/dl u pacientů s CKD ve studii, která sice byla dobře provedena a byla uspořádána podle nejlepší tehdejší praxe péče o nemocné s CKD a léčby anémie, ale neměla dostatečnou statistickou sílu. Studie CHOIR popisuje absenci přínosu dosažení vysoké hodnoty hemoglobinu u vysoce rizikových pacientů v USA užívajících neobvykle vysoké dávky ESA, ale trpí ztrátou velkého počtu jedinců z původního souboru a vyšším výskytem různých komorbidit ve skupině s vysokými hodnotami hemoglobinu. Zkoumaná populace navíc vykazuje obecně vyšší komorbiditu než ostatní dosud provedené studie. U léčby erythropoetinem byly popsány vazoaktivní vlastnosti, stimulace noradrenalinu a tendence k hypertenzi nezávisle na změnách hodnot hemoglobinu.

V souhrnu tyto dvě studie představují dosud největší studie u nedialyzovaných pacientů s CKD. Navíc byly v poslední době publikovány výsledky tří menších studií, které jsou podobné studii CREATE – australská studie [7], kanadská studie [14] a britská studie [15]. Každá z nich používala jako

zástupný hodnocený parametr LVMI, u všech byly zkoumané soubory menší než u obou studií publikovaných v časopisu *New England Journal of Medicine*, ale ve všech se používaly dávky ESA podobné dávkám ve studii CREATE a v žádné z nich nebyl prokázán významný rozdíl v nežádoucích výsledných ukazatelích. Tyto nedávné publikace jsou informativní. Uspořádání studií mělo vzít v úvahu význam výběru nebo nadměrného výběru pacientů, obvyklou dávku léků a nutnost napodobit v průběhu studie podmínky skutečného světa. Navíc je interpretace výsledků studií, v nichž polovina původní populace nedokončila sledování, nejednoznačná a výsledky je nutno posuzovat opatrně.

Závěr

Současná literatura jasně uvádí, že úpravy hemoglobinu na poměrně normální hodnoty u pacientů s CKD lze dosáhnout různými dávkami ESA a že změny pacientů zařazených do klinických studií a léčených podle protokolu nemají na hodnotu LVMI vliv. Přínos léčby pomocí ESA ve smyslu zpomalení progresu CKD může a nemusí být přítomen. Bylo by snad vhodné vyvarovat se podávání vysokých dávek ESA a je možné, že u pacientů s významnými komorbiditami, kteří nejsou schopni dosáhnout cílových hodnot hemoglobinu, nejsou vysoké dávky ESA bezpečné.

V současné době zůstává anémie a její léčba stále zdrojem mnoha otázek pro lékaře v klinické praxi i pro odborníky ve výzkumu. K panujícím zmatkům může přispívat neustálé publikování observačních studií popisujících souvislost s nežádoucími účinky anémie, tyto studie by však měly vést odborníky k tomu, aby si položili vhodné otázky. Možná, že „jedna velikost nepadne každému“, pokud jde o cílové hodnoty hemoglobinu, a proto jsou pro různé populace nutná různá doporučení.

Pouze rozsáhlé RKS se specifickými populacemi nám umožní vypracovat nebo změnit současná doporučení založená na důkazech. Na základě informací získaných ze všech jiných dosud publikovaných studií v současné době jistě víme, že je rozumné a bez nežádoucích důsledků možné udržovat hodnoty hemoglobinu v mezích okolo 11,0 g/dl. Zatímco pátráme po optimální hodnotě hemoglobinu u CKD, zůstává léčba anémie u CKD oblastí aktivního výzkumu a otázek pro klinickou praxi.

Odkazy a doporučená literatura

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

- = významné,
- = mimořádně významné.

1. World Health Organization. Nutritional anaemias: a report of a WHO scientific group. World Health Organ Tech Rep Ser 1968;405:3–37.
2. Astor BC, Muntner P, Levin A, *et al.* Association of kidney function with anemia: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988–1994). Arch Intern Med 2002;162:1401–1408.
3. Savino R, Ciliberto G. A paradigm shift for erythropoietin? No longer a specialized growth factor but rather an all-purpose tissue-protective agent. Cell Death Differ 2004;11(Suppl 1):S2–S4.
4. Levin A, Djurdjev O, Duncan J, *et al.* Hemoglobin at time of referral, prior to dialysis predicts survival: evidence for an independent effect of hemoglobin on long-term outcomes. Nephrol Dial Transplant 2006;21:370–377.

5. Khan NA, Ma I, Thompson CR, *et al.* Kidney function and mortality among patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:244–253.
6. Rossert J, Levin A, Roger SD, *et al.* Effect of early correction of anemia on the progression of chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2006;47: 738–750.
 - Malá, předčasně ukončená randomizovaná kontrolovaná studie, která popisuje trend k pomalejší progresi chronického onemocnění ledvin ve skupině s vyššími hodnotami hemoglobinu.
7. Levin A, Djurdjev O, Thompson C, *et al.* Canadian randomized trial of hemoglobin maintenance to prevent or delay left ventricular mass growth in patients with CKD. *Am J Kidney Dis* 2005;46:799–811.
8. Parfrey PS, Foley RN, Wittreich BH, *et al.* Double-blind comparison of full and partial anemia correction in incident hemodialysis patients without symptomatic heart disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2180–2189.
9. Singh A, Saczech L, Tang KL, *et al.* Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006;355:2085–2098.
- Největší randomizovaná kontrolovaná studie chronického onemocnění ledvin, která byla dosud publikována, s četnými problémy, jako jsou ztráta poloviny randomizovaného vzorku ze sledování, rozdílné zařazování do dialýzy, statisticky významné komorbidity u celé kohorty s některými rozdíly v komorbiditách u pacientů zařazených do skupiny s vyššími hodnotami hemoglobinu a s výjimečně vysokými podávanými dávkami látek stimujících erytropoetin. Sporné body týkající se této studie jsou podrobně probírány v textu.
10. Drueke T, 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.
 - Dobře provedená studie se 600 pacienty s chronickým onemocněním ledvin, která neměla dostatečnou statistickou sílu k prokázání účinku léčby vzhledem k nižšímu počtu příhod, než se očekávalo. Podrobnosti jsou uvedeny v textu.
11. Levin A, Thompson CR, Ethier J, *et al.* Left ventricular mass index increase in early renal disease: impact of decline in hemoglobin. *Am J Kidney Dis* 1999;34:125–134.
12. Foley RN, Parfrey PS, Morgan J, *et al.* Effect of hemoglobin levels in hemodialysis patients with asymptomatic cardiomyopathy. *Kidney Int* 2000;58: 1325–1335.
13. McMahon LP, Mason K, Skinner SL, *et al.* Effects of haemoglobin normalization on quality of life and cardiovascular parameters in end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1425–1430.
14. Roger SD, McMahon LP, Clarkson A, *et al.* Effects of early and late intervention with epoetin alpha on left ventricular mass among patients with chronic kidney disease (stage 3 or 4): results of a randomised clinical trial. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:148–156.
15. MacDougall I, Temple RM, Kwan J. Is early treatment of anaemia with epoetin alfa beneficial to predialysis chronic kidney disease patients? Results of a multicentre, open-label, prospective, randomised, comparative group trial. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:784–793.

Jsou rozdíly mezi antagonisty kalcia významné u všech stadií nefropatie, nebo pouze u proteinurické nefropatie?

Julián Segura, José A. García-Donaire a Luis M. Ruilope

Význam přehledu

Hlavní účinky klasických antagonistů kalcia jsou zprostředkovány inhibicí kalciových kanálů typu L, které jsou ve velké míře přítomny v cévním řečišti ledvin. Antagonisté kalcia působí především na aferentní arterioly. Dihydropyridiny mohou napomáhat zvýšení glomerulární hypertenze a progresi onemocnění ledvin, zvláště v případech, kdy nebylo dosaženo úpravy systémového krevního tlaku.

Aktuální výsledky

V klinické praxi se antagonisté kalcia často používají pro svůj antihypertenzní účinek. Významným cílem léčby hypertenze je zabránit poškození ledvin, zejména vzhledem ke stále se zvyšující prevalenci chronického onemocnění ledvin v běžné populaci. Bylo prokázáno, že non-dihydropyridiny, například verapamil, mají antiproteinurický účinek, který by mohl být obzvláště významný.

Souhrn

Údaje z poslední doby potvrdily, že antagonisté kalcia představují u hypertoniků se zachovanou renální funkcí nebo s chronickým onemocněním ledvin účinná antihypertenziva, o jejichž podávání lze uvažovat jak v monoterapii, tak i v kombinaci s inhibitorem angiotensin-konvertujícího enzymu nebo s blokátorem receptorů pro angiotensin. U jedinců s proteinurií mohou non-dihydropyridiny potlačovat proteinurii ve větší míře než dihydropyridiny.

Klíčová slova

antagonisté kalcia, esenciální hypertenze, glomerulární filtrace, proteinurie, renální funkce

Úvod

V posledních letech roste zájem o hodnocení funkce ledvin ve velkých studiích zkoumajících různé aspekty kardiovaskulárních onemocnění [1]. Existuje pro to několik důvodů: vysoká prevalence chronického onemocnění ledvin (chronic kidney disease, CKD) v dospělé populaci [2], především u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním [3], a skutečnost, že i malé změny funkce ledvin dokážou předpovídat špatný výsledný stav pacientů [4]. Nález mírného zvýšení koncentrace kreatininu v séru nebo snížené vypočítané hodnoty glomerulární filtrace (glomerular filtration rate, GFR) (<60 ml/min na $1,73$ m²), mikroalbuminurie nebo proteinurie předznamenává významný vzestup výskytu kardiovaskulárních příhod i úmrtí z kardiovaskulárních příčin a také celkové mortality [3,4].

Zvýšená prevalence albuminurie nebo snížené renální funkce u celkové populace [5] a častá souvislost těchto změn s vysokým krevním tlakem vyžaduje lepší poznání dlouhodobých účinků různých antihypertenziv, podávaných samostatně nebo v kombinaci, na funkci ledvin u jedinců s hypertenzí. Časně změny proteinurie při antihypertenzní terapii by mohly předpovídat následnou progresi ledvinové dysfunkce, a to i u pacientů s hodnotou proteinurie nižší než 300 mg/den [6].

Antagonisté kalcia jsou léky, které se často používají v léčbě kardiovaskulárních onemocnění, zejména anginy pectoris, arytmií a arteriální hypertenze. Jejich příznivé účinky jsou založeny na systémové vazodilataci, vyvolávané inhibicí vstupu iontů kalcia přes kalciový kanál typu L na buněčné membráně. V současnosti se používají tři hlavní skupiny antagonistů kalcia – benzothiazepiny (diltiazem), fenyalkylaminy (verapamil) a dihydropyridiny. U dihydropyridinů druhé a třetí generace byly v poslední době popsány pleiotropní účinky, jimiž můžeme vysvětlit některé příznivé účinky antagonistů kalcia na renální funkci [7].

Hemodynamické a nehemodynamické renální účinky antagonistů kalcia

Hlavní účinky klasických antagonistů kalcia jsou zprostředkovány inhibicí kalciových kanálů typu L, které se ve velké míře nacházejí v cévním řečišti ledvin [8**]. Glomerulární filtrace je ovládána jak aferentními (preglomerulárními) a eferentními (postglomerulárními) arterioly, tak i mesangióvní ultrafiltrací. Antagonisté kalcia působí především na aferentní arterioly, čímž přispívají ke zvyšování filtrační frakce (jako marker glomerulární hypertenze). V konečném důsledku tak může dojít k progresi onemocnění ledvin [9,10]. Nejnovější antagonisté kalcia blokují kalciové kanály nejen typu L, ale i typu T [8**]. Zajímavé je zjištění, že na

Are differences in calcium antagonists relevant across all stages of nephropathy or only proteinuric nephropathy?

Curr Opin Nephrol Hypertens 2007;16:422–426

© 2007 Lippincott Williams & Wilkins, Inc.

Hypertension Unit, Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain

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

Zkratky

ACE	angiotensin-konvertující enzym (angiotensin-converting enzyme)
ARB	blokátor receptorů pro angiotensin (angiotensin receptor blocker)
CKD	chronické onemocnění ledvin (chronic kidney disease)
GFR	glomerulární filtrace (glomerular filtration rate)

rozdíl od běžných antagonistů kalcia tito noví antagonisté ovlivňují mikrovaskulární systém ledvin v menší míře, protože vyvolávají menší zvýšení filtrační frakce a ve větší míře snižují proteinurii [11]. Blokáda nových podtypů kalciových kanálů má navíc jedinečný účinek vedoucí ke snížení glomerulární hypertenze [8**].

Je třeba mít na paměti, že účinek antagonistů kalcia na poškození ledvin je těsně spojen s dostatečnou úpravou systémové hypertenze [12], při níž se omezuje hemodynamické poškození ledvin vyvolávané působením antagonistů kalcia na aferentní arterioly. Naproti tomu antagonisté kalcia působící na eferentní arterioly snižují kromě systémového tlaku i glomerulární kapilární tlak [8**]. Bylo prokázáno, že renální autoregulační mechanismy chrání ledviny před poškozením vlivem vysokého tlaku [13]. Další informace o přenosu systémového krevního tlaku do ledvin a o účincích antagonistů kalcia na ledviny nám může poskytnout náležitá analýza renální autoregulace [14]. Kromě toho, že dihydropyridiny nijak nepůsobí na prostupnost glomerulů, mohou ztlumením autoregulačních mechanismů ledvin naprosto potlačit jejich přirozenou schopnost chránit se před vysokým krevním tlakem [15].

Bylo prokázáno, že blokáda kalciových kanálů má vedle hemodynamických účinků na ledviny i příznivé nehemodynamické účinky (tab. 1) [16,17,18*,19–23,24*,25], které lze pozorovat zvláště u nových antagonistů kalcia působících na kalciové kanály podtypů L a T a které mohou příznivě ovlivňovat progresi CKD.

Antagonisté kalcia a ochrana ledvin v nejnovějších studiích s hypertonií

V několika publikovaných studiích porovnávajících různá antihypertenziva bylo prokázáno, že v porovnání s diuretiky a s inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu (angiotensin-converting enzyme, ACE) mohou antagonisté kalcia příznivě ovlivňovat zvláště dlouhodobé udržování hodnoty GFR.

Ve studii INSIGHT (Intervention as a Goal in Hypertension Treatment) [26] bylo 6 321 hypertoniků s jedním či více přidruženými rizikovými faktory náhodně zařazeno do skupiny užívající k léčbě hypertenze buď dihydropyridinového antagonistu kalcia nifedipin GITS (gastrointestinální terapeutický systém), nebo kombinaci diuretik hydrochlorothiazidu a hydrochlorid-amiloridu. Úprava krevního tlaku byla u obou skupin po celou dobu studie podobná. Nebyly zjištěny statisticky významné rozdíly v primárním kombino-

vaném sledovaném ukazateli úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatálního infarktu myokardu, cévní mozkové příhody nebo srdečního selhání [26]. Během sledování však byl u jedinců užívajících diuretika – v porovnání s pacienty užívajícími nifedipin GITS – zjištěn malý, ale významný pokles clearance kreatininu, což by mohlo ukazovat na lepší ochranu ledvin dihydropyridinem s dlouhodobým účinkem než při léčbě kombinací diuretik hydrochlorothiazidu a hydrochlorid-amiloridu [27].

Spolu s hlavními výsledky studie ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) [28] byla zveřejněna také analýza změn hodnot sérového kreatininu, sklonu reciproční hodnoty sérového kreatininu i vypočítané hodnoty clearance kreatininu. Ukázalo se přitom, že k terminálnímu stadiu onemocnění ledvin došlo u 448 z celkového počtu 33 357 pacientů, a to bez statisticky významných rozdílů mezi třemi větvemi studie. Bez ohledu na výchozí hodnotu GFR byla u pacientů s amlodipinem vypočítaná hodnota GFR po 1 roce, 2, 4 a 6 letech vyšší než u pacientů užívajících chlorthalidon. Toto zjištění platilo pro všechny diabetiky [29]. Vypočítaná clearance kreatininu ve větvi s amlodipinem se statisticky významně lépe udržovala na stejné úrovni; konečná průměrná hodnota činila 75,1 ml/min oproti 70,0 ml/min ve větvi s chlorthalididem a 70,7 ml/min ve větvi s lisinoprilem [28]. Obdobné výsledky byly hlášeny i ze studie ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) [30]. V této multicentrické, prospektivní, randomizované kontrolované studii bylo 19 257 hypertoniků léčeno buď kombinací amlodipinu a perindoprilu, nebo kombinací atenololu a bendroflumethiazidu. Střední doba sledování byla 5,5 roku. Při posledním vyšetření měli pacienti užívající amlodipin statisticky významně nižší sérovou koncentraci kreatininu ($5,3 \pm 26,2 \mu\text{mol/l}$; $p < 0,0001$) než pacienti užívající atenolol. Zdá se, že tyto výsledky se liší od dostupných důkazů, podle nichž je k ochraně renální funkce – kromě přínosu získaného úpravou krevního tlaku – třeba podávat i inhibitor ACE nebo blokátor receptorů pro angiotensin (angiotensin receptor blocker, ARB) [31**]. Příznivější vývoj jak sklonu reciproční hodnoty sérového kreatininu, tak i vypočítané clearance kreatininu při užívání antagonisty kalcia je v rozporu s výsledky již publikovaných srovnávacích studií [32–34], podle nichž byly inhibitor ACE nebo ARB u pacientů s primárním onemocněním ledvin či s diabetickou nefropatií 2. typu a u Afroameričanů s nefrosklerózou účinnější než antagonisty kalcia.

V uvedených třech studiích se však nehodnotila albuminurie a ve studii ASCOT by dobré výsledky mohlo vysvětlit použití kombinace s inhibitorem ACE u většiny pacientů.

Antagonisté kalcia, úprava krevního tlaku a ochrana ledvin

Schopnost antagonistů kalcia chránit ledviny u hypertoniků patrně závisí především na schopnosti léků snižovat krevní tlak. Analýza studie Syst-Eur (Systolic Hypertension in

Tabulka 1 Nehemodynamické účinky antagonistů kalcia na ledviny

Potlačení zánětlivých procesů [16,17,18*]
Inhibice systému renin–angiotensin–aldosteron [19]
Potlačení dráhy rho-kinázy [20,21]
Inhibice sympatického nervového systému [22]
Zvýšení exprese eNOS a inhibice exprese ACE [18*,23,24*]
Inhibice tvorby aterosklerotických plátů a regrese aterosklerózy [25]

ACE (angiotensin-converting enzyme) – angiotensin-konvertující enzym;
eNOS (endothelial nitric oxide synthase) – endotelální syntáza oxidu dusnatého

Europe) [35] prokázala, že snižování tlaku nitrendipinem vedlo v porovnání s jedinci užívajícími placebo ke statisticky významnému snížení proteinurie i výskytu případů ledvinné nedostatečnosti. Výsledky se shodují s nálezy autorů, kteří se domnívají, že přínos antihypertenzní léčby pro renální funkci je nejspíše důsledkem snížení krevního tlaku [36]. Pro udržení renální funkce u hypertoniků je základním požadavkem důsledná úprava krevního tlaku. Schrier a spol. [37] prokázali, že velmi důsledná úprava krevního tlaku zajistila u pacientů s diabetem 2. typu obdobný stupeň ochrany ledvin jako léčba enalapilem nebo antagonistou kalcia nisoldipinem. Dostatečná úprava krevního tlaku, při které je znemožněn přenos stále ještě zvýšeného systémového krevního tlaku, snižuje riziko aferentní arteriolární vazodilatace indukované antagonisty kalcia [38]. Za předpokladu, že je zachována GFR a že není přítomna mikroalbuminurie ani makroalbuminurie, může antagonist kalcia za těchto okolností přispívat k ochraně ledvin. Při zvýšeném vylučování albuminu je pro úplnou ochranu ledvin nutné podávat inhibitor ACE nebo ARB [39,40,41**]. Nedávno publikovaná dodatečná (*post hoc*) analýza výsledků studie BENEDICT (Bergamo Nephrologic Diabetic Complication Trial) [42**] prokázala, že ačkoli non-dihydropyridinový antagonist kalcia verapamil albuminurii nezávisle neovlivnil, může pomoci dosáhnout cílové hodnoty krevního tlaku.

Vliv antagonistů kalcia na albuminurii

Největší rozdíly mezi antagonisty kalcia existují snad právě v této oblasti. Nejspolehlivějším prediktorem progresu onemocnění ledvin u nediabetické proteinurické nefropatie je proteinurie [43]. Metaanalýza [44] porovnávající účinky nifedipinu, jiných dihydropyridinů, verapamilu nebo diltiazemu a inhibitorů ACE na proteinurii prokázala, že dihydropyridiny nemají u pacientů s proteinurií vyšší než 500 mg/den žádný účinek. Cílem studie VVANNTT (Verapamil Versus Amlodipine in Non-diabetic Nephropathies Treated with Trandolapril) [45] bylo ověřit, zda kombinace verapamilu nebo amlodipinu s trandolapilem u pacientů s nediabetickou nefropatií snižuje proteinurii více než trandolapril samotný. Sekundárním cílem studie bylo porovnání vlivu obou způsobů léčby na selektivitu proteinurie, hodnocenou jako poměr mezi clearance IgG a hodnotou albuminu. Tento poměr předpovídá klinický průběh několika typů nefropatie a koreluje s tubulointersticiálním poškozením [46,47]. Přestože v proteinurii za 24 hodin nebyl mezi oběma způsoby léčby zjištěn rozdíl, byl index selektivity u pacientů užívajících amlodipin statisticky významně vyšší než u nemocných léčených verapamilem. Svědčí to o odlišných účincích na glomerulární selektivitu, kterou amlodipin zhoršuje, zatímco verapamil ji neovlivňuje nebo ji může mírně zlepšovat [45].

Antagonisté kalcia a ochrana ledvin u pacientů s chronickým onemocněním ledvin

V nedávno provedené retrospektivní studii So a spol. [48**] zjistili, že u pacientů s funkcí ledvin ve 4. stadiu a s albu-

minurií je riziko mortality ze všech příčin a hodnocených kardioresnálních parametrů 16krát vyšší než u jedinců s funkcí ledvin v 1. stadiu a s normoalbuminurií. Podle zveřejněných doporučení (guidelines) pro léčbu hypertenze [39,40] je k zastavení progresu poškození ledvin a ke snížení kardiovaskulárního rizika u hypertoniků s CKD nutná důsledná úprava krevního tlaku a inhibice systému renin-angiotensin. Důsledná úprava krevního tlaku může být spojena se snížením proteinurie. K významnému snížení proteinurie je však zapotřebí dosáhnout poklesu středního krevního tlaku alespoň o 20 mmHg pomocí v podstatě jakéhokoli antihypertenziva [49].

Non-dihydropyridinový antagonist kalcia, obzvláště v kombinaci s inhibitorem ACE, snižují albuminurii nebo proteinurii [50,51]. U pacientů s prokázaným proteinurickým onemocněním ledvin mají non-dihydropyridiny – vzhledem k tomu, že v porovnání s dihydropyridiny více omezují vylučování proteinů – ve smyslu ochrany ledvin jiné účinky [52]. Tato skutečnost se promítla do amerických doporučení pro léčbu hypertenze u chronického onemocnění ledvin (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative Blood Pressure guidelines) [53], které u hypertoniků se zhoršenou renální funkcí nebo s proteinurií vyšší než 300 mg/den doporučují podávání non-dihydropyridinového antagonisty kalcia samotného nebo v kombinaci s inhibitorem ACE nebo s ARB.

Závěr

Antagonisté kalcia jsou bez ohledu na přítomnost nebo nepřítomnost CKD znamenitá antihypertenziva. Přítomnost mikroalbuminurie nebo proteinurie si sice vynucuje podávání inhibitoru ACE nebo ARB, to však nebrání použití antagonisty kalcia v kombinované terapii, která je u mnoha, ne-li u všech pacientů nezbytná k dosažení cílových hodnot krevního tlaku. U jedinců bez albuminurie a se zachovanou GFR (>60 ml/min) lze o antagonistovi kalcia uvažovat jako o léku první volby, který zřejmě dostatečnou GFR dokáže udržet. U pacientů se sníženou GFR a bez albuminurie a ještě více při přítomnosti proteinurie mají dihydropyridiny a non-dihydropyridiny z hlediska ochrany ledvin rozdílný účinek.

Odkazy a doporučená literatura

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

- = významné,
- = mimořádně významné.

1. García-Donaire JA, Segura J, Ruilope LM. Clinical trials in nephrology: success or failure. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2007;16:59–63.
2. Coresh J, Astor BC, Greene T, *et al.* Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2003;41:1–12.
3. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, *et al.* American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003;108:2154–2169.

4. Ruilope LM, van Veldhuisen DJ, Ritz E, Luscher TF. Renal function: the cinderella of cardiovascular risk profile. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1782–1787.
5. Eknoyan G, Hostetter T, Bakris GL, *et al.* Proteinuria and other markers of chronic kidney disease: a position statement of the national kidney foundation (NKF) and the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK). *Am J Kidney Dis* 2003;42:617–622.
6. Lea J, Greene T, Hebert L, *et al.* The relationship between magnitude of proteinuria reduction and risk of end-stage renal disease: results of the African American study of kidney disease and hypertension. *Arch Intern Med* 2005;165:947–953.
7. Mason RP, Marche P, Hintze TH. Novel vascular biology of third-generation L-type calcium channel antagonists: ancillary actions of amlodipine. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:2155–2163.
8. Hayashi K, Wakino S, Sugano N, *et al.* Ca²⁺ channel subtypes and pharmacology in the kidney. *Circ Res* 2007;100:342–353.
- Velmi důkladný přehled významu podtypů kalciových kanálů u ledvin.
9. Griffin KA, Picken MM, Bakris GL, Bidani AK. Class differences in the effects of calcium channel blockers in the rat remnant kidney model. *Kidney Int* 1999;55:1849–1860.
10. Brown SA, Walton CL, Crawford P, Bakris G. Long-term effects of antihypertensive regimens on renal hemodynamics and proteinuria. *Kidney Int* 1993;43:1210–1218.
11. Honda M, Hayashi K, Matsuda H, *et al.* Divergent renal vasodilator action of L- and T-type calcium antagonists *in vivo*. *J Hypertens* 2001;19:2031–2037.
12. Toto RD. Management of hypertensive chronic kidney disease: role of calcium channel blockers. *J Clin Hypertens* 2005;7 (4 Suppl 1):15–20.
13. Pires SLS, Barres C, Sassard J, *et al.* Renal blood flow dynamics and arterial pressure lability in the conscious rat. *Hypertension* 2001;38:147–152.
14. Griffin KA, Hacıoglu R, Abu-Amarah I, *et al.* Effects of calcium channel blockers on 'dynamic' and 'steady-state step' renal autoregulation. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004;286:F1136–F1143.
15. Tarif N, Bakris GL. Preservation of renal function: the spectrum of effects by calcium-channel blockers. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:2244–2250.
16. Lory P, Bidaud I, Chemin J. T-type calcium channels in differentiation and proliferation. *Cell Calcium* 2006;40:135–146.
17. Hollenbeck ST, Nelson PR, Yamamura S, *et al.* Intracellular calcium transients are necessary for platelet-derived growth factor but not extracellular matrix protein-induced vascular smooth muscle cell migration. *J Vasc Surg* 2004;40:351–358.
18. Menne J, Park JK, Agrawal R, *et al.* Cellular and molecular mechanisms of tissue protection by lipophilic calcium channel blockers. *FASEB J* 2006;20:994–996.
- Tato práce popisuje účinek lercanidipinu v prevenci poškození tkání a jeho vliv na zlepšené přežití při progredujícím orgánovém poškození.
19. Bkaily G, Sculptoreanu A, Wang S, *et al.* Angiotensin II-induced increase of T-type Ca²⁺ current and decrease of L-type Ca²⁺ current in heart cells. *Peptides* 2005;26:1410–1417.
20. Nishikimi T, Matsuoka H. Molecular mechanisms and therapeutic strategies of chronic renal injury: renoprotective effect of Rho-kinase inhibitor in hypertensive glomerulosclerosis. *J Pharmacol Sci* 2006;100:22–28.
21. Ruperez M, Sanchez-Lopez E, Blanco-Colio LM, *et al.* The Rho-kinase pathway regulates angiotensin II-induced renal damage. *Kidney Int Suppl* 2005;99:S39–S45.
22. Joles JA, Koomans HA. Causes and consequences of increased sympathetic activity in renal disease. *Hypertension* 2004;43:699–706.
23. Toba H, Nakagawa Y, Miki S, *et al.* Calcium channel blockades exhibit anti-inflammatory and antioxidative effects by augmentation of endothelial nitric oxide synthase and the inhibition of angiotensin converting enzyme in the N(G)-nitro-L-arginine methyl ester-induced hypertensive rat aorta: vasoprotective effects beyond the blood pressure-lowering effects of amlodipine and manidipine. *Hypertens Res* 2005;28:689–700.
24. Feng MG, Navar LG. Nitric oxide synthase inhibition activates L- and T-type Ca²⁺ channels in afferent and efferent arterioles. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006;290:F873–F879.
- Tato práce popisuje mechanismy endoteliální dysfunkce a hypertenze se zvýšenou postglomerulární rezistencí.
25. Yoshii T, Iwai M, Li Z, *et al.* Regression of atherosclerosis by amlodipine via anti-inflammatory and antioxidative stress actions. *Hypertens Res* 2006;29:457–466.
26. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, *et al.* Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000;356:366–372.
27. de Leeuw PW, Ruilope LM, Palmer CR, *et al.* Clinical significance of renal function in hypertensive patients at high risk: results from the INSIGHT trial. *Arch Intern Med* 2004;164:2459–2464.
28. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker versus diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981–2997.
29. Rahman M, Pressel S, Davis BR, *et al.*, for the ALLHAT Collaborative Research Group. Renal outcomes in high-risk hypertensive patients treated with an angiotensin-converting enzyme inhibitor or a calcium channel blocker vs a diuretic. *Arch Intern Med* 2005;165:936–946.
30. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, *et al.*, for the ASCOT investigators. 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 multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:895–906.
31. Sarafidis PA, Kholia N, Bakris GL. Antihypertensive therapy in the presence of proteinuria. *Am J Kidney Dis* 2006;49:12–26.
- Tento článek hodnotí dostupné důkazy o přínosu léčby hypertenze vzhledem k albuminurii.
32. Marin R, Ruilope LM, Aljama P, *et al.* A random comparison of fosinopril and nifedipine GITS in patients with primary renal disease. *J Hypertens* 2001;19:1871–1876.
33. 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.
34. Wright JT, Bakris GL, Greene T, *et al.* Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA* 2002;288:2421–2431.
35. Voyaki SM, Staessen JA, Thijs L, *et al.* Follow-up of renal function in treated and untreated older patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *J Hypertens* 2001;19:511–519.
36. Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, *et al.* Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2005;366:2026–2033.
37. Schier RW, Estacio R, Esler A, *et al.* Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria retinopathy and strokes. *Kidney Int* 2002;61:1086–1097.
38. Romero JC, Ruilope LM, Bontley MD, *et al.* Comparison of the effects of calcium antagonist and converting enzyme inhibitor on renal function under normal and hypertensive conditions. *Am J Cardiol* 1988;62:59G–68G.
39. Chobanian A, Bakris GL, Black HR, *et al.* The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 Report. *JAMA* 2003;289:2560–2572.
40. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011–1053.
41. De Nicola L, Minutolo R, Chiodini P, *et al.* Global approach to cardiovascular risk in chronic kidney disease: reality and opportunities for intervention. *Kidney Int* 2006;69:538–545.
- Tato práce hodnotí prevalenci a léčbu osmi ovlivnitelných kardiovaskulárních rizikových faktorů u pacientů s chronickým onemocněním ledvin v predialyzačním stadiu. Konstatuje, že léčba hypertenze většinou není dostatečná.
42. Ruggenenti P, Perna A, Ganeva M, *et al.* Impact of blood pressure control and angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy on new-onset microalbuminuria in type 2 diabetes: a post hoc analysis of the BENEDICT trial. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:3472–3481.
- Autoři této práce zjistili relativní účinek verapamilu na prevenci rozvoje mikroalbuminurie u pacientů s diabetem 2. typu.
43. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, *et al.*, AIPRD Study group. Angiotensin-converting enzyme inhibition and progression of renal disease: proteinuria as a modifiable risk factor for the progression of nondiabetic renal disease. *Kidney Int* 2001;60:1131–1140.
44. Klope HJ, Branten AJ, Huysmans FT, *et al.* Antihypertensive treatment of patients with proteinuric renal diseases: risk or benefits of calcium channel blockers? *Kidney Int* 1998;53:1559–1573.
45. Boero R, Rollino C, Massara C, *et al.* The Verapamil Versus Amlodipine in Nondiabetic Nephropathies Treated with Trandolapril (VVANNTT) study. *Am J Kidney Dis* 2003;42:67–75.
46. Bakoush O, Torffvit O, Rippe B, *et al.* High proteinuria selectivity index based upon IgM is a strong predictor of poor renal survival in glomerular diseases. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:1357–1363.
47. Liu FY, Li Y, Peng YM, *et al.* Relation between clinical predictors and tubulointerstitial damage in adult-onset primary nephrotic syndrome. *Arch Med Res* 2006;37:981–986.
48. So WY, Kong APS, Ma RCW, *et al.* Glomerular filtration rate, cardiorenal end points, and all-cause mortality in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2006;29:2046–2052.
- Výsledky této práce jsou v souladu s velkým množstvím důkazů o vztahu mezi dysfunkcí ledvin a kardiovaskulární morbiditou a mortalitou.
49. Peterson JC, Adler S, Burkart JM, *et al.* Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease: the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med* 1995;123:754–762.
50. Bakris GL, Weir MR, Secic M, *et al.* Differential effects of calcium antagonist subclasses on markers of nephropathy progression. *Kidney Int* 2004;65:1991–2002.
51. The PROCOPA Study Group. Dissociation between blood pressure reduction and fall in proteinuria in primary renal disease: a randomised double-blind trial. *J Hypertens* 2002;20:729–737.
52. Nathan S, Pepine CJ, Bakris GL. Calcium antagonists. Effects on cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension* 2005;46:637–642.
53. K/DOQI Clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004;43(Suppl 1):1–290.

Inhibitory reninu – nové látky k ochraně ledvin, nebo lepší blokátory receptorů pro angiotensin ke snížení krevního tlaku?

Matthew R. Weir

Význam přehledu

Nejnovější skupinou antihypertenziv jsou přímé inhibitory reninu. V přehledu je popsán jejich antihypertenzní a antiproteinurický účinek i možné renoprotektivní vlastnosti.

Aktuální výsledky

Klinické studie prokázaly, že přímé inhibitory reninu snižují systolický a diastolický tlak srovnatelně s jinými běžně používanými antihypertenzivy, jako jsou inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu a blokátory receptorů pro angiotensin. Také snižují proteinurii a v experimentálních modelech onemocnění ledvin mají renoprotektivní účinky. Kombinací přímých inhibitorů reninu s inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu nebo s blokátory receptorů pro angiotensin se dosahuje mnohem většího poklesu krevního tlaku než společným podáváním inhibitoru angiotensin-konvertujícího enzymu a blokátoru receptorů pro angiotensin. To naznačuje, že přímé inhibitory reninu mají výjimečný mechanismus účinku, který se liší od mechanismu účinku dalších dvou skupin antihypertenziv.

Souhrn

Přímé inhibitory reninu mohou díky svým antihypertenzním a antiproteinurickým účinkům a jedinečnému mechanismu účinku, vedoucímu ke snížení plazmatické reninové aktivity a koncentrace angiotensinu II, nabízet jedinečnou možnost, jak snáze dosáhnout snížení krevního tlaku, a to jak při použití v kombinaci s inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu nebo blokátory receptorů pro angiotensin, tak i v kombinaci s jinými běžně užívanými skupinami léků. Účinnější snížení krevního tlaku a proteinurie ve spojení s výjimečným způsobem potlačení systému renin-angiotensin může zajistit mnohem účinnější ochranu ledvin.

Klíčová slova

angiotensin II, hypertenze, inhibice reninu, ochrana ledvin, plazmatická reninová aktivita

Zkratky

ACE	angiotensin-konvertující enzym (angiotensin-converting enzyme)
ARB	blokátor receptorů pro angiotensin (angiotensin receptor blocker)
RAS	systém renin-angiotensin (renin-angiotensin system)
TGF	transformující růstový faktor (transforming growth factor)

Úvod

Je dobře známo, že neúčinnějším způsobem zpomalení progresu diabetického a nediabetického poškození ledvin, především u pacientů s klinickou proteinurií, je kombinace nižšího krevního tlaku a blokády systému renin-angiotensin (renin-angiotensin system, RAS), a to buď pomocí inhibitoru angiotensin-konvertujícího enzymu (angiotensin-converting enzyme, ACE), nebo pomocí blokátoru receptorů pro angiotensin (angiotensin receptor blocker, ARB) [1–3]. Blokáda RAS patrně také zpomaluje progresi mikroalbuminurie do makroalbuminurie a rovněž progresi makroalbuminurie k dvojnásobným hodnotám sérového kreatininu, k terminálnímu stadiu onemocnění ledvin nebo k úmrtí [2–4]. Ve většině pečlivě navržených klinických studií s dostatečně dlouhou dobou sledování je zřejmý jednoznačný přínos léků blokujících RAS jako součásti účinné antihypertenzní léčby. Přesto ještě zůstává nezodpovězena řada důležitých otázek, jako například jaké jsou optimální hodnoty krevního tlaku pro prevenci progresu onemocnění ledvin a zda má velikost dávky nebo mechanismus účinku blokátorů RAS nějaký vliv na ochranu ledvin (renoprotekci). Novější studie [5,6] provedené u pacientů s chronickým onemocněním ledvin na podkladě diabetické nefropatie naznačují, že optimální cílová hodnota systolického krevního tlaku se může pohybovat mezi 120 a 130 mmHg a že výraznější snížení proteinurie poměrně spolehlivě předpovídá úspěšnost snah o zpomalení progresu onemocnění ledvin.

Stále je třeba teprve získat odpovědi na otázku, co konkrétně u blokátorů RAS zvyšuje pravděpodobnost ochrany ledvin. Je to snad pouze schopnost těchto blokátorů snižovat krevní tlak? Nebo se snad jedná o kombinaci jejich schopností snižovat krevní tlak a inhibovat účinky angiotensinu II v glomerulech ledvin, které mohou účinněji upravovat glomerulární kapilární tlak a omezovat hydraulické poškození? Existují i hypotézy o nehemodynamickém přínosu, který nesouvisí s pouhým snížením systémového nebo glomerulárního kapilárního tlaku [7]. Potlačení aktivity RAS vede k nižší aktivitě jiných rozpustných mediátorů fibrózy a zjizvení, například transformujícího růstového faktoru (transforming growth factor, TGF) β , tumor-nekrotizujícího faktoru α nebo komplementu [8*]. Blokáda RAS snižuje i oxidační stres a následně může zmírňovat poškození cév. Protože

Renin inhibitors: novel agents for renoprotection or a better angiotensin receptor blocker for blood pressure lowering?

Curr Opin Nephrol Hypertens 2007;16:416–421
© 2007 Lippincott Williams & Wilkins, Inc.

Division of Nephrology, Department of Medicine, University of Maryland School of Medicine, Baltimore, Maryland, USA

Adresa pro korespondenci: Matthew R. Weir, MD, Professor and Director, Division of Nephrology, University of Maryland School of Medicine, 22 S. Greene St, Room N3W143, Baltimore, MD 21201, USA
E-mail: mweir@medicine.umaryland.edu

mechanismus účinku blokátorů RAS zatím nebyl zcela objasněn, mohou působit i na jiné enzymatické systémy a podtypy receptoru pro angiotensin II, které by mohly ovlivnit odpověď na vyšší hodnoty krevního tlaku v podobě poškození cév.

Jistou část přínosu plynoucího z blokady blokady RAS lze vysvětlit snížením proteinurie. Omezení průchodu albuminu glomeruly zmenšuje expozici proteinů pro reabsorpci epitelem renálních tubulů. Vychytávání proteinů renálním epitelem je spojeno s lokalizovanou zánětlivou odpovědí, která se může podílet na zjizvení a vzniku fibrózy [9], jež by mohly představovat významný mechanismus vysvětlující těsnou korelaci mezi snížením proteinurie a zpomalením progresu onemocnění ledvin [10*].

Přímá inhibice reninu

Vzhledem k tomu, že snížení krevního tlaku a blokáda RAS jsou spolu se snížením proteinurie prokázanými kritérii úspěšnosti léčby zajišťující ochranu ledvin, jak by mohl přímý inhibitor reninu zvýšit naši schopnost ochrany ledvin?

Systém renin–angiotensin se nejdříve aktivuje štěpením peptidu angiotensinogenu na peptid angiotensin I za účasti enzymu reninu. Angiotensin I se následně prostřednictvím ACE štěpí a mění na oktapeptidový hormon angiotensin II. Soudí se, že tento peptid hraje zásadní úlohu v regulaci homeostázy krevního tlaku regulací objemu a cévního tonu. Dále se předpokládá, že angiotensin II je významným regulátorem odpovědi ve smyslu poškození a reparace cév prostřednictvím jeho účinku na krevní tlak a cévní výstelku. Jak inhibitory ACE, které blokují ACE, tak i ARB, bránící vazbě angiotensinu II na jeho preferenční vazebné místo (AT_1), účinně snižují krevní tlak, určitě však nejsou účinnější než jiné dostupné léky, jako například diuretika, blokátory kalciových kanálů nebo beta-blokátory. Na základě těchto pozorování se lze domnívat, že rozvoj hypertenze u člověka není výsledkem působení jediného mechanismu řízeného systémem renin–angiotensin, ale mohou se na něm podílet i jiné hormonální systémy ovlivňující jak vazokonstrikci, tak bilanci sodíku a vody.

Zajímavá je skutečnost, že blokáda RAS dlouhodobým podáváním inhibitoru ACE nebo ARB není úplná. Obě uvedené látky stimulují reaktivní zvýšení plazmatické reninové aktivity přerušením krátké zpětnovazebné smyčky, kterou za normálních podmínek angiotensin II blokuje uvolňování reninu z ledvin (obr. 1) [11,12]. Toto reaktivní zvýšení plazmatické reninové aktivity by snad mohlo do jisté míry působit proti antihypertenznímu účinku inhibitorů ACE a ARB. Lze se také domnívat, že toto reaktivní zvýšení může dokonce zmenšovat ochranný účinek inhibitorů ACE a ARB na cévy. Chronické užívání inhibitorů ACE nebo ARB vede i ke zvyšování plazmatické koncentrace angiotensinu II [12, 13*]. Zvýšení koncentrace angiotensinu v souvislosti s užíváním inhibitorů ACE a ARB by mohlo také vysvětlovat jejich omezený léčebný účinek při snižování krevního tlaku a snad i proteinurie a při ochraně cév v klinické praxi.

Dalším problémem použití inhibitorů ACE a možná i ARB je skutečnost, že nemusí zajišťovat účinnou inhibici RAS na úrovni tkání. Protože se mnoho složek kaskády RAS tvoří ve tkáních, je nutno věnovat pozornost i schopnosti uvedených léků ovlivňovat tyto autokrinní a parakrinní tkáňové systémy.

Přímé inhibitory reninu mohou znamenat vhodnější přístup k inhibici RAS, protože blokují vazbu reninu na angiotensinogen jako hlavní krok omezující rychlost tvorby angiotensinu II. Blokáda systému v místě aktivace je nejlogičtější, protože plazmatická koncentrace angiotensinogenu dosahuje přibližně 500–600 pmol, zatímco koncentrace angiotensinu I je v rozmezí 50–100 fmol. Vzhledem k největšímu poklesu koncentrace se proto jedná o optimální místo k blokádě.

Výsledkem přímé systémové inhibice reninu je potlačení reaktivního zvýšení plazmatické reninové aktivity, které při použití jiných blokátorů RAS, jako například inhibitorů ACE a ARB, nelze pozorovat. Při blokádě systému v tomto místě aktivace navíc nedochází k reaktivnímu zvýšení koncentrace angiotensinu I či angiotensinu II. Odlišný mechanismus účinku tak může představovat možnost snazšího snížení krevního tlaku a proteinurie a snad i dokonce omezení toxických účinků angiotensinu II. Účinný inhibitor se tedy může projevit jako přínosný při zmenšování poškození cév, jež lze pozorovat při vyšších hodnotách krevního tlaku.

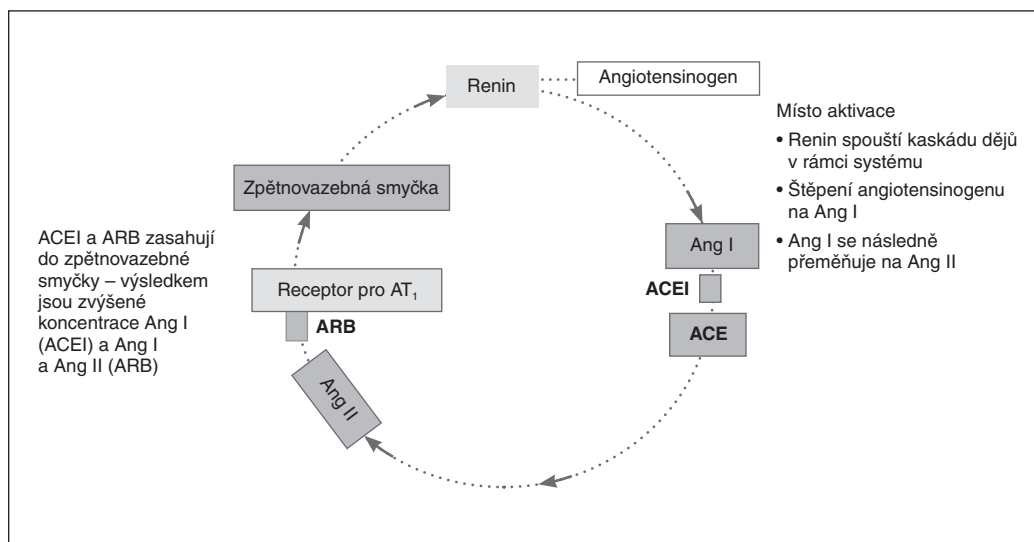
Vývoj inhibitorů reninu

Vývoj inhibitorů reninu probíhá již déle než 20 let. Mnohé z původně zkoušených látek byly zatíženy omezenou biologickou dostupností a krátkým trváním účinku. Analýzou krystalické struktury komplexů inhibitorů reninu pomocí rentgenové krystalografie v kombinaci s počítačovými metodami pro navrhování inhibitorů se specifitější vazbou na vazebné místo pro renin na angiotensinogenu vedlo v poslední době k vývoji látek s vysokou afinitou *in vitro* při lepší biologické dostupnosti a delším účinku [13*].

Aliskiren neboli látka SPP100 je první z nové skupiny perorálních přímých inhibitorů reninu schválených k léčbě hypertenze. Další část tohoto přehledu se soustřeďuje na schopnost této konkrétní látky snižovat krevní tlak a proteinurii, ať již v monoterapii, nebo ve spojení s jinými schválenými antihypertenzivy.

Účinnost snižování krevního tlaku

Aliskiren se zkoušel u více než 7 000 hypertoniků. Studie s dávkami v rozmezí od 75 do 600 mg prokázaly snížení systolického i diastolického krevního tlaku v závislosti na dávce, s maximálním vrcholem při dávce zhruba 300 mg [13*]. Při zvyšování dávky z 300 na 600 mg denně dochází již jen k mírnému poklesu hodnot krevního tlaku. Ačkoli má aliskiren nízkou vnitřní biologickou dostupnost (2,6%), snižuje účinně krevní tlak a jeho účinný poločas je 40 hodin. Látka se neaktivně biotransformuje v játrech a vylučuje se převážně močí, z větší části v nezměněné podobě. Enzymy



Obrázek 1 Krátká zpětnovazebná smyčka je blokována inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu (angiotensin-converting enzyme inhibitors, ACEI) a blokátory receptorů pro angiotensin (angiotensin receptor blockers, ARB)

cytochromu P450 se na metabolismu aliskirenu nepodílejí; proto není klinicky významná inhibice cytochromu P450 aliskirenem pravděpodobná. Souhrnně hodnocené výsledky placebem kontrolovaných studií prokazují – po odečtení placebového efektu – pokles systolického a diastolického krevního tlaku o 10/5 mm Hg [13*]. Tato hodnota je srovnatelná se snížením dosaženým při použití jiných běžně užívaných antihypertenziv. Studie přímého porovnání aliskirenu a ARB irbesartanu při použití podobných dávek prokazují téměř shodné snížení diastolického a systolického tlaku [14].

Renoprotektivní potenciál

Inhibitory reninu se jeví jako perspektivní látky z hlediska ochrany ledvin, protože nejen snižují krevní tlak srovnatelně s jinými léky, ale navíc i tlumí aktivitu RAS bez reaktivního zvýšení plazmatické reninové aktivity nebo jiných peptidových angiotensinů. S touto novou látkou se prováděly experimentální studie u dvojité transgenních (Ren-2) potkanů. Vzhledem k nadměrné expresi genů pro lidský renin a angiotensinogen dochází u těchto potkanů k rychlému rozvoji onemocnění ledvin a kardiovaskulárního systému. Aliskiren byl hodnocen v modelech diabetických i nediabetických dvojité transgenních potkanů Ren-2. V těchto modelech bylo osmotickými minipumpami potkanům s diabetem, navozeným expozicí streptozotocinu, podáváno buď placebo, nebo aliskiren. Aliskiren kromě účinného snižování krevního tlaku zabránil i rozvoji albuminurie a snižoval vylučování TGF- β močí [15]. Byla také potlačena exprese genu pro TGF- β [15]. Pomocí stejného modelu nediabetických dvojité transgenních potkanů Ren-2 byl aliskiren porovnáván i s enalapremem (inhibitorem ACE). Oba léky měly podobný vliv na snížení krevního tlaku a vylučování albuminu močí [16]. Dokonce i po vysazení potlačovaly oba léky vylučování TGF- β i albuminurii [16]. Podobně byl u potkanů Ren-2 aliskiren porovnáván s valsartanem [17]. U obou léků byl pozorován podobný vliv na snížení krevního tlaku, na regresi hypertrofie levé komory a albuminurie

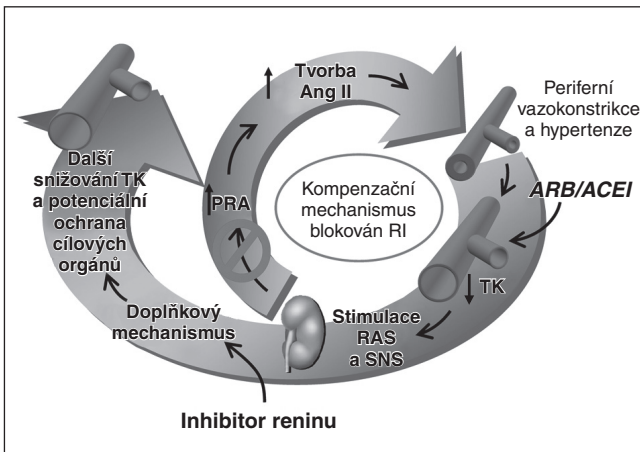
a na prodloužení přežití [17]. Většina experimentálních studií prokazuje srovnatelný účinek přímých inhibitorů reninu na ochranu ledvin jako při použití inhibitorů ACE či ARB.

Krátkodobé studie [18] u lidí prokázaly, že aliskiren dokáže snížit kromě proteinurie i krevní tlak. V současné době probíhají dlouhodobější studie hodnotící snížení krevního tlaku a proteinurie při monoterapii aliskirenem. Zajímavé je zjištění, že při přímé inhibici reninu se v porovnání s inhibitory ACE zlepšuje průtok krve ledvinami, což svědčí o účinnější blokádě tvorby angiotensinu II v ledvinách při podávání aliskirenu [19]. Tato pozoruhodná zjištění mohou mít jistý význam pro klinickou praxi z hlediska úpravy krevního tlaku, zvláště při zvýšeném přívodu sodíku ve stravě, při němž může zvýšený průtok ledvinami usnadnit natriurézu.

Přímá inhibice reninu v kombinaci s jinými antihypertenzivy

Snad nejlepší příležitostí pro použití přímého inhibitoru reninu je jeho podávání spolu s léky jiných skupin, které samy o sobě stimulují plazmatickou aktivitu, jako jsou thiazidová diuretika, inhibitory ACE nebo ARB. Jak již bylo uvedeno výše, chronické podávání inhibitorů ACE a ARB vede ke zvýšení plazmatické reninové aktivity a sérové koncentrace angiotensinu II. I chronické podávání thiazidových diuretik může – díky mírnému zmenšení objemu – vést k aktivaci RAS. Teoreticky by tedy kombinace přímých inhibitorů reninu s některým lékem ze zmíněných skupin měla poskytnout všechny výhody kombinované antihypertenzní léčby (obr. 2), což se týká i snížení proteinurie. První studie Aziziho a spol. [20,21*] s 12 normotenzními dobrovolníky prokázala možnost použití přímého inhibitoru reninu a ARB. Jednalo se o dvojité slepou, placebem kontrolovanou, randomizovanou studii se zkříženým uspořádáním, která porovnávala aliskiren v dávce 300 mg s valsartanem v dávce 160 mg, s aliskirenem v dávce 150 mg plus valsartanem v dávce 80 mg a se samotným placebem. Zatímco terapie aliskirenem snížila plazmatic-

Obrázek 2 Zdůvodnění použití kombinací blokátoru receptorů pro angiotensin/inhibitoru angiotensin-konvertujícího enzymu + inhibitoru reninu



Neutralizace relativního zvýšení plazmatické reninové aktivity (PRA) při podávání inhibitoru angiotensin-konvertujícího enzymu (ACEI) nebo blokátoru receptorů pro angiotensin (ARB) může usnadnit snížení krevního tlaku (TK) a ochranu cílových orgánů. Ang – angiotensin; RAS – systém renin-angiotensin; RI – inhibitor reninu; SNS – sympatický nervový systém

kou reninovou aktivitu, vedla léčba valsartanem ke zvýšení plazmatické reninové aktivity i plazmatické koncentrace angiotensinu II (obr. 3 a 4). Při kombinované léčbě ke zvýšení plazmatické reninové aktivity a plazmatické koncentrace angiotensinu II nedošlo. Novější velká klinická studie s 1 797 pacienty [22] porovnávala antihypertenzní účinky placeba, valsartanu v dávce 320 mg, aliskirenu v dávce 300 mg a kombinace valsartanu v dávce 320 mg s aliskirenem v dávce 300 mg po dobu osmi týdnů. Významné bylo zjištění při ambulantním monitorování krevního tlaku, že kombinace obou léků snížila systolický krevní tlak o dalších 5 mm Hg. Tento dodatečný pokles krevního tlaku při použití kombinace zvýšil počet jedinců s dosaženou úpravou krevního tlaku z 36 % na 53 % (cílová hodnota při ambulantním monitorování krevního tlaku byla 140/90 mm Hg). Tato studie [22] tak jasně prokazuje přínos společného

podávání inhibitoru reninu a ARB k úpravě krevního tlaku. Uvedená zjištění potvrzují představu, že reaktivní vzestup plazmatické reninové aktivity nebo koncentrace angiotensinu II by mohl do jisté míry zmenšovat antihypertenzní účinek ARB. Překvapivé bylo zjištění, že uvedené přídatné snížení krevního tlaku je výraznější než při použití kombinace inhibitoru ACE a ARB v plných dávkách schválených pro léčbu hypertenze. Jedná se tedy o nový přístup usnadňující snižování krevního tlaku.

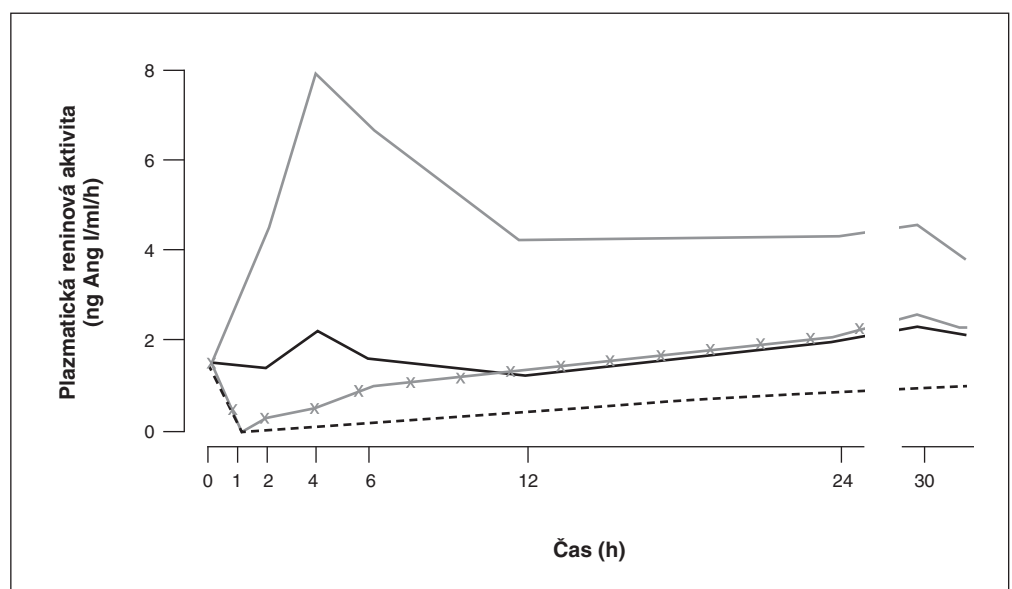
Pokud aliskiren pomáhá při podání plné dávky ARB dosáhnout podobného většího poklesu krevního tlaku jako podávání thiazidového diuretika nebo blokátoru kalciových kanálů, jakou přednost by mohl mít aliskiren k ochraně ledvin v porovnání s těmito léky? Případná současná blokáda reninového systému a receptorů pro angiotensin nemusí pouze umožňovat snížení krevního tlaku, ale snad i dosáhnout lepších hodnot náhradních markerů progresu cévních onemocnění, jakými jsou snížení albuminurie, progresu hypertrofie levé komory, snížené riziko dalšího srdečního selhání, snížení hodnot markerů zánětu cév nebo dokonce prevence nového rozvoje diabetu. Tyto nesmírně zajímavé potenciální příznivé účinky je třeba zkoumat ve velkých klinických studiích pomocí náhradních markerů i hodnocených kardiovaskulárních parametrů.

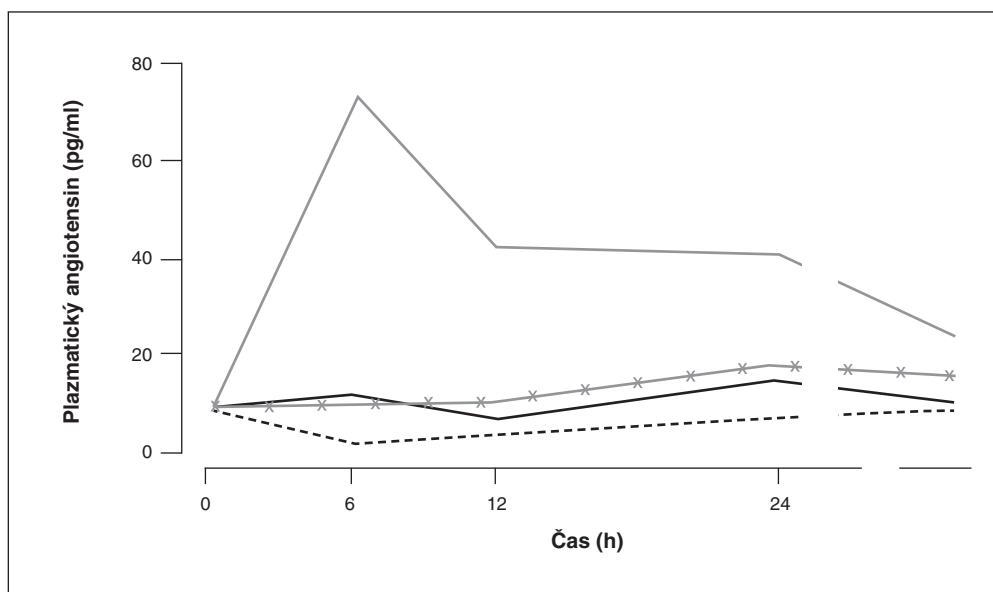
Budoucnost

Skutečný přínos přímé inhibice reninu může spočívat v kombinaci s jinými tradičními antihypertenzivy, zvláště s blokátory RAS, jako jsou inhibitor ACE nebo ARB. Inhibitor reninu snižuje krevní tlak stejně účinně jako jiné léky [13*,21*]. Na inhibici reninu je skutečně perspektivní nejen možnost snížení krevního tlaku, ale i možnost intenzivnější blokády RAS. To je obzvláště důležité u jedinců s progredujícím postižením cév nebo u jedinců s vyšším rizikem progresu onemocnění ledvin či kardiovaskulárního systému.

Obrázek 3 Synergické účinky aliskirenu + valsartanu na plazmatickou reninovou aktivitu

Přímý inhibitor reninu neutralizuje reaktivní zvýšení plazmatické reninové aktivity při bloádě receptorů pro angiotensin (Ang). ---- aliskiren 300 mg; — valsartan 160 mg; —× aliskiren 150 mg + valsartan 80 mg; — placebo
Reprodukováno se svolením z [20].





Obrázek 4 Synergické účinky aliskirenu + valsartanu na koncentraci angiotensinu II

Přímý inhibitor reninu neutralizuje reaktivní zvýšení koncentrace angiotensinu II při blokádě receptorů pro angiotensin. --- aliskiren 300 mg; — valsartan 160 mg; —×— aliskiren 150 mg + valsartan 80 mg; — placebo
Reprodukováno se svolením z [20].

Další pozoruhodnou okolností může být schopnost inhibitoru reninu antagonizovat vazbu reninu a proreninu na své receptory. Receptory pro renin byly popsány na lidských mesangálních buňkách a na membránách preparovaných z tkání potkanů [8*,23*]. Přestože koncentrace proreninu a reninu spolu obecně úzce korelují, existují stavy s daleko vyššími koncentracemi proreninu, například při diabetu, kdy je koncentrace reninu potlačena [21*]. U diabetiků slouží koncentrace reninu a proreninu jako markery mikrovaskulárních komplikací, zvláště pokud se týče retinopatie [2]. Vyšší koncentrace proreninu je spojena s rozvojem retinopatie a předpovídá i vznik mikroalbuminurie [21*]. Inhibice reninu patrně může u diabetiků představovat významnou možnost léčby, která není při použití inhibitorů ACE nebo ARB k dispozici.

Výraznější inhibice reninu může zároveň napomáhat při obnově antihypertenzní i antiproteinurické odpovědi na inhibitory ACE a ARB oslabené přívodem soli ve stravě. Přímá inhibice reninu může pomoci – snad zlepšením průtoku krve ledvinami nebo jinými mechanismy – obnovit antihypertenzní i antiproteinurický účinek tradičních blokátorů RAS. Pokud by tomu tak bylo, znamenalo by to jedinečnou možnost dokonalejší léčby postižení ledvin a kardiovaskulárních onemocnění u pacientů, pro něž je obtížné omezit příjem soli.

Lze tedy shrnout, že inhibitory reninu se mohou stát novými léky zajišťujícími ochranu ledvin. V experimentálních studiích se při použití v monoterapii nezdají být účinnější než tradiční blokátory RAS, jako například inhibitory ACE nebo ARB. Představují snad účinnější „ARB“ snižující krevní tlak? Nikoli, v porovnání s tradičními blokátory RAS nabízejí inhibitory reninu podobné možnosti úpravy krevního tlaku. Přesto se domníváme, že skutečný přínos těchto léků spočívá ve zdokonalení současných způsobů léčby hypertenze, zvláště těch, které jsou založeny na tradičních blokátorech RAS.

Odkazy a doporučená literatura

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

- = významné,
 - = mimořádně významné.
1. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, *et al.* Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003;139:244–252.
 2. 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.
 3. 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.
 4. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, *et al.* The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:870–878.
 5. Pohl MA, Blumenthal S, Cordonnier DJ, *et al.* Independent and additive impact of blood pressure control and angiotensin II receptor blockade on renal outcomes in the irbesartan diabetic nephropathy trial: clinical implications and limitations. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3027–3037.
 6. Bakris GL, Weir MR, Shanifar S, *et al.* Effects of blood pressure level on progression of diabetic nephropathy: results from the RENAAL study. *Arch Intern Med* 2003;163:1555–1565.
 7. Dzau VJ, Bernstein K, Celermajer D, *et al.* Pathophysiologic and therapeutic importance of tissue ACE: a consensus report. *Cardiovasc Drugs Ther* 2002;16:149–160.
 8. Muller DM, Luft FC. Direct renin inhibition with aliskiren in hypertension and target organ damage. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:221–228.
 - Dobrý přehled mechanismů inhibice reninu s některými experimentálními a klinickými pozorováními.
 9. Remuzzi G, Bertani T. Pathophysiology of progressive nephropathies. *N Engl J Med* 1998;339:1448–1456.
 10. de Zeeuw D, Ramjit D, Zhang Z, *et al.* Renal risk and renoprotection among ethnic groups with type 2 diabetic nephropathy: a post hoc analysis of RENAAL. *Kidney Int* 2006;69:1675–1682.
 - Významné sdělení zabývající se korelací albuminurie s rizikem progresse onemocnění ledvin.
 11. Borghi C, Boschi S, Ambrosioni E, *et al.* Evidence of a partial escape of renin–angiotensin–aldosterone blockade in patients with acute myocardial infarction treated with ACE inhibitors. *J Clin Pharmacol* 1993;33:40–45.
 12. Roig E, Perez-Villa F, Morales M, *et al.* Clinical implications of increased plasma angiotensin II despite ACE inhibitor therapy in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J* 2000;21:53–57.
 13. Staessen JA, Li Y, Richart T. Oral renin inhibitors. *Lancet* 2006;368:1449–1456.
 - Dobrý přehled klinických výsledků inhibitorů reninu.
 14. Gradman AH, Schmieder RE, Lins RL, *et al.* Aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor, provides dose-dependent antihypertensive efficacy and placebo-like tolerability in hypertensive patients. *Circulation* 2005;111:1012–1018.
 15. Feldman DL, Jin L, Miserendino-Moltini R, *et al.* The renin inhibitor aliskiren ameliorates hypertensive diabetic nephropathy in transgenic (mRen-2) 27 (Ren-2) Rats. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:213A.

16. Feldman DL, Jin L, Miserendino-Moltini R, *et al.* Aliskiren, a human renin inhibitor induces persistent renoprotection comparable to ace inhibition in double transgenic rats (DTGR) [abstract]. *Am J Hypertens* 2005;18 (5 Part 2):230A.
17. Pilz B, Shagdarsuren E, Wellner M, *et al.* Aliskiren, a human renin inhibitor, ameliorates cardiac and renal damage in double-transgenic rats. *Hypertension* 2005;46:569–576.
18. Fisher ND, Hollenberg NK. Renin inhibition: what are the therapeutic opportunities? *J Am Soc Nephrol* 2005;16:592–599.
19. Hollenberg NK, Fisher ND, Price DA. Pathways for angiotensin II generation in intact human tissue: evidence from comparative pharmacological interruption of the renin system. *Hypertension* 1998;32:387–392.
20. Azizi M, Menard J, Bissery A, *et al.* Pharmacologic demonstration of the synergistic effects of a combination of the renin inhibitor aliskiren and the AT1 receptor antagonist valsartan on the angiotensin II-renin feedback interruption. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:3126–3133.
21. Azizi M, Webb R, Nussberger J, Hollenberg NK. Renin inhibition with aliskiren: where are we now, and where are we going? *J Hypertens* 2006;24: 243–256.
 - Dobrý přehled současných teorií a experimentálních i klinických údajů.
22. Oparil S, Yarows SA, Patel S, *et al.* The direct renin inhibitor aliskiren in combination with valsartan provides additional blood pressure-lowering effects compared with either agent alone in patients with hypertension [abstract]. *J Clin Hypertens* 2007;9 (Suppl A):A174.
23. Danser AH, Deinum J. Renin, prorenin and the putative (pro)renin receptor. *Hypertension* 2005;46:1069–1076.
 - Úplný přehled receptorů pro renin a prorenin z pohledu základní vědy a jejich možného vlivu na onemocnění.

Stimulace baroreceptorového reflexu v léčbě hypertenze

John D. Filippone a John D. Bisognano

Význam přehledu

Případy farmakorezistentní hypertenze nejsou vzácné. U pacientů s hypertenzí tohoto typu existuje vyšší riziko kardiovaskulárních příhod. Elektrická stimulace karotického sinu je novou metodou léčby hypertenze; bylo prokázáno, že krevní tlak se snižuje aktivací baroreceptorového reflexu a snížením sympatického tonu.

Aktuální výsledky

Jsou k dispozici důkazy o tom, že význam baroreceptorů v dlouhodobé regulaci krevního tlaku je daleko větší, než se dříve předpokládalo. Zdá se, že baroreceptorový reflex do velké míry zmírňuje chronickou hypertenzi inhibicí renálního sympatického tonu. Studie se zviřaty a lidmi prokázaly bezpečné a účinné snížení krevního tlaku chronickou elektrickou stimulací karotického sinu a vyvolaly značný zájem o možné využití implantabilních stimulatorů karotického sinu v léčbě hypertenze.

Souhrn

Elektrická stimulace baroreceptorového reflexu se jeví jako bezpečná a účinná a může představovat užitečný doplněk k farmakologické terapii rezistentní hypertenze.

Klíčová slova

baroreceptor, baroreceptorový reflex, rezistentní hypertenze, stimulace karotického sinu

Baroreflex stimulation in the treatment of hypertension

Curr Opin Nephrol Hypertens 2007;16:403–408

© 2007 Lippincott Williams & Wilkins, Inc.

Cardiology Division, Department of Medicine, University of Rochester Medical Center, Rochester, New York, USA

Adresa pro korespondenci: John D. Bisognano, MD, PhD, Associate Professor of Medicine, University of Rochester, Cardiology Division, 601 Elmwood Avenue, Box 679, Rochester, NY 14642-8679, USA
E-mail: John_Bisognano@URMC.Rochester.Edu

Zkratky

ANP	atriální natriuretický peptid (atrial natriuretic peptide)
MAP	střední arteriální tlak (mean arterial pressure)
RAAS	systém renin–angiotensin–aldosteron (renin–angiotensin–aldosterone system)

Úvod

V USA trpí hypertenzí téměř 72 milionů osob; toto postižení je jednou z hlavních příčin morbidity a mortality v celosvětovém měřítku [1]. Přes stále lepší informovanost veřejnosti o cílových hodnotách krevního tlaku a přes značné množství perorálních antihypertenziv umožňujících dosažení těchto hodnot je úprava vysokého krevního tlaku v USA nedostatečná [2]. Odhaduje se, že pouze 25–35% hyperteniků dosáhne hodnoty krevního tlaku < 140/90 mm Hg [3].

Častými příčinami neúspěšné léčby jsou nedostatečná compliance a nedostatečné dávky užívaných léků. Velké množství pacientů však nedosahuje vhodných hodnot krevního tlaku ani přes svědomité užívání maximálních dávek několika účinných látek. Tito pacienti mají takzvanou rezistentní hypertenzi, která je definovaná jako stav, kdy se přes užívání trojkombinace antihypertenziv včetně diuretika nedaří dosáhnout hodnoty krevního tlaku < 140/90 mm Hg. Uváděná prevalence rezistentní hypertenze je 13% [4,5].

Vhodná úprava krevního tlaku snižuje riziko kardiovaskulárních příhod nezávisle na skupině použitého léku [6,7]. Proto je u pacientů s rezistentní hypertenzí přínosná jakákoli forma léčby snižující krevní tlak.

Význam karotického sinu pro ovlivňování tonu autonomního nervového systému a regulaci krevního tlaku je již dlouho dobře známý [8]. Již v roce 1958 bylo prokázáno, že ke snížení krevního tlaku vede vyvolání baroreceptorového reflexu elektrickou stimulací karotického sinu [9]. Stále přísnější cílové hodnoty krevního tlaku vedly v posledních letech k oživení zájmu o elektrickou stimulaci karotického sinu v léčbě refrakterní hypertenze.

Tento přehled se soustřeďuje na elektrickou stimulaci karotických baroreceptorů jako na způsob léčby rezistentní hypertenze, se zvláštním zřetelem na nejnovější poznatky získané během posledního roku.

Fyziologie

Baroreceptorový reflex je série odpovědí na fyziologické podněty, který určuje rovnováhu sympatické a parasympatické aktivity v srdci a v periferním cévním systému, a tak se účastní krátkodobé i dlouhodobé regulace krevního tlaku [10,11]. Reflex se vyvolává stimulací arteriálních baroreceptorů uložených v karotickém sinu a v aortálním oblouku [12]. Rozšíření cév v důsledku zvýšení krevního tlaku nebo zvětšení objemu vede k aktivaci baroreceptorů, jejichž pracovní frekvence přímo závisí na středním arteriálním tlaku (mean arterial pressure, MAP) a na míře změny tlaku [13]. Impulzy se šíří přes devátý (glosafaryngeální) a desátý (vagusový) hlavový nerv do nucleus tractus solitarius míchy, s následnou aktivací parasympatických jader a inhibicí sympatických jader [14,15].

Při zvyšování krevního tlaku vede aktivace baroreceptorů ke snižování sympatického tonu v srdci, ledvinách a periferních cévách a ke zvyšování parasympatického tonu v srdci. V důsledku toho klesá periferní cévní rezistence, srdeční frekvence, tepový objem a krevní tlak. Významná je skutečnost, že snížení sympatického tonu v ledvinách snižuje aktivitu systému renin–angiotensin–aldosteron (renin–angiotensin–aldosterone system, RAAS), s následným menším zadržováním solí a vody ledvinami a se snížením vazokonstrikce zprostředkované angiotensinem II [16,17]. Zvýšená aktivace baroreceptorů dále vede k nižšímu uvolňování antidiuretického hormonu (arginin-vazopresin) ze zadních oddílů hypofýzy, v důsledku čehož se sníží systémová vazokonstrikce a zadržování vody ledvinami [16,14]. Snížená aktivita baroreceptorů při sníženém krevním tlaku nebo zmenšeném objemu má reciproční vliv na autonomní nervový systém.

Baroreceptorový reflex u hypertenze

Je dobře známo, že arteriální baroreceptorový reflex vyrovnává krátkodobé výkyvy krevního tlaku. Jeho úloha v dlouhodobé úpravě krevního tlaku však byla zpochybněna pozorováním, že arteriální baroreceptory se rychle adaptují na trvalé zvyšování tlaku [17]. Při zvyšování krevního tlaku dochází k iniciálnímu zvýšení aktivity aferentních baroreceptorů. Při trvalém vzestupu tlaku však odpověď baroreceptorů během několika minut až dní klesá a nastává se nový práh aktivity [18,19]. Při chronické hypertenzi se baroreceptory stávají i méně citlivými na změny krevního tlaku; tento jev se připisuje změnám roztažitelnosti cév a změně aktivit reflexního oblouku v mozgovém kmeni [11,20].

Právě vzhledem k adaptaci baroreceptorů na vyrovnání výkyvů v krevním tlaku v oblasti nových nejčastějších hodnot se dlouho předpokládalo, že baroreceptorový reflex není pro ovlivnění chronické hypertenze důležitý [21].

Dřívější zkušenosti se stimulací karotického sinu

V roce 1956 výše uvedenou představu dále podpořila práce McCubbin [18] s chronickou hypertenzí indukovanou reninem u psů. Pomocí elektroneurografie prokázal, že aktivita karotického sinu je u hypertonických psů oproti psům normotonickým nižší, a vyslovil domněnku, že úlohou karotického sinu je chronické zvýšení tlaku spíše udržovat, než ho snižovat. Jeho práce vyvolala značný zájem o možné využití karotického sinu jako cíle léčby hypertenze a již v roce 1958 Warner [22] prokázal, že přímá elektrická stimulace karotického sinu u normotonických psů statisticky významně snižuje MAP. Další práce [23] se psy s neurogenně a renálně indukovanou hypertenzí přinesla podobné výsledky. Carlsten a spol. [9] provedli elektrickou stimulaci nervu karotického sinu u pěti pacientů podstupujících chirurgický výkon na hlavě a krku. Uvedení autoři pozorovali rychlý pokles MAP a srdeční frekvence, přičemž během několika

sekund po ukončení stimulace došlo k návratu k výchozím hodnotám.

V roce 1966 publikoval Biglutay [23,24] případ 40letého muže s dlouhodobou hypertenzí užívajícího čtyři léky, jehož krevní tlak klesl po implantaci „barostimulátoru“ (baropacer), elektricky stimulujícího oba karotické siny, z 260/165 mmHg na 150/90 mmHg. Přístroj byl podobný kardiostimulátoru; jediný generátor byl připojen ke dvěma plochým diskovým elektrodám z nerezové oceli, přišitým přímo ke karotickým sinům. Generátor, který bylo možné zapínat a vypínat přiložením magnetu na zařízení, byl uložen pod prsním svalem a jeho kabely vedly podkožním tunelem do karotických sinů.

V roce 1967 Schwartz a spol. [25] implantovali bilaterální stimulátor karotických nervů osmi pacientům s rezistentní hypertenzí a s předoperačním krevním tlakem 190–300/110–220 mmHg. V období 5 měsíců až 2,5 roku došlo k průměrnému trvalému poklesu krevního tlaku o 48/42 mmHg a u šesti pacientů bylo možné vysadit medikaci.

Znovuobjevení baroreceptorového reflexu u hypertenze

Počáteční nadšení z karotické stimulace pramenilo z představy, že implantované stimulatory obnovují aktivitu nervu karotického sinu a baroreceptorů, která byla chronickou hypertenzí snížena. Zpočátku se zdálo, že výzkum tuto hypotézu podpoří; bezpochyby byly položeny základy moderních systémů karotické stimulace, o kterých se zmiňujeme v další části tohoto přehledu. Nejnovější důkazy však představují, že při dlouhodobé úpravě krevního tlaku dochází k oslabení baroreceptorového reflexu, zpochybňují [26].

V roce 2000 Lohmeier a spol. [27] zkoumali psy s akutní a chronickou hypertenzí vyvolanou podáním angiotensinu II. Za použití bílkovinné imunohistochemie prokázali u těchto psů trvalou aktivitu centrálního oblouku baroreceptorového reflexu s výsledným potlačením aktivity míšních sympaticko-excitačních buněk. V jiném pokusu Lohmeier [28] prokázal, že baroreceptorový reflex chronicky inhibuje renální sympatickou aktivitu, a tak u psů s trvalou infuzí angiotensinu II podporuje natriurézu. U zvířat s porušeným baroreceptorovým reflexem mělo podávání angiotensinu II renální sympaticko-excitační účinky. Podobně Barrett a spol. [29] prokázali, že chronická hypertenze indukovaná angiotensinem II vede u králíků s neporušeným baroreceptorovým reflexem – ne však u zvířat, u nichž byla provedena sinoaortální denervace – ke snížení aktivity renálního sympatiku.

Uvedené údaje naznačují, že baroreceptorový reflex hraje u chronické hypertenze významnou úlohu a že inhibice renálního sympatiku s následným zvýšením natriurézy může být mechanismem přispívajícím k dlouhodobé úpravě krevního tlaku [30].

V roce 2004 popsali Lohmeier a spol. [31] své zkušenosti s bilaterální elektrickou stimulací karotického sinu u psů. Pozorovali rychlý pokles krevního tlaku a srdeční frekven-

ce, který přetrvával po celých sedm dní stimulace. Došlo i k významnému snížení plazmatické koncentrace noradrenalinu, která se po ukončení stimulace vrátila k výchozím hodnotám. Zajímavé však bylo zjištění, že při trvalém snížení krevního tlaku nedošlo, jak by se dalo očekávat, k reaktivnímu zvýšení plazmatické koncentrace reninu.

Lohmeier a spol. [32**] nedávno popsali účinek dlouhodobější elektrické aktivace reflexu karotického sinu u psů s hypertenzí, která byla vyvolána obezitou. Stimulace sice vedla ke snížení MAP a plazmatické koncentrace noradrenalinu, avšak aktivita reninu zůstala nezměněná.

Na základě těchto i starších nálezů se lze domnívat, že jedním z mechanismů snižujících při karotické stimulaci krevní tlak je potlačení aktivity reninu zprostředkované baroreceptorovým reflexem. Ve prospěch této hypotézy hovoří i nedávno vydaná Lohmeierova studie o účincích elektrické stimulace baroreceptorového reflexu u psů s chronickou hypertenzí indukovanou angiotensinem II [33**]. U těchto psů byl antihypertenzní účinek stimulace baroreceptorového reflexu snížen, což naznačuje, že inhibice sympatiku zprostředkovaná baroreceptorovým reflexem má v přítomnosti účinného enzymu zadržujícího sodík, jakým je angiotensin II, na natriurézou a úpravu vyššího krevního tlaku menší vliv.

Lohmeierovy práce do značné míry zpochybnily zažitou představu, že baroreceptorový reflex nepřispívá k dlouhodobému ovlivňování krevního tlaku. Navíc z nich lze usoudit, že jedním z hlavních mechanismů působení karotické stimulace je snížení renálního sympatického tonu [34]. Přesto nejnovější publikace jeho týmu naznačuje, že vše není zase tak jednoduché.

Ve snaze dále potvrdit význam inhibice renálního sympatiku v baroreceptorové reflexní regulaci chronické hypertenze Lohmeier elektricky stimuloval baroreceptorový reflex u psů před renální denervací a po ní [35]. Sedmidenní stimulace před denervací vedla podle očekávání ke snížení MAP a plazmatické koncentrace noradrenalinu a reninu. Aktivace baroreceptorového reflexu po denervaci však překvapivě vedla k podobným změnám, což naznačuje, že pokles krevního tlaku prostřednictvím baroreceptorového reflexu nezávisí na inervaci ledvin.

Pro tyto nálezy je obtížné najít vysvětlení, avšak Lohmeier se domnívá, že jistou úlohu by zde mohl hrát atriální natriuretický peptid (atrial natriuretic peptide, ANP). Koncentrace ANP je při chronické aktivaci baroreceptorového reflexu zvýšená a proti účinkům ANP na ledviny působí za normálních podmínek renální nervová aktivita [36]. Po denervaci ledvin může ANP bez odporu snižovat krevní tlak zvýšeným vylučováním sodíku. Další možností podle Lohmeiera je, že denervovaná ledvina může reagovat na zvýšenou koncentraci noradrenalinu odlišně; výsledkem je zvýšené vylučování ledvinami a pokles krevního tlaku.

Přestože se tyto nálezy neočekávaly, samozřejmě nesnižují význam inhibice renálního sympatiku v úpravě vysokého krevního tlaku baroreceptorovým reflexem. Domníváme

se, že pro trvalý antihypertenzní účinek aktivace baroreceptorového reflexu je inhibice renálního sympatiku významná, ne-li naprosto zásadní. Zatím není jasné, které další faktory k této inhibici sympatiku přispívají nebo ji ovlivňují. Lohmeierovy výsledky jednoznačně ukazují na složitost neurohumorální regulace krevního tlaku i na potřebu dalšího výzkumu, který umožní přesné poznání mechanismu, jímž karotická stimulace snižuje krevní tlak.

Zdokonalení terapie karotickým stimulátorem

Od původní práce McCubbina z roku 1956 se nashromáždilo značné množství důkazů o kauzální nebo doplňující úloze sympatické nervové aktivity v patogenezi esenciální hypertenze [22,37–40] i o tom, že jedním z hlavních cílů antihypertenzní terapie musí být deaktivace sympatiku [40]. Stále se snižující cílové hodnoty krevního tlaku nutně k tomu, aby se zabránilo poškození cílových orgánů, a trvalé zdokonalování implantabilních zařízení v medicíně vedlo k oživení zájmu o stimulaci karotického sinu.

Nedávná studie klinické proveditelnosti [41**], která hodnotila účinnost nového implantabilního stimulátoru karotického sinu Rheos® u pacientů s těžkou farmakorezistentní hypertenzí přinesla slibné výsledky. Její autoři se samozřejmě do velké míry opírali o poznatky získané svými předchůdci. Určitě stojí za to seznámit se s dosavadními klinickými zkušenostmi s karotickou stimulací v léčbě hypertenze, abychom si dokázali představit, jak by se z této metody mohla časem stát běžná a účinná léčebná strategie.

První zkušenosti ze 60. let minulého století odhalily závažné nedostatky karotické stimulace. Frekvence a objem stimulace potřebné k dosažení požadovaného hemodynamického účinku nebyly přesně známy a u jednotlivých pacientů se lišily, což se přisuzovalo technickým rozdílům v místech kontaktu elektrod s tkání po implantaci. Byly zaznamenány i případy významné bradykardie a ortostatické hypotenze a někteří pacienti uváděli symptomy související s místní tkáňovou a nervovou stimulací. Mezi tyto příznaky patřily dysfagie, kašel, nevolnost, hyperpnoe, tachypnoe a dyspnoe [42]. S vývojem metod umožňujících nastavení radiofrekvenčních hodnot implantovaných zařízení se ukázalo, že přizpůsobení parametrů stimulace „na míru“ jednotlivým pacientům zajišťuje účinnější léčbu hypertenze s nižším výskytem nežádoucích účinků [43].

Po uvedených vylepšeních implantoval Tuckman v roce 1967 bilaterální stimulátory karotického nervu sedmi pacientům [44]. Dokázal vyladit stimulaci k dosažení žádaného účinku na krevní tlak bez vzniku symptomatické hypotenze či příznaků lokální tkáňové či nervové stimulace. Tuckman rovněž uvedl, že u většiny pacientů se náchylnost k hypotenzii a bradykardické odpovědi v průběhu chronické 2–18měsíční stimulace nesnížila.

V roce 1980 Peters a spol. [43] popsali své zkušenosti se zařízeními, které přizpůsobovalo frekvenci stimulace srdeční frekvenci pacienta. Vycházelo se při tom z předpokladu, že zrychlení srdeční frekvence signalizuje zvýšení sympatické

ho tonu, na které bude nutno reagovat vyšší aktivací baroreceptorového reflexu, aby se dosáhlo úpravy krevního tlaku [45]. U pacientů s tímto zařízením bylo pozorováno snížení krevního tlaku v klidu i při zátěži. Účinné snižování krevního tlaku bylo popsáno i 12 let po implantaci zařízení [43].

Peters také prokázal, že pacienti s tímto zařízením si mohou při zátěži zvýšit srdeční frekvenci i krevní tlak. To bylo nesmírně důležité zjištění, protože mnoho odborníků se obávalo, že chronická stimulace baroreceptorového reflexu může potlačit schopnost organismu zvýšit sympatický tonus v reakci na fyziologické nároky. Uvedené novější poznatky se shodovaly s výsledky Wallina [45], který pomocí mikro-neurografie prokázal, že stimulace nervu karotického sinu u lidí nebrání zvýšení sympatického tonu kosterního svalstva jako odpovědi na stres.

V roce popsal Schmidli [46] výsledky pěti pacientů s chronickou elektrickou aktivací baroreceptorového reflexu pomocí karotického stimulatoru. Zařízení vyvolávalo postupný pokles krevního tlaku podle napětí – tento vztah zůstal zachován i při chronické stimulaci baroreceptorového reflexu. Tito pacienti navíc dále dostávali maximální farmakoterapii včetně alfa-blokátorů a beta-blokátorů, což naznačuje, že při perorální antiadrenergické léčbě vede aktivace baroreceptorového reflexu k přídatnému snížení sympatického tonu. Tuto teorii potvrzují experimenty Irwina a spol. [47*] u psů v anestézii. Autoři zjistili, že samostatná aplikace elektrické karotické stimulace a infuze esmololu vede k podobnému poklesu krevního tlaku a srdeční frekvence, ale současné použití stimulace a infuze vyvolává synergické účinky.

Moderní léčba karotickým stimulatorem

Nejnovější stimulator karotického sinu se jmenuje Rheos®; jeho výrobcem je společnost CVRx, Inc. (Minnesota, USA). Tvoří ho implantabilní generátor výbojů s podkožně vedenými kabely a elektrodami připevněnými na karotické siny. Zařízení se implantuje chirurgicky v celkové anestézii a po implantaci je plně programovatelné tak, aby bylo možné nastavit parametry stimulace.

Dosud bylo v USA zařízení Rheos® úspěšně implantováno 10 pacientům (průměrného věku 50 ± 13 let), kteří měli rezistentní hypertenzi, přestože užívali v průměru kombinaci 6 ± 1 antihypertenziv. Všichni jedinci i nadále pokračovali ve své obvyklé medikaci. Výkon trval v průměru 198 minut a nebyly zaznamenány žádné významné komplikace ani nežádoucí účinky [48**]. Všichni pacienti dále užívali anti-hypertenziva a při zkoušení přístroje před propuštěním pacientů z nemocnice byl zjištěn pokles systolického krevního tlaku v průměru o 41 mm Hg. Zařízení Rheos® bylo s podobnými výsledky úspěšně implantováno i 17 pacientům v šesti evropských zdravotnických zařízeních [47*].

Po třech měsících aktivní léčby pomocí zařízení a stabilní farmakoterapie nedošlo u výše uvedených 10 pacientů v USA k významné hypotenzii, bradykardii ani nežádoucím účinkům na ledviny. Systolický krevní tlak klesl v průměru

o 22 mm Hg (ze 180 ± 29 na 158 ± 32 mm Hg; $p = 0,01$) a diastolický krevní tlak v průměru o 18 mm Hg (ze 105 ± 19 na 87 ± 21 mm Hg; $p = 0,007$) [49*].

Podobné výsledky byly popsány po tříměsíční aktivní léčbě s použitím tohoto zařízení i u 12 pacientů z evropské skupiny. Nebyly zaznamenány žádné nežádoucí účinky; systolický krevní tlak se snížil ze 189 ± 33 na 165 ± 31 mm Hg ($p < 0,0011$) a diastolický krevní tlak ze 116 ± 22 na 99 ± 17 mm Hg ($p < 0,001$).

Tyto výsledky jsou slibné a naznačují, že karotická stimulace může být bezpečná a účinná. Připravují se větší randomizované kontrolované studie, které důkladněji ověří bezpečnost a účinnost zařízení Rheos® jako způsobu léčby farmakorezistentní hypertenze.

Závěr

Rezistentní hypertenze postihuje značný počet jedinců a znamená vysoké riziko vzniku kardiovaskulárních příhod [50]. Proto každý nový způsob úpravy vysokého krevního tlaku zasluhuje pozornost. Režimová opatření a intenzivní farmakoterapie se u těchto nemocných ukázaly jako nedostatečné. U mnoha pacientů s neléčnou hypertenzí tak přetrvává významně zvýšené riziko kardiovaskulárních komplikací. Ačkoli se koncepčně nejedná o nový způsob léčby hypertenze, zaznamenala elektrická stimulace baroreceptorů za posledních 50 let – kdy se zařízení technicky vylepšilo a zdokonalilo se naše poznání baroreceptorových reflexů – pozoruhodný vývoj. První klinické studie prokázaly, že karotická stimulace bezpečně a účinně snižuje krevní tlak a je patrně slibným způsobem léčby rezistentní hypertenze. Podle zatím dostupných údajů je pokles krevního tlaku získaný karotickou stimulací podobný účinku přidání dvou až tří antihypertenziv k léčbě založené na podávání šesti léků. Tento způsob léčby se již stává dostupnějším v klinických studiích probíhajících v USA i v Evropě; u pacientů s rezistentní hypertenzí splňujících vstupní kritéria stojí za to uvažovat o jejich zařazení do těchto studií.

Odkazy a doporučená literatura

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

- = významné,
- = mimořádně významné.

1. American Heart Association, <http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=4621> Hypertension Statistics, July 23, 2007.
2. McFarlane SI, Castro J, Kaur J, *et al.* Control of blood pressure and other cardiovascular risk factors at different practice settings: outcomes of care provided to diabetic women compared to men. *J Clin Hypertension* 2005; 7:73–80.
3. 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;289:2560–2572.
4. Alderman MH, Budner N, Cohen H, *et al.* Prevalence of drug resistant hypertension. *Hypertension* 1988;11 (Suppl II):II-71–II-75.
5. Swales JD, Bing RF, Heagerty AM, *et al.* Treatment of refractory hypertension. *Lancet* 1982;1:894–896.
6. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet* 2001;358:1305–1315.
7. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a quantitative overview updated until 1 March 2003. *J Hypertens* 2003;21:1055–1076.
8. Lampen H, Kezdi P, Koppermann E, *et al.* Experimental disinhibitory hypertension [In German]. *Z Kreislaufforschung* 1949;38:577–592.

9. Carlsten A, Folkow B, Grimby G, *et al.* Cardiovascular effects of direct stimulation of the carotid sinus nerve in man. *Acta Physiol Scand* 1958;44: 138–145.
10. Braunwald E, Zipes D, Lippy P. *Heart Disease, A Textbook of Cardiovascular Medicine*, W.B. Saunders Company Philadelphia, USA 2001;2173.
11. Chappleau M. Arterial baroreflexes. *Hypertension primer: the essentials of high blood pressure*. 2nd ed. London: Lippincott Williams & Wilkins. 1999. p. 83.
12. Timmers HJ, Wieling W, Karemaker JM, Lenders JW. Baroreflex failure: a neglected type of secondary hypertension. *Neth J Med* 2004;62:151–155.
13. Neistadt A, Schwartz S. Effects of electrical stimulation of the carotid sinus nerve in reversal of experimentally induced hypertension. *Surgery* 1967;61: 923–931.
14. Levick JR. *Cardiovascular receptors reflexes and central control*. 4th. Introduction to cardiovascular Physiology Hodder Arnold Publication, London 2003. pp. 279–296.
15. Mohrman DE. *Cardiovascular Physiology*. 4th. Hodder Arnold Publication, London pp. 151–158.
16. Rooke T, Sparks H, Jr. *Control Mechanisms in Circulatory Function*. Medical Physiology. 2nd ed. London: Lippincott Williams & Wilkins; 2003. pp. 290–303.
17. Lohmeier TE, Hildebrandt DA, Warren S, *et al.* Recent insights into the interactions between the baroreflex and the kidneys in hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005;288:R828–R836.
18. McCubbin JW, Green JH, Page IH. Baroreceptor function in chronic renal hypertension. *Circulation Research* 1956;4:205–210.
19. Malpas S. What sets the long-term level of sympathetic nerve activity: is there a role for arterial baroreceptors? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004;286:R1–R12.
20. Bristow JD, Honour AJ, Pickering GW, *et al.* Diminished baroreflex sensitivity in high blood pressure. *Circulation* 1969;39:48–54.
21. Lohmeier TE. The sympathetic nervous system and long-term blood pressure regulation. *Am J Hypertens* 2001;14:147S–154S.
22. Warner HR. The frequency-dependent nature of blood pressure regulation by the carotid sinus studied with an electrical analog. *Circ Res* 1958;6: 35–40.
23. Bilgutay A, Lillehei W. Treatment of hypertension with an implantable electronic device. *JAMA* 1965;191:113–117.
24. Bilgutay A, Lillehei W. Surgical treatment of hypertension with reference to baropacing. *Am J Cardiol* 1966;17:663–667.
25. Schwartz S, Griffith L, Neistadt A, Hagfors N. Chronic carotid sinus nerve stimulation in the treatment of essential hypertension. *Am J Surg* 1967; 114:5–15.
26. Lohmeier TE, Loheimer JR, Warren S, *et al.* Sustained activation of the central baroreceptor pathway in angiotensin hypertension. *Hypertension* 2002;39:550–556.
27. Lohmeier TE, Loheimer JR, Haque A, Hilderbrandt DA. Baroreflexes prevent neurally induced sodium retention in angiotensin hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000;279:R1437–R1448.
28. Lohmeier T, Irwin E, Rossing M, *et al.* Prolonged activation of the baroreflex produces sustained hypotension. *Hypertension* 2004;43:306–311.
29. Barrett CJ, Guild S-J, Ramchandra, Malpas SC. Baroreceptor denervation prevents sympathoinhibition during angiotensin II-induced hypertension. *Hypertension* 2005;46:1–5.
30. Lohmeier TE, Dwyer TM, Irwin ED, *et al.* Prolonged activation of the baroreflex abolishes obesity-induced hypertension. *Hypertension* 2007;49: 1307–1314.
31. Lohmeier TE, Dwyer TM, Hildebrandt DA, *et al.* Influence of prolonged baroreflex activation on arterial pressure in angiotensin hypertension. *Hypertension* 2005;46:1194–1200.
32. Lohmeier TE, Hildebrandt DA, Dwyer TM. Renal denervation does not abolish sustained baroreflex-mediated reductions in arterial pressure. *Hypertension* 2007;49:373–379.
- Eleganťní experiment se psy, který prokazuje, že renální denervace zmenšuje účinek elektrické stimulace baroreceptorového reflexu na snížení krevního tlaku. Tato práce zdůrazňuje složitost regulace krevního tlaku pomocí baroreceptorového reflexu.
33. Filippone JD, Sloand J, Illig K, Bisognano JD. Electrical stimulation of the carotid sinus for the treatment of resistant hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2006;8:420–424.
- Vynikající přehled historie a fyziologie elektrické stimulace karotického sinu v léčbě rezistentní hypertenze.
34. Christy IJ, Denton KM, Anderson WP. Renal denervation potentiates the natriuretic and diuretic effects of atrial natriuretic peptide in anesthetized rabbits. *Clin Expl Pharm Physiol* 1994;21:41–48.
35. Esler M. The sympathetic system and hypertension. *Am J Hypertens* 2000; 13:99S–105S.
36. Esler M, Rumanit M, Wiesner G, *et al.* Sympathetic nervous system and insulin resistance: from obesity to diabetes. *Am J Hypertens* 2001;14: 304S–309S.
37. Grassi G, Esler M. The sympathetic nervous system in renovascular hypertension: lead actor or 'bit' player? *J Hypertens* 2002;20:1071–1073.
38. Anderson EA, Sinkey CA, Lawton WJ, Mark AL. Elevated sympathetic nerve activity in borderline hypertensive humans: evidence from direct intraneural recordings. *Hypertension* 1989;14:177–183.
39. Ferrer C, Cox H, Esler M. Elevated total body noradrenaline spillover in normotensive members of hypertensive families. *Clinical Science* 1993;84: 225–230.
40. Mancia G, Grassi G, Giannattasio C, Servalle G. Sympathetic activation in the pathogenesis of hypertension and progressive organ damage. *Hypertension* 1999;34:724–728.
41. Bisognano J, Sloand J, Papademetriou V, *et al.* An implantable carotid sinus baroreflex activating system for drug-resistant hypertension: interim chronic efficacy results from the multicenter Rheos feasibility trial. *Circulation*, 2006;Suppl II:II-575.
- Klíčová práce dokládající účinnost implantabilního a programovatelného stimulatoru baroreceptorového reflexu v léčbě rezistentní hypertenze.
42. Tuckman J, Reich T, Lyon A, Goodman B, Mendlowitz M, Jacobson J. Electrical stimulation of the sinus nerves in hypertensive patients: clinical evaluation and physiological studies, 1967.
43. Peters TK, Koralewski HE, Zerbst E. Search for optimal frequencies and amplitudes of therapeutic electrical carotid sinus nerve stimulation by application of the evolution strategy. *Artif Organs* 1989;3:133–143.
44. Peters T, Koralewski H, Zerbst E. The principle of electrical carotid sinus nerve stimulation: a nerve pacemaker system for angina pectoris and hypertension therapy. *Annal Biomed Eng* 1980;8:445–458.
45. Wallin BG, Sundlof G, Delius W. The effect of carotid sinus nerve stimulation on muscle and skin nerve sympathetic activity in man. *Pflugers Arch* 1975;358:101–110.
46. Schmidli J, Mohaupt M, Savolainen H, *et al.* Response to acute electrical activation of the carotid baroreflex is maintained in drug refractory hypertension. *J Hypertens* 2005;23(Suppl 2):S6.
47. Irwin ED, Rossing MA, Hagen JJ. Electrical activation of the carotid baroreflex enhances the antihypertensive effects of B-adrenergic blockade and induces central sympathoinhibition in canines. *J Clin Hypertens* 2006; Suppl A4:A211.
- Tento abstrakt přináší důkazy, že elektrická aktivace karotického baroreceptorového reflexu působí ve snížení krevního tlaku synergicky s medikamentózní inhibicí sympatiku esmololem.
48. Illig KA, Levy M, Sanchez L, *et al.* An implantable carotid sinus stimulator for drug resistant hypertension: surgical technique and short-term outcome from the multicenter phase II Rheos feasibility trial. *J Vasc Surg* 2006;44: 1213–1218.
- Zásadní práce popisuje bezpečnou a účinnou chirurgickou implantaci zařízení pro elektrickou stimulaci karotického sinu u lidí.
49. Tordoir JHM, Scheffers I, Schmidli J, *et al.* An implantable carotid sinus baroreflex activating system: surgical technique and short-term outcome from a multicenter feasibility trial for the treatment of resistant hypertension. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;33:414–421.
- Další významná práce popisující bezpečnou a účinnou implantaci karotického stimulatoru v Evropě.
50. McAlister FA, Lewanczuk RZ, Teo KK. Resistant hypertension: an overview. *Can J Cardiol* 1996;12:822–828.



**Předurčený
chránit¹**

Gopten[®]

Trandolapril



GOP/0707/02/00

1/ Kober L, Torp-Pedersen C, A clinical trial of the ACE inhibitor Trandolapril in patients with Left Ventricular Dysfunction after myocardial infarction, N Engl J Med 1995;333: 1670-6

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

 **Abbott**
A Promise for Life

Gopten[®]

Trandolapril

Zkrácená informace o přípravku Gopten[®] trandolapril:

Složení: 1 tobolka přípravku Gopten[®] obsahuje 2 mg nebo 0,5 mg trandolaprilu. **Indikace:** esenciální hypertenze, dysfunkce levé komory po IM ($EF \leq 35\%$), symptomatická léčba městnavého srdečního selhání. **Dávkování:** Určuje lékař individuálně. Hypertenze: obvyklá denní dávka 1 x 1 tobolka Gopten[®] 0,5–2 mg, max. 4 mg v jedné denní dávce. Dysfunkce levé komory po IM: po hemodynamické stabilizaci, nejdříve 3. den po prvních projevech infarktu myokardu zahajujeme dávkou 0,5 mg trandolaprilu, léčebná dávka se postupně zvyšuje až na max. 4 mg v jedné denní dávce. Městnavé srdeční selhání: zahájení léčby 0,5 mg, postupně možno zvýšit na 1–2 mg, maximálně na 4 mg v jedné denní dávce. **Kontraindikace:** přecitlivělost na trandolapril, výskyt angioneurotického edému (i v anamnéze), gravidita, laktace. **Interakce:** Podobně jako u jiných inhibitorů ACE byly popsány interakce při současném podání léků snižujících krevní tlak, zvláště při podání diuretik (zesílení antihypertenzního účinku), kalia a kalium šetřících diuretik (vzestup koncentrace kalia v séru), lithia (snížená exkrece lithia), hypnotik a anestetik (potenciovaná hypotenze), atd. **Nežádoucí účinky:** Terapie přípravkem Gopten[®] je velmi dobře tolerována, zjištěné nežádoucí účinky jsou obvykle mírné. Nejčastěji byly zaznamenány kašel, bolesti hlavy, slabost a závratě. **Předávkování:** mezi příznaky patří těžká hypotenze, bradykardie, elektrolytické změny, renální selhání, šok, letargie. Léčebná opatření závisí na vážnosti symptomů, pacienti musí být pod lékařským dohledem. **Zvláštní upozornění:** Pro nedostatek terapeutických zkušeností by neměl být Gopten[®] podáván dětem. Při těžkých poruchách funkce jater, cirhóze jater s ascitem; při dialýze, u pacientů s clearance kreatininu < 30 ml/min je vhodné terapii zahájit dávkou 0,5 mg trandolaprilu denně, opatrnosti je třeba při těžkých poruchách rovnováhy elektrolytů, hypoglykémii, hypotenzi etc. Podmínky uchovávání: Při teplotě do 25 °C. **Balení:** 28 x 2 mg, 20 x 0,5 mg. Držitel rozhodnutí o registraci: Abbott GmbH & Co. KG, Wiesbaden, SRN. Registrační číslo: 58/067/95-C. **Datum poslední revize textu:** 10. 9. 2003. Přípravek je hrazen z veřejného zdravotního pojištění. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. S podrobnými informacemi o přípravku se seznamte v souhrnu údajů o přípravku.