

venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. *Lancet* 2000;356:26–30.

Sykora R, Chvojka J, Kroužek A, et al. Hemoeliminace metody v léčbě sepse: současný stav. *Vnitřní Léčba* 2008;54:1000–1005.

Sykora R, Chvojka J, Kroužek A, et al. High versus standard-volume haemofiltration in hyperdynamic porcine peritonitis: effects beyond haemodynamics? *Intensive Care Med* 2009;35:371–380.

Výběr antihypertenzní léčby u nemocných s metabolickým syndromem – je čas pro změnu v doporučení?

Hilgers KF, Mann FE. The choice of antihypertensive therapy in patients with the metabolic syndrome – time to change recommendations? *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:3389–3391.

Nemocní s hypertenzí a metabolickým syndromem (MS) mají vysoké riziko rozvoje kardiovaskulárních, ale i renálních onemocnění. V této skupině nemocných nejsou dosud data z velkých randomizovaných studií, která by definovala nejhodnější výběr antihypertenzních léčiv. Většina autorů se však přiklání k preferenčnímu podávání inhibitorů ACE jakožto léků první volby. Blokátory kalciového kanálu jsou léky druhé volby a beta-blokátory spolu s thiazidy, jakožto léky nejméně vhodné, jsou až ve volbě třetí (např. guidelines Evropské společnosti pro hypertenzi z roku 2007). Uvedené doporučení vychází z vedlejšího metabolického účinku thiazidů a beta-blokátorů, které mohou ve srovnání s inhibitory ACE či beta-blokátory ovlivňovat koncentraci tuků v krvi a glykémii.

Wright a spol. recentně publikovali analýzy podskupiny probandů studie ALLHAT k objasnění otázky, zda v této studii léčba nemocných s hypertenzí a metabolickým syndromem thiazidy a beta-blokátory představuje riziko a měla by být užita spíše výjimečně. Autoři uzavírají, že v této studii tomu tak není, protože primární sledovaný ukazatel byl zaměřen na kardiovaskulární komplikace typu IM, a tady žádný rozdíl prokázán nebyl. Při podávání diuretik bylo navíc méně často přítomno chronické srdeční selhání (sekundární sledovaný ukazatel) než např. při podávání kalciových blokátorů či inhibitorů ACE.

Studie ALLHAT byla uskutečněna u více než 40 000 pacientů s použitím čtyř léčebných režimů: thiazidového diuretika chlortalidonu, kalciového blokátoru amlodipinu, inhibitoru ACE lisinoprilu a antagonisty α -adrenergního receptoru doxazosinu. Beta-blokátory a sympatolytika bylo možné doplnit jako léky druhé volby, hydralaziny jako volbu třetí.

Při interpretaci výsledků byl určitým problémem fakt, že režim spojený s podáváním diuretika snižoval systolický TK více než samotné podávání inhibitorů ACE či blokátorů kalciových kanálů. Jinak řečeno, i při významném poklesu TK nebyl dopad na kardiovaskulární komplikace rozdílný. Přes polemické diskuse o výběru léčiv v jednotlivých větvích a vedlejší metabolický účinek výsledky studie nepochybně dlouhodobě ovlivnily preskripci antihypertenziv a závěry doporučení antihypertenzní léčby s volbou thiazidů jakožto léků první volby (např. Guidelines US JNC 7 z roku 2003).

Wright a spol. analyzovali metabolické a kardiovaskulární nálezy vyplývající ze studie ALLHAT s ohledem na původ a přítomnost známek metabolického syndromu (definován jako hypertenze + alespoň dva další faktory: hyperglykémie či diabetes, obezita s BMI > 30, hypertriglyceridémie či snížená hodnota HDL cholesterolu). Potvrdili, že ve skupině léčené thiazidy byly menší, ale přetrvávající metabolické odchylky významně častější než v ostatních skupinách. Je však třeba konstatovat, že v protokolu studie nebyla plně zachy-

cena data používaná např. v definici MS dle IDF zohledňující dále obvod pasu (či poměr pas/boky), hodnota glykovaného hemoglobinu či LDL cholesterolu. Stejně zde nebyla systematicky zachycena mikroalbuminurie či proteinurie. Při srovnání výskytu rozvoje diabetu 2. typu u pacientů s MS (bez manifestního diabetu na začátku studie), byl zachycen jeho výskyt v rameni s chlortalidonem v 17,1 %, u amlodipinu v 16 % a u lisinoprilu ve 12,6 % ($p < 0,05$).

Přes výše uvedené názory Wrightovy skupiny je nepochybné, že porušený metabolický profil představuje dlouhodobě významné riziko rozvoje kardiovaskulárních komplikací, což platí především pro černošskou populaci. Studie ALLHAT sledovala nemocné v průměru 4,9 roku. Při delším sledování, jako tomu bylo např. ve studii SHEP (14,3 roku), byl výskyt diabetu při podávání chlortalidonu významně vyšší, i když zvýšení kardiovaskulárních komplikací zde prokázáno nebylo.

Závěry re-analýzy dat ze studie ALLHAT jasně prokázaly, že léčebný postup u nemocných s hypertenzí a s metabolickým syndromem by měl být změněn, a to bez podávání thiazidů jakožto léků první volby.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Arteriální hypertenze vykazuje celosvětově vysokou prevalenci a je jedním z nejvýznamnějších faktorů přispívajících ke vzniku a progresi kardiovaskulárních a renálních onemocnění. V poslední době je hypertenze popisována jako komplexní syndrom sdružující řadu abnormalit, od zvýšené srdeční frekvence a vyšší hematokrit až k obezitě, diabetu a dyslipidémii.

Velmi významnou roli hraje zvýšená aktivita sympatického nervového systému, která je také významnou součástí metabolického syndromu. Zvýšená sympatická aktivita porušuje všechny regulační mechanismy, které udržují TK v přiměřených hodnotách. V důsledku nejdříve centrální, následně i periferní stimulace se mohou rozvíjet či prohlubovat i metabolické poruchy spojené s inzulínovou rezistencí, obezitou, poruchou glukózové tolerance až diabetem, dyslipidemií a hyperleptinemií. V oblasti hypothalamu se zvýšená aktivita sympatiku přenáší do mozku, kde dochází ke stimulaci sympatických oblastí, které regulují činnost kardiovaskulárního aparátu. Dochází k uvolnění neuropeptidu Y, ATP a noradrenalinu, které mohou kombinovaným účinkem vyvolávat endoteliální dysfunkci a remodelaci cév. Zvýšená aktivita sympatiku významně ovlivňuje i činnost ledvin spojenou s aktivací renin-angiotensin-aldosteronového systému. Angiotensin II má jednak přímý vazokonstrikční účinek, jednak na centrální či periferní úrovni zvyšuje aktivitu sympatiku. Dále vede ke zvýšené reabsorpci sodíku v proximálním tubulu, a tím k fixaci hypertenze i tímto mechanismem. Analýzou dat ze studie Tecumseh byl prokázán statisticky významný vztah zvýšené srdeční frekvence k hyperinzulinémií, hypertenzí, hyperglykemií, hypercholesterolémií, indexu tělesné hmotnosti a elevaci hematokritu.

Tak je proto třeba nahlížet na léčebné postupy u nemocných s hypertenzí a MS. Látky, které účinně blokují zvýšenou aktivitu sympatiku, musejí ovlivňovat nejenom krevní tlak, ale normalizovat i srdeční frekvenci. Je výhodné, pokud jsou zcela metabolicky inaktivní, či mají dokonce pozitivní metabolický vliv (např. na inzulínovou rezistenci).

Z toho hlediska bývají doporučovány následující látky:

- antagonisté receptorů AT₁ pro angiotensin II (sartany),
- blokátory β -adrenergních receptorů,
- blokátory kalciových kanálů non-dihydropyridinového typu,
- inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu.

Nové velmi účinné látky z hlediska ovlivnění aktivity sympatiku jsou i látky selektivně se vážící na imidazolinové receptory I₁.

Z těchto léčiv je třeba individuálně volit při dlouhodobé léčbě nemocných s hypertenzí a MS. Výhodné jsou i jejich lékové kombinace.

Literatura

Black HR, Davis B, Barzilay J, et al. Metabolic and clinical outcomes in nondiabetic individuals with the metabolic syndrome assigned to chlorthalidone, amlodipine, or lisinopril as initial treatment for hypertension (ALLHAT). *Diabetes Care* 2008;31:353–360.

Kostis JB, Wilson AC, Fruehner RS, et al. Long-term effect of diuretic-based therapy on fatal outcomes in subjects with isolated systolic hypertension with and without diabetes. *Am J Cardiol* 2005;95:29–35.

Wright JT Jr, Harris-Haywood S, Pressel S, et al. Clinical outcomes by race in hypertensive patients with and without the metabolic syndrome (ALLHAT). *Arch Intern Med* 2008;168:207–217.

Zvýšená koncentrace kyseliny močové v séru je u osob s chorobami ledvin riziková

Obermayr RP, Temml Ch, Gutjahr G, et al. Elevated uric acid increases the risk for kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:2407–2413.

Incidence terminálního selhání ledvin (ESRD) a tím i počtu pacientů vyžadujících náhradu funkce ledvin má dlouhodobě vzestupný trend. Hledají se proto všechny faktory, kterou se mohou samostatně či v kombinaci na tomto trendu podílet. Nepochybně jsou to samostatně kardiovaskulární rizikové faktory, diabetes mellitus a hypertenze. Pokud jde o zvýšené koncentrace kyseliny močové, byla dosud uváděna u nefrologických nemocných především v kombinaci s dalšími rizikovými faktory. Je velmi častá u nemocných s hypertenzí a metabolickým syndromem (ve spojení s dyslipidemií a inzulinovou rezistencí). Hyperurikémie se považuje v běžné populaci za rizikový faktor pro rozvoj hypertenze a v experimentálních studiích u potkanů prokazatelně vede k proteinurii. Je tedy zřejmé, že hyperurikémie je jedním z významných rizikových faktorů ovlivňujících nejenom progresi již přítomného renálního onemocnění, ale i vznik samotného ledvinového onemocnění de novo. K těmto závěrům docházejí i recentní epidemiologické a experimentální studie. Hyperurikémie není jen známkou pokročilé renální insuficience, ale sama o sobě je kauzální příčinou dalšího progresu renálního onemocnění. Ve všech dosavadních studiích však byla hyperurikémie brána jako jeden z rizikových faktorů, ne však jako faktor samostatný a nezávislý.

K vysvětlení negativní role zvýšené koncentrace kyseliny močové slouží nálezy z experimentálních studií a studií na tkáňových kulturách ukazující toxický vliv hyperurikémie na adhezivitu trombocytů, na aktivaci systému renin-angiotensin-aldosteron a systém cyklooxygenázy-2 vedoucí ke zvýšení počtu a hustoty receptorů pro angiotensin-1 v buňkách hladkého svalstva v cévách. Hyperurikémie může ovlivnit glomerulární hypertenzi a hypertrofii, sklerózu aferentních arteriol a infiltraci makrofágy. Dále může indukovat arteriopatii v preglomerulárních kapilárách, která poruchou autoregulačního mechanismu ovlivňuje aferentní arterioly a vede ke glomerulární hypertenzi, zesílení cévní stěny s těžkou renální hypoperfuzí. Přímá depozice urátů v endoteliích a buňkách hladké svaloviny stěny cévní působí lokální inhibiční hodnot endoteliální NO s následnou stimulací proliferace buněk hladkého svalstva cévní stěny a zvýšením prozánětlivých cytokinů.

Cílem této studie byl epidemiologický průkaz vlivu hyperurikémie jako nezávislého rizikového faktoru na vznik renálního onemocnění v obecné populaci. Vložená data byla získána z projektu Vienna Health Screening. Od ledna 2007 byla vyšetřeno celkem

22 441 zdánlivě zdravých dobrovolníků (46,5 % žen s věkovým rozmezím 20–84 let, mužů 20–89 let). Při základním vyšetření bylo u 367 účastníků zjištěna GF < 60 ml/min/1,73 m² (kalkulace pomocí zkrácené MDRD formule), kteří byli následně vyloučeni ze sledování. Další 599 účastníků, kteří byli vyřazeni pro nespůlupráci, nevykazovalo již známky významnější renální léze. Medián sledování činil sedm let. Pro výpočty bylo užito celkem 21 475 bazálních vyšetření a 73 015 vyšetření následujících. Kyselina močová byla stanovena enzymaticky (UA plus, Roche Diagnostics GmbH, Vienna, Austria) na přístroji Hitachi (Hitachi Europe Ltd, Maidenhead, UK). Dle zjištěných hodnot kyseliny močové (UA) byly vyšetřené osoby rozděleny do tří skupin: 1. referenční skupina s hodnotou UA < 7 mg/dl (354 μmol/l), 2. skupina SEUAG s hodnotou UA 7–8,9 mg/dl (413–525 μmol/l) a 3. skupina EUAG s hodnotou UA > 9 mg/dl (531 μmol/l). Pro hodnocení renální funkce byl užita zkrácená verze MDRD rovnice:

$GF (ml/min/1,73 m^2) = 186,3 \times S_{kr}^{-1,154} \times věk^{-0,203} \times (0,724 \text{ u žen})$.

Kreatinin byl stanoven kinetickou Jaffeho metodou na přístroji Hitachi 917 a k adjustaci hodnot byla dále užita korekční formule: MDRD kreatinin (mg/dl) = -0,215 + 1,08 × změřený kreatinin.

Výsledky: v referenční skupině 1 bylo vyšetřeno celkem 19 466 nemocných (UA < 7 mg/dl (413 μmol/l), ve skupině 2 SEUAG 1 821 nemocných a ve skupině 3 EUAG 186 pacientů. Při podrobném statistickém hodnocení a standardizaci vzhledem k hodnotám GF, pohlaví a věku byly signifikantní rozdíly mezi skupinami v hodnotách proteinurie, středního arteriálního tlaku, obvodu pasu, hyperglykémie a dyslipidémie (vše nejvyšší ve skupině 3). Analogický výsledek byl získán při korelaci k metabolickému syndromu. Procentní zastoupení mužů ve skupině 3 činilo 93,6 %, ve skupině 2 pak 79 % ve srovnání s referenční skupinou 1 55,4 %.

Je proto zřejmé, že normalizace zvýšených koncentrací kyseliny močové v séru dietními opatřeními a allopurinolem může významně přispět ke zpomalení progresu renálních onemocnění.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Kyselina močová představuje u člověka významný konečný metabolit metabolismu purinů. Z chemického hlediska jde o 2,6,8-trioxypurin. V biologickém prostředí tělesných tekutin je její reaktivita významně závislá na pH. Hodnota pH moči má na rozdíl od krve významně vyšší variabilitu ovlivňující její saturační konstantu. Např. při hodnotě pH moči 5 („kyselá moč“) je saturační konstanta významně nižší než u moči alkalické a může dojít k vysrážení ve formě krystalurie až mikrolitiázy či depozici ve formě mikrotofů v intersticiu ledviny. (Při pH moči 5 se rozpustí přibližně 150 mg kyseliny močové v jednom litru moči, při hodnotě pH moči 7, kdy je tato látka přítomna v moči ve formě mononatrium urátu, je to již 2 000 mg.)

Za podmínek tzv. bezpurinové diety jsou normální hodnoty kyseliny močové vyloučené do moči 600 mg (3,6 mmol) za den a při standardní nemocniční dietě jsou kolem 800 mg (5,0 mmol) za den a nižší. Normální hodnota clearance kyseliny močové (C_{km}) je 7–10 ml/min (0,12–0,17 ml/s). Normální hodnota frakční exkrece kyseliny močové (FE_{km}) činí 7–12 %. V ledvinách je kyselina močová prakticky ve 100 % ultrafiltrována glomeruly, neboť není vázána na plazmatické proteiny. V proximálním úseku nefronu je z 99 % aktivním transportním mechanismem zpětně resorbována. Následně dochází ve stejném úseku tubulu k její sekreci a poté opět k tzv. postsekreční resorpci. Tento čtyřstupňový mechanismus renálního vylučování urátů je důvodem pro to, aby se při krystalurii a urolitiáze a kyselém pH moči nepodávala