

průběhem onemocnění a rizikem život ohrožujících komplikací (renálního selhání, krvácení do plic), byl do studie WGET zařazen velký počet pacientů s „limitovaným“ (lokalizovaným či časně systémovým) onemocněním, které jistě není nutno léčit anti-TNF terapií už vzhledem k nákladům a malému riziku onemocnění. Zastoupení pacientů se závažným průběhem onemocnění bylo naopak zřejmě malé (není ani přesně definováno). Primárním sledovaným parametrem byl výskyt relapsů, tedy snaha ověřit účinnost dlouhodobé (potenciálně trvalé) léčby etanerceptem v udržovací léčbě. Hodnocení efektu léčby je však problematizováno příliš širokou definicí relapsů, která vedla k jejich neobvykle vysokému výskytu, částečně jistě i v důsledku neoptimální udržovací léčby (předčasné vysazení steroidů, použití methotrexátu místo obvyklejšího azathioprinu), která je pro dosažení dostatečného účinku anti-TNF terapie velmi důležitá. V takto neoptimálně definované situaci a spolu s neadekvátní bazální udržovací léčbou byl etanercept neúčinný. I když prezentovaný výsledek studie WGET zřejmě odradí jiné autory od testování etanerceptu u Wegenerovy granulomatózy, je třeba zdůraznit, že účinnost etanerceptu u pacientů s aktivním onemocněním refrakterních na standardní léčbu a jako doplněk adekvátní udržovací léčby zůstává dále otevřená.

Literatura

Booth A, Harper L, Hammad T, et al. Prospective study of TNF α blockade with infliximab in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:717–721.

Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 2003;349:36–44.

Nanda S, Bathon JM. Etanercept: a clinical review of current and emerging indications. *Expert Opin Pharmacother* 2004;5:1175–1186.

Stone JH, Uhlfelder ML, Hellmann DB, et al. Etanercept combined with conventional treatment in Wegener's granulomatosis: a six-month open-label trial to evaluate safety. *Arthritis Rheum* 2001;44:1149–1154.

Sandborn WJ, Hanauer SB, Katz S, et al. Etanercept for active Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2001;121:1088–1094.

Tesař V, Mašek Z, Rychlík I, et al. Cytokines and adhesion molecules in renal vasculitis and lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:1662–1667.

Utz JP, Limper AH, Kalra S, et al. Etanercept for the treatment of stage II and III progressive pulmonary sarcoidosis. *Chest* 2003;124:177–185.

Diuretika zvyšují antiproteinurický účinek inhibitorů angiotensin konvertujícího enzymu a antagonistů angiotensinu

Esnault VLM, Ekhlās A, Delcroix C, et al. Diuretic and enhance sodium restriction results in improved antiproteinuric response to RAS blocking agents. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:474–481.

Proteinurie je spolu s hypertenzí hlavním rizikovým faktorem progresu chronické renální insuficience u diabetických i nediabetických nefropatií. Inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu a antagonisté angiotensinu snižují proteinurii a současně zpomalují progresi chronické renální insuficience u diabetiků (např. Brenner et al., 2001) i nediabetiků (Jafar et al., 2001) s onemocněním ledvin. Krátkodobý antiproteinurický efekt (navozený během několika týdnů až měsíců) koreluje s dlouhodobým účinkem

renoprotektivním (v časovém horizontu let). Kombinace inhibitorů angiotensin konvertujícího enzymu a antagonistů angiotensinu může mít větší antiproteinurický a renoprotektivní účinek než léčba inhibitorem ACE či blokátorem receptorů AT₁ pro angiotensin II (AIIA) v dvojnásobné dávce, ale tento předpoklad byl zatím prokázán jen u pacientů s nediabetickým onemocněním ledvin a velmi dobrou kontrolou krevního tlaku (Nakao et al., 2003). U většiny pacientů s chronickou renální insuficiencí nedosáhneme ani kombinací inhibitorů ACE a AIIA optimální kontroly krevního tlaku (< 125/75 mm Hg), ani optimální kontroly proteinurie (< 1 g/24 hodin). Důležitou otázkou tedy je, jak (a zda lze) dále potencovat antihypertenzní, antiproteinurický a renoprotektivní účinek inhibitorů ACE a blokátorů receptorů AT₁ pro angiotensin II.

Cílem komentované studie bylo ověřit, zda má kombinace inhibitorů ACE a AIIA antiproteinurický účinek i u diabetiků, a to bez ohledu na vstupní krevní tlak, a zda může být antiproteinurický účinek kombinace inhibitorů ACE a AIIA dále potencován přidáním diuretika.



Do studie bylo zařazeno 18 pacientů ve věku 18–80 let s chronickými glomerulopatiemi (aktuálně neléčených imunosupresí) a proteinurií vyšší než 1 g/24 hodin, kteří byli alespoň šest měsíců léčeni kromě běžné antihypertenzní léčby (blokátory kalciového kanálu, β -blokátory, α -blokátory, centrální sympatolytika a furosemid v dávce 20 až 80 mg) ramipilem v dávce 5 mg denně. Do studie nebyli zařazeni pacienti se sérovou koncentrací kreatininu vyšší než 250 μ mol/l, vzestupem kreatininu o více než 20 % po zahájení léčby ramipilem, intolerancí inhibitorů ACE a AIIA a systolickým krevním tlakem nižším než 110 mm Hg. Pacienti byli převedeni v náhodném pořadí z ramiprilu 5 mg denně na čtyřtýdenní léčbu: 1) ramipilem v dávce 10 mg denně; 2) valsartanem 160 mg denně, nebo 3) kombinací ramiprilu 5 mg denně a valsartanu 80 mg denně. Převedení na další druh léčby vždy předcházela čtyřtýdenní vymývací perioda, po kterou pacienti dostávali opět 5 mg ramiprilu. Přestože byli někteří pacienti již léčeni furosemidem v dávce 20–80 mg, byli ve čtvrtém testovacím období léčeni vyšší dávkou furosemidu (40 mg u pacientů dosud furosemidem neléčených, zvýšení dávky furosemidu o 40 mg u pacientů již furosemidem léčených, u pacientů s nízkým systolickým tlakem a vyšší ureou a kreatininem byla dávka furosemidu zvýšena jen o 20 mg).

Ve studii bylo sledováno 12 mužů a 6 žen (všichni běloši), z nich 7 diabetiků, v průměrném věku 49,3 let s průměrnou sérovou koncentrací kreatininu 151,2 \pm 63,9 μ mol/l. Střední počet užívaných antihypertenziv byl 2,6 (včetně diuretik). Domácí systolický tlak byl 149,1 \pm 29,1 mm Hg, dávka furosemidu byla v průměru zvýšena z 21,1 na 47,8 mg/den.

Čtyřadvacetihodinová proteinurie (a podobně poměr proteinurie/kreatinin) se statisticky významně nelišila při léčbě ramipilem 5 mg denně ($3,71 \pm 2,1 \text{ g/24 h}$), valsartanem 80 mg denně ($3,01 \pm 2,07 \text{ g/24 h}$), ramipilem 10 mg denně ($3,60 \pm 2,9 \text{ g/24 h}$) a valsartanem 160 mg denně ($3,02 \pm 1,51 \text{ g/24 h}$), ale byla statisticky významně nižší při podávání kombinace ramiprilu 5 mg, valsartanu 80 mg a zvýšené dávky furosemidu ($2,06 \pm 1,53 \text{ g/24 h}$ – ve srovnání s 5 mg ramiprilu pokles o 44,5 %, rozdíl významný i proti dalším kombinacím). Vyšší dávka inhibitorů ACE nebo blokátorů receptorů AT_1 pro angiotensin II, ani jejich kombinace neměla vyšší antihypertenzní účinek než léčba 5 mg ramiprilu, po přidání diuretika ale klesl doma měřený systolický krevní tlak o 9,3 % (rozdíl byl opět statisticky významný proti všem ostatním způsobům léčby). Zatímco u pacientů léčených vyšší dávkou inhibitorů ACE, blokátorů receptorů AT_1 pro angiotensin II či jejich kombinací se sérová koncentrace kreatininu ve srovnání s 5 mg ramiprilu významně nezměnila (trend k vzestupu o 7–9,5 %), došlo po zvýšení dávky diuretika k vzestupu sérového kreatininu ve srovnání s 5 mg ramiprilu o 26 % (opět statisticky významné proti všem ostatním způsobům léčby). Diabetici měli vstupně vyšší proteinurii a také statisticky nevýznamný trend k vyššímu poklesu proteinurie při léčbě vyšší dávkou ramiprilu i vyšší dávkou valsartanu. Podávání vyšší dávky ramiprilu a valsartanu ani kombinace obou léků nebyly spojeny se zvýšeným rizikem hyperkalémie.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, CSc.

Komentovaná (malá) studie nepotvrdila synergistický účinek inhibitorů ACE a blokátorů receptorů AT_1 pro angiotensin II na proteinurii u pacientů s chronickým onemocněním ledvin pozorovaný ve velké japonské studii COOPERATE (Nakao et al., 2003) i v jiných menších studiích (Campbell et al., 2003). Důvody pro absenci synergistického účinku v komentované studii nejsou zcela jasné, jedním z důvodů může ale být podstatně lehčí a lépe kontrolovaná hypertenze v obou citovaných studiích. Populace studovaná v komentované studii ale může být blíže běžné klinické situaci. Částečné vysvětlení mohou nabídnout i rozdíly v příjmu soli mezi citovanými studii (nižší příjem soli v komentované studii ve srovnání se studii Campbellovou). Antiproteinurický účinek inhibitorů ACE je menší u pacientů s vyšším příjmem soli (Buter et al., 1998) a tito pacienti mohou zvýšeně odpovídat na kombinaci inhibitoru ACE a AIIA. Rovněž není zcela vyloučeno (i když to není příliš pravděpodobné), že antiproteinurické účinky různých inhibitorů ACE a AIIA nemusejí být stejné. Efekt kombinace inhibitoru ACE a blokátoru AT_1 pro angiotensin II ve srovnání s monoterapií oběma léky si nepochybně zaslouží další rozsáhlejší studie s podstatně delší dobou sledování, které mohou posoudit nejen antiproteinurický, ale i renoprotektivní účinek kombinace a také umožní stratifikovat pacienty podle úrovně dosaženého systémového tlaku a posoudit efekt léčby samostatně u pacientů s dobrou a horší kontrolou krevního tlaku.

V komentované studii byl dokumentován antihypertenzní i antiproteinurický účinek zvýšení dávky diuretik u pacientů léčených kombinací inhibitoru ACE a blokátoru receptorů

AT_1 pro angiotensin II. Význam příjmu soli v dietě a diuretické léčby na velikost antiproteinurického účinku byl prokázán již v předchozích studiích (Buter et al., 1998). Dieta s omezením soli nebo podání diuretika aktivuje systém renin-angiotensin-aldosteron, zatímco hyperhydratace a dieta s vysokým obsahem soli tento systém inhibuje. Je pochopitelné, že inhibitory ACE i AIIA jsou účinnější u pacientů s vyšší plazmatickou reninovou aktivitou a vyššími sérovými i tkáňovými koncentracemi angiotensinu II. Diuretická léčba ale může zvyšovat nejen antiproteinurický účinek inhibitorů ACE a AIIA, ale může mít i aditivní renoprotektivní účinek, jak bylo ukázáno ve studii COOPERATE (Nakao et al., 2003). Pacienti s nediabetickým chronickým onemocněním ledvin, léčení kromě inhibitorů ACE a AIIA také diuretiky, měli o 20 % nižší riziko progresse chronické renální insuficience.

Klinické využití antiproteinurického a potenciálně i renoprotektivního účinku přidání diuretik k lékům interferujícím se systémem renin-angiotensin-aldosteron může být limitováno rizikem vývoje prerenální azotémie. Toto riziko může být vyšší při dlouhodobém podávání, a to zejména u starších lidí. Použití diuretika v této kombinaci tak může být potenciálně velmi účinné, ale vyžaduje častější monitoraci sérové koncentrace kreatininu.

Literatura

Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effect of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861–869.

Campbell R, Sangalli F, Perticucci E, et al. Effect of combined ACE inhibitor and angiotensin II antagonist treatment in human chronic nephropathies. *Kidney Int* 2003;63:1094–1103.

Jafar TH, Schmid CH, Landa M, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med* 2001;135:73–87.

Nakao N, Yoshimura A, Morita H, et al. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:117–124.

I normoalbuminuriční diabetici 2. typu mohou mít progredující chronickou renální insuficienci

MacIsaac RJ, Tsalamandris C, Panagiotopoulos S, et al. Normoalbuminuric renal insufficiency in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:195–200.

Australští autoři z velkého diabetologického centra v Heidelbergu ve státě Victoria sledovali v průřezové studii u diabetiků 2. typu vztah mezi glomerulární filtrací a albuminurií. V letech 1990–2001 bylo v tomto centru provedeno velmi přesné vyšetření glomerulární filtrace izotopovou metodou (sledováním plazmatických hladin izotopu ^{99m}Tc -dietyltriampentaoctové kyseliny – DTPA po jejím jednorázovém podání s korekcí dle Brochnera a Mortensena) a albuminurie (z 24hodinového sběru metodou RIA nebo imunoturbidimetrií) celkem u 625 pacientů s diabetem. Po vyloučení pacientů s diabetem 1. typu, sekundárním diabetem, nediabetickým onemocněním ledvin, infekcí močových cest a závažnými komorbiditami (tumory, symptomatickým srdečním selháním) bylo nakonec do hodnocení zařazeno 301 pacientů.