

snížovala riziko časného poklesu glomerulární filtrace o 70 % (relativní riziko 0,3), progresi mikroalbuminurie zvyšovala riziko časného poklesu glomerulární filtrace více než šestkrát (relativní riziko 6,5). Relativní riziko časného poklesu glomerulární filtrace bylo 2,5krát vyšší u pacientů s glykovaným Hb > 9 % ve srovnání s pacienty, kteří měli glykovaný Hb < 9,0 %. Vliv systolického krevního tlaku a užívání inhibitorů angiotensin konvertujícího enzymu nebyl statisticky významný.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Komentovaná studie tedy jednoznačně ukázala na velkém souboru dlouhodobě sledovaných normoalbuminurických a mikroalbuminurických pacientů s diabetem 1. typu, že pokles glomerulární filtrace začíná (někdy z hyperfiltrčních hodnot) již ve stadiu mikroalbuminurie. Riziko progresi souvisí s věkem, metabolickou kontrolou (glykovaným hemoglobinem) a vývojem albuminurie. Lepší pochopení patogeneze časného poklesu glomerulární filtrace u pacientů s diabetem 1. typu by mohlo být východiskem k zavedení efektivních intervencí, které by renální funkci stabilizovaly nebo alespoň pokles glomerulární filtrace zpomalily.

Sledování malých změn glomerulární filtrace vyžaduje použití dostatečně citlivé metody k měření (odhadu) glomerulární filtrace. Odhad glomerulární filtrace na základě stanovení cystatinu C je srovnatelně citlivý jako clearance iothalamátu a přesnější než kalkulace glomerulární filtrace podle Cockcrofta a Gaulta nebo dle vzorce ze studie MDRD (Fliser a spol., 2001).

Zatímco u pacientů s normoalbuminurií byl pokles glomerulární filtrace poměrně vzácný (9 %) a i u pacientů s klesající glomerulární filtrací poměrně malý, glomerulární filtrace klesala u cca jedné třetiny mikroalbuminurických pacientů a pokles (pokud byl přítomen) byl trvalý a podstatně výraznější než u normoalbuminurických pacientů.

Patogeneze časného poklesu glomerulární filtrace u diabetiků 1. typu je v současné době nejasná a není pravděpodobně způsobena morfologickými změnami v glomerulech, které jsou u pacientů s krátké trvající mikroalbuminurií jen velmi malé (Drummond a spol., 2002).

V minulosti se předpokládalo, že mikroalbuminurie u většiny pacientů trvale progreduje do manifestní proteinurie. Studie posledních la spole ukázaly, že regrese mikroalbuminurie je (v souvislosti s dobrou dlouhodobou kontrolou diabetu i krevního tlaku) cca dvakrát častější než její progresi. Dle komentované studie je regrese mikroalbuminurie spojena s výrazným snížením rizika poklesu glomerulární filtrace. Klinické studie zaměřené na dlouhodobou optimální kontrolu krevního tlaku a glykovaného hemoglobinu u mikroalbuminurických pacientů s diabetem 1. typu by měly demonstrovat efektivnost těchto terapeutických intervencí.

Literatura

- Caramori ML, Fioretto P, Mauer M. Low glomerular filtration rate in normoalbuminuric type 1 diabetic patients: an indicator of more advanced glomerular lesions. *Diabetes* 2003;52:1036–1040.
- Drummond KN, Kramer MS, Suissa S, et al. Effect of duration and age at onset of type 1 diabetes on preclinical manifestations of nephropathy. *Diabetes* 2003;52:1818–1824.
- Fliser D, Ritz E. Serum cystatin C concentration as a marker of renal dysfunction in the elderly. *Am J Kidney Dis* 2001;37:79–83.
- Hovind P, Rossing P, Tarnow L, et al. Progression of diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2001;59:702–709.
- Krolewski M, Egger PW, Warram JH. Magnitude of end-stage renal disease in IDDM: a 35 year follow-up study. *Kidney Int* 1996;50:2041–2046.
- Lindeman RD, Tobin J, Shock NW. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. *J Am Geriatr Soc* 1985;33:278–285.
- Ritz E. Albuminuria and vascular damage: the vicious twins. *N Engl J Med* 2003;348:2349–2352.

Simvastatin snižuje celkovou mortalitu a kardiovaskulární morbiditu i u pacientů s chronickou renální insuficiencí mírného stupně

Chonchol M, Cook T, Keijschus J, et al. Simvastatin for the secondary prevention of all-cause mortality and major coronary events in patients with mild chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2007;49:373–382.

Pacienti s chronickou renální insuficiencí mají dramaticky zvýšenou kardiovaskulární mortalitu (Menon a spol., 2005). Kardiovaskulární riziko je výrazně zvýšeno již u pacientů s mírným snížením glomerulární filtrace (Ritz a spol., 2004), zřejmě v důsledku kumulace klasických kardiovaskulárních rizikových faktorů (diabetu, dyslipidémie, hypertenze) a výskytu rizikových faktorů, které souvisí s poklesem glomerulární filtrace (chronický mikrozánět, malnutrice, oxidační stres, proteinurie aj.). Vzhledem k tomu, že pacienti s pokročilejší renální insuficiencí byli z velkých primárně i sekundárně preventivních studií sledujících vliv statinů na kardiovaskulární mortalitu vyloučeni, máme v současné době jen nedostatečné informace o tom, zda jsou statiny u pacientů s mírnou až střední chronickou renální insuficiencí v primární i sekundární prevenci srovnatelně účinné jako v obecné populaci (Tonelli a spol., 2003, 2004).

V komentované studii bylo ze 4 444 pacientů sekundárně preventivní studie 4S (4S, 1994) ve věku 35–70 let po infarktu myokardu nebo s anginou pectoris a sérovým cholesterolem 5,5–8,0 mmol/l sekundárně vybráno 2 314 pacientů s glomerulární filtrací kalkulovanou dle studie MDRD nižší než 75 ml/min/1,73 m². Pacienti s nižší kalkulovanou glomerulární filtrací byli ve srovnání s pacienty s normální renální funkcí starší, častěji šlo o ženy, častěji měli vyšší systolický krevní tlak a hypertenzi a kladivace dolních končetin, významně častěji šlo o nekuřáky a pacienti se sníženou glomerulární filtrací také významně častěji užívali beta-blokátory.

Pacienti s mírnou chronickou renální insuficiencí měli srovnatelnou mortalitu i kardiovaskulární morbiditu ve srovnání s pacienty s normální renální funkcí.

U pacientů s mírnou renální insuficiencí léčených simvastatinem poklesl celkový cholesterol o 28 %, LDL cholesterol o 38 %, triglyceridy o 16 % a HDL cholesterol stoupl o 6 %. Pacienti s nižší glomerulární filtrací neměli významně vyšší výskyt nežádoucích příhod. Celková mortalita klesla u pacientů léčených simvastatinem o 31 % a výskyt nefatálních infarktů myokardu o 35 % a potřeba koronárních revaskularizací o 37 %. Nebyl ale zaznamenán statisticky významný pokles výskytu cévních mozkových příhod. Účinek simvastatinu byl u pacientů se sníženou glomerulární filtrací srovnatelný s účinkem simvastatinu u pacientů s normální renální funkcí. Pokud byli pacienti ve studii 4S rozděleni nikoli podle kalkulované glomerulární filtrace dle studie MDRD, ale dle clearance kreatininu, výsledky byly velmi podobné.

Ve studii 4S bylo 508 pacientů s kalkulovanou glomerulární filtrací nižší než 60 ml/min/1,73 m². I u této podskupiny vedla léčba simvastatinem k významnému snížení rizika koronárních příhod (o 28 %), nefatálního infarktu myokardu (o 27 %) a koronárních revaskularizací (o 63 %). Léčba simvastatinem však v této skupině neovlivnila významně ani celkovou mortalitu, ani výskyt cévních mozkových příhod.

Pacienti i jen s mírnou chronickou renální insuficiencí mají zvýšenou kardiovaskulární mortalitu; informace o vlivu různých terapeutických intervencí na jejich prognózu jsou však velmi limitované vzhledem k tomu, že vyšší sérový kreatinin byl zpravidla u většiny velkých studií s antihypertenziv a hypolipidemiky vylučovacím kritériem.

Sekundární analýza studie 4S přidává další drobný kamínek k našemu poznání účinku hypolipidemické léčby v této populaci. V současné době máme k dispozici v podstatě pouze sekundární analýzu studie CARE. U podskupiny pacientů s kalkulovanou glomerulární filtrací nižší než 75 ml/min/1,73 m² snížila sice léčba pravastatinem výskyt složeného primárního cílového parametru (fatálního a nefatálního infarktu myokardu) o 28 % (Tonelli a spol., 2004), celková mortalita ale snížena nebyla (na rozdíl od simvastatinem léčených pacientů se sníženou renální funkcí z komentované studie) (Tonelli a spol., 2003).

Sekundární analýzy studií CARE a 4S tedy ukazují, že léčba statiny má v sekundární prevenci i u pacientů s mírnou renální insuficiencí příznivý vliv na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu, příznivý vliv na celkovou mortalitu je ale nejistý (významný vliv simvastatinu na celkovou mortalitu nebyl prokázán ani v této studii u pacientů s kalkulovanou glomerulární filtrací nižší než 60 ml/min/1,73 m²).

Sekundární analýza dat ze studií CARE, LIPID a WOSCOPS (Tonelli a spol., 2005) také ukázala příznivý, i když jen mírný vliv pravastatinu na progresi chronické renální insuficience (pokles o 8 %). Data o vývoji renální funkce v jednotlivých podskupinách nemocných ve studii 4S chybí, nelze ani stratifikovat koronární riziko těchto pacientů dle albuminurie (údaje nejsou k dispozici).

V současné době máme tedy k dispozici sekundární analýzy velkých kardiologických studií CARE a 4S pro pacienty s mírnou chronickou renální insuficiencí a výsledky studie 4D, která neprokázala příznivý vliv atorvastatinu na složený primární cílový parametr (smrt z kardiovaskulárních příčin, nefatální infarkt myokardu a cévní mozková příhoda) u dialyzovaných diabetiků (Wanner a spol., 2005), a nejen obecná otázka účinnosti hypolipidemické léčby u pacientů s chronickým onemocněním ledvin, ale i velmi praktická otázka, kteří pacienti s chronickým onemocněním ledvin jsou indikováni k léčbě statiny, zůstávají zatím otevřené.

V současné době nevíme, zda mohou statiny snižovat riziko kardiovaskulárních příhod u dialyzovaných pacientů (event. alespoň u některé jejich podskupiny) a čekáme na výsledky velkých studií AURORA (rosuvastatin vs. placebo u dialyzovaných diabetiků i nediabetiků s chronickým selháním ledvin) a SHARP (kombinace simvastatinu/ezetimibu vs. placebo u pacientů s chronickou renální insuficiencí nebo chronickým selháním ledvin).

U dialyzovaných pacientů nemusí být léčba statiny z hlediska kardiovaskulární mortality a morbidity efektivní z několika důvodů: 1) kardiovaskulární onemocnění může být již tak pokročilé, že ho nelze statiny ovlivnit, 2) hyperlipidémie hraje u kardiovaskulárního onemocnění pacientů s terminálním selháním ledvin nepříliš významnou roli, 3) kardiovaskulární mortalita u dialyzovaných pacientů daleko častěji než v běžné populaci nesouvisí přímo s koronární aterosklerózou, ale spíše se srdečním selháním a iontovými změnami, tedy stavy, které jsou statiny neovlivnitelné.

Velkou hádanku také představují pacienti s pokročilou chronickou renální insuficiencí (CKD III a IV). U těchto pacientů pravděpodobně z hlediska kardiovaskulárního rizika relativně klesá význam klasických kardiovaskulárních rizikových faktorů (hypertenze, hyperlipidémie, poruchy glukózové tolerance) a stoupá vliv rizikových faktorů relativně specifických pro chronické onemocnění ledvin (mikrozáněť, oxidační

stres, anémie, převodnění, poruchy kalciumfosfátového metabolismu, homocystein aj.). O této skupině nemocných dosud nemáme žádné informace (nebyli zařazeni do studie CARE ani 4S), první informace může poskytnout až studie SHARP, jejíž výsledky jsou očekávány v letech 2009–2010.

Jak tedy zatím postupovat s léčbou statiny u pacientů s chronickým onemocněním ledvin v klinické praxi? Dle doporučení National Kidney Foundation (K/DOQI Guidelines, 2003) by měl být statiny léčen každý pacient s chronickým selháním ledvin (CKD V), který má LDL cholesterol vyšší než 2,6 mmol/l. Autoři doporučení ale sami konstatují, že doklady podporující tento postup neexistují, a že je třeba, aby potřebné doklady poskytly prospektivní randomizované kontrolované studie. V současné nejistotě lze snad doporučit podávání statinů všem pacientům s LDL cholesterolem vyšším než 2,6 mmol/l v sekundární prevenci (po koronární příhodě nebo s anginou pectoris), v primární prevenci bych já osobně u pacientů s CKD V doporučoval vyčkat výsledků studií AURORA a SHARP. Při nedostatku dostatečných důkazů je třeba, aby se ošetřující lékař u každého jednotlivého pacienta rozhodoval individuálně a vážil potenciální přínos i rizika hypolipidemické léčby.

U pacientů s CKD III a IV je vhodné respektovat obecná doporučení National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (Grundý a spol., 2004), dle nichž by měl být u těchto pacientů cílový LDL cholesterol nižší než 2,6 mmol/l a statiny by měli dostávat všichni pacienti s LDL cholesterolem vyšším.

Literatura

- Grundý SM, Cleeman JJ, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:720–732.
- Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) Group: K/DOQI clinical practice guidelines for management of dyslipidemias in patients with kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;41(Suppl. 3):S1–S91.
- Menon V, Sarnak MJ. The epidemiology of chronic kidney disease stages 1 to 4 and cardiovascular disease: a high-risk combination. *Am J Kidney Dis* 2005;45:225–232.
- Ritz E, McClellan WM. Overview: increased cardiovascular risk in patients with minor renal dysfunction: an emerging issue with far-reaching consequences. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:513–516.
- Tonelli M, Moye L, Sacks FM, et al. Pravastatin for secondary prevention of cardiovascular events in persons with mild chronic renal insufficiency. *Ann Intern Med* 2003;138:98–104.
- Tonelli M, Isles C, Curhan GC, et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in people with chronic kidney disease. *Circulation* 2004;110:1557–1563.
- Tonelli M, Isles C, Craven T, et al. Effect of pravastatin on rate of kidney function loss in people with or at risk for coronary disease. *Circulation* 2005;112:171–178.
- Wanner C, Krane V, Marz W, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005;21:238–248.

Srovnání mortality hemodialyzovaných pacientů při léčbě kalciovými vazači fosfátu a sevelamerem

Block GA, Raggi P, Bellasi A, Kooienga L, Spiegel DM. Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007;71:438–441.

Je známo, že u pacientů léčených hemodialýzou se vyvíjejí rozsáhlé kalcifikace koronárních tepen (KKT). Riziko vývoje kalcifikací a riziko mortality je podmíněno poruchou minerálů a je v přímé vazbě na sérové koncentrace vápníku a fosforu a kalcio-fosfátový součin. Ačkoli bylo na podkladě některých recentních studií prokázáno, že u nemocných léčených hemodialýzou (HD) lze dosáhnout snížení rozsahu kalcifikací při léčbě sevelamerem ve srovnání s kalciovými vazači fosfátu (studie RINDT; Block, 2005), nebylo dosud zřejmé, zda se tento účinek uplatní také klinicky. V návaznosti na tyto úvahy bylo cílem této studie zjistit