

2. typu riziko vývoje mikroalbuminurie, verapamil samotný byl bez účinku. Vliv trandolaprilu byl výraznější než by odpovídalo malému rozdílu v krevním tlaku mezi sledovanými skupinami.

U hypertenzních normoalbuminurických diabetiků 2. typu jsou tedy inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu v léčbě hypertenze lékem volby, protože na rozdíl od blokátorů kalciového kanálu a jiných anti-hypertenziv významně snižují riziko vývoje mikroalbuminurie (a prodlužují čas do vývoje albuminurie), a tím snižují i riziko fatálních i nefatálních kardiovaskulárních příhod i riziko vývoje manifestní diabetické nefropatie a terminálního selhání ledvin.

Významné studie publikované v roce 2001 prokázaly, že blokátory receptorů AT_1 pro angiotensin II zpomalují u hypertenzních pacientů s diabetem 2. typu a manifestní (klinickou) proteinurií riziko progresse renální insuficience jak ve srovnání s placebem (Brenner et al., 2001; Lewis et al., 2001), tak ve srovnání s antagonistou kalcia amlodipinem (Lewis et al., 2001). Riziko vývoje proteinurie u hypertenzních mikroalbuminurických pacientů s diabetem 2. typu výrazně snížil také antagonist angiotensinu irbesartan (Parving et al., 2001). Rovněž inhibitory ACE snižují u mikroalbuminurických pacientů s diabetem 2. typu ve srovnání s placebem riziko vývoje proteinurie (Ravid et al., 1996), u pacientů s manifestní diabetickou nefropatií nemáme s inhibitory ACE studie srovnatelného rozsahu jako studie s antagonisty angiotensinu. Ve stejném čísle New England Journal of Medicine jako komentovaná práce byla ale publikována studie Barnetta et al. (2004), ve které bylo 250 pacientů s diabetem 2. typu a nefropatií randomizováno k léčbě telmisartanem (80 mg) nebo enalaprilem (20 mg) a sledováno pět let. Rychlost poklesu glomerulární filtrace se u pacientů léčených telmisartanem a enalaprilem významně nelišila. Lze tedy předpokládat, že renoprotektivní účinek inhibitorů ACE a antagonistů angiotensinu je u pacientů s diabetem 2. typu a nefropatií srovnatelný.

Komentovaná studie Ruggentioho et al. je průlomová v tom, že u hypertenzních normoalbuminurických pacientů s diabetem 2. typu prokazuje preventivní účinek inhibitorů ACE na vývoj mikroalbuminurie. Dosavadní léčebné doporučení: u diabetiků 2. typu zahájit léčbu antagonisty angiotensinu či inhibitory ACE nejpozději ve fázi mikroalbuminurie, a to i když jsou normotenzní, bude nutno změnit – hypertenzní diabetiky 2. typu je třeba léčit inhibitory ACE či antagonisty angiotensinu, i když jsou normoalbuminurici.

Literatura

Bakris GL, Copley JB, Vicknair N, et al. Calcium channel blockers versus other antihypertensive therapies on progression of NIDDM associated nephropathy. *Kidney Int* 1996;50:1641–1650.

Bakris GL, Weir MR, De Quattro V, et al. Effects of an ACE inhibitor/calcium channel antagonist combination on proteinuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1998;54:1283–1289.

Barnett AH, Bain SC, Bouter P, et al. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2004;351:1952–1961.

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.

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.

Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:870–878.

Ravid M, Lang R, Rachmani R, et al. Long-term renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in non-insulin-dependent diabetes mellitus: a 7-year follow-up study. *Arch Intern Med* 1996;156:286–289.

Ravid M, Brosh D, Levi Z, et al. Use of enalapril to attenuate decline in renal function in normotensive, normoalbuminuric patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1998;128:982–988.

Zpomaluje progresi renální insuficience snížení sérových lipidů jakýmkoli hypolipidemikem, nebo jde o specifický účinek statinů?

Tonelli M, Collins D, Robins S, et al. Effect of gemfibrozil on change in renal function in men with moderate chronic renal insufficiency and coronary disease. *Am J Kidney Dis* 2004;44:832–839.

Léčba hypertenze s dosažením cílových hodnot krevního tlaku pod 130/85 mm Hg a použití inhibitorů ACE a blokátorů receptorů AT_1 pro angiotensin II u pacientů s chronickou renální insuficiencí progresivní ztrátu glomerulární filtrace významně zpomalilo, ale nezastavilo. Jedním z faktorů přispívajících k progresi renální insuficience může být dyslipidémie. Retrospektivní post hoc analýza studie CARE (Tonelli et al., 2003) a malá prospektivní studie (Bianchi et al., 2003) naznačují možnost, že rychlost ztráty glomerulární filtrace mohou zpomalovat statiny. Fibráty snižují sérové koncentrace triglyceridů a zvyšují HDL cholesterol. Tento efekt by mohl být významný i u pacientů s chronickým onemocněním ledvin, na druhé straně je však u pacientů s chronickou renální insuficiencí zvýšená toxicita fibrátů. Studie MDRD ukázala, že nízká koncentrace HDL cholesterolu je jedním z rizikových faktorů přispívajících k rychlejší ztrátě renální funkce (Hunsicker et al., 1997). Informace o možném vlivu fibrátů na progresi chronické renální insuficience však zatím chybí.

V komentované práci autoři provedli post hoc analýzu studie VA-HIT (Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial – Rubins et al., 1993), ve které bylo celkem 2 531 mužů mladších než 74 let s pozitivní anamnézou ischemické choroby srdeční (prodělaný akutní infarkt myokardu, angina pectoris s objektivně dokumentovanou koronární ischemií, koronární revaskularizace, angiografický průkaz více než 50% stenózy v alespoň jedné hlavní koronární tepně), koncentracemi HDL cholesterolu < 1 mmol/l, LDL cholesterolu < 3,4 mmol/l, triglyceridů < 3,4 mmol/l

a kreatininu v séru $< 176 \mu\text{mol/l}$ randomizováno k léčbě gemfibrozilem (1 200 mg denně) nebo užívání placebo a sledováno asi pět let. Pacienti nesměli být v průběhu studie léčeni statiny.

U pacientů zařazených do studie VA-HIT byla na základě sérové koncentrace kreatininu, věku, pohlaví a rasy kalkulována glomerulární filtrace dle rovnice ze studie MDRD. Pro další analýzu bylo vybráno jen 399 pacientů se vstupní kalkulovanou glomerulární filtrací v rozmezí 30–59 ml/min, u nichž byly k dispozici alespoň čtyři hodnoty kreatininu během doby sledování. Průměrný věk sledovaných pacientů byl $67,3 \pm 5,2$ let, 91 % pacientů byli běloši, cca 30 % pacientů byli diabetici, 50 % pacientů bylo hypertenzních, asi 10 % pacientů mělo v anamnéze srdeční selhání, cca 25 % nemocných užívalo inhibitor ACE, téměř 50 % β -blokátor, 82 % užívalo kyselinu acetylsalicylovou. Průměrný vstupní krevní tlak byl 134/77 mm Hg, vstupní hodnota celkového cholesterolu byla cca 4,8 mmol/l, průměrná hodnota LDL cholesterolu byla 2,92 mmol/l, hodnota HDL cholesterolu 0,8 mmol/l a hodnota triglyceridů byla 1,8 mmol/l. V této podskupině bylo 199 pacientů léčeno gemfibrozilem a 200 pacientů dostávalo placebo.

Gemfibrozil u pacientů s glomerulární filtrací 30 až 59 ml/min snížil sérové koncentrace triglyceridů o 0,6 mmol/l a koncentraci celkového cholesterolu v séru o 0,2 mmol/l, hodnota LDL cholesterol se u pacientů léčených gemfibrozilem ve srovnání s pacienty léčenými placebem významně nezměnila, koncentrace HDL cholesterolu u pacientů léčených gemfibrozilem stoupla o 0,06 mmol/l. Průměrná roční rychlost poklesu kalkulované glomerulární filtrace byla u pacientů léčených gemfibrozilem ve srovnání s placebem o 0,49 ml/min/1,73m² rychlejší (rozdíl nebyl statisticky významný). Gemfibrozil neovlivnil významně ani riziko poklesu kalkulované glomerulární filtrace pod 60 ml/min u pacientů se vstupní kalkulovanou glomerulární filtrací vyšší než 60 ml/min. U pacientů léčených gemfibrozilem byl častější výskyt přechodného (10 % vs. 4 %, $p = 0,01$) i trvalého zvýšení sérové koncentrace kreatininu (9 % vs. 5 %, $p = 0,07$) o více než 44 $\mu\text{mol/l}$. Příznivý vliv gemfibrozilu na rychlost ztráty glomerulární filtrace nebylo možno prokázat ani po vyloučení těchto pacientů z analýzy, ani při analýze podskupin podle sérových koncentrací triglyceridů, HDL cholesterolu či hladin inzulinu. Pětiletá mortalita pacientů s kalkulovanou glomerulární filtrací 30–59 ml/min byla v této studii cca 10 % jak u pacientů léčených gemfibrozilem, tak u pacientů, kteří dostávali placebo. U žádného z pacientů léčených gemfibrozilem nebyla zaznamenána rhabdomyolýza ani vzestup kreatinkinázy na více než trojnásobek horní hranice normálních hodnot.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Zvýšené sérové koncentrace triglyceridů, snížená koncentrace HDL cholesterolu a na triglyceridy bohaté li-

poproteinové částice obsahující apoprotein B jsou spojeny se zvýšeným rizikem progresu chronické renální insuficience (Samuelsson et al., 1998). Fibráty snižují sérové koncentrace triglyceridů (o 20–35 %) a mírně zvyšují koncentrace HDL cholesterolu (o 5–20 %). Přesto léčba gemfibrozilem neovlivnila v komentované post hoc analýze podskupiny pacientů studie VA-HIT s anamnézou kardiovaskulárního onemocnění, nízkým HDL cholesterolem a kalkulovanou glomerulární filtrací 30–59 ml/min rychlost poklesu kalkulované glomerulární filtrace. Naopak u pacientů léčených gemfibrozilem byl pozorován častější výskyt přechodného i trvalého zvýšení sérové koncentrace kreatininu. Zejména přechodné zvýšení kreatininu ale ještě nemusí být známkou zhoršené renální funkce, ale může být způsobeno mytoxickou gemfibrozilu.

Chybějící efekt gemfibrozilu na progresi chronické renální insuficience u pacientů ze studie VA-HIT může mít několik příčin. Pro zpomalení progresu renální insuficience může být důležitý pokles LDL cholesterolu, který v této studii u pacientů léčených gemfibrozilem nebyl zaznamenán. Příznivý vliv statinů na rychlost ztráty glomerulární filtrace (Tonelli et al., 2003, Bianchi et al., 2003) nemusí souviset s jejich účinkem hypolipidemickým, ale s dalšími účinky statinů na glomerulární hemodynamiku, endotelovou dysfunkci, akumulaci mesangióvní matrix nebo zánětlivé parametry (CRP, aktivaci monocytů).

Hlavním omezením současné studie je, že glomerulární filtrace nebyla přímo měřena, ale byla kalkulována na základě sérového kreatininu, který může být ovlivněn mytoxickou gemfibrozilu. Sérová koncentrace kreatininu nebyla v této studii měřena v jedné laboratoři, není však pravděpodobné, že by rozdíly v hodnotách naměřených mezi různými laboratořemi (stanovení kreatininu není standardizováno) měly systematický vliv na pozorované výsledky. Gemfibrozil neovlivňoval progresi chronické renální insuficience u selektované (ale v běžné populaci nijak vzácné) skupiny starších pacientů s kardiovaskulárním onemocněním a snížením glomerulární filtrace středního stupně nejasné etiologie s velmi pomalým poklesem glomerulární filtrace, u nichž nebyla sledována proteinurie. Je možné, že u jiných skupin nemocných s některými typy renálního onemocnění, by mohl být efekt dlouhodobé léčby gemfibrozilem na renální funkci odlišný.

Ačkoli má tedy léčba gemfibrozilem u pacientů s chronickou renální insuficiencí (s poklesem glomerulární filtrace středního stupně) srovnatelný efekt na kardiovaskulární prognózu (Tonelli et al., 2004) jako léčba pravastatinem (Tonelli et al., 2003), simvastatinem či atorvastatinem, komentovaná studie ukazuje, že fibráty (gemfibrozil) pravděpodobně nemají na rozdíl od statinů příznivý vliv na progresi chronické renální insuficience.

Je třeba zdůraznit, že pacienti s chronickou renální insuficiencí jsou výrazně více ohroženi kardiovasku-

lárními komplikacemi než progresí do terminálního selhání ledvin (Wheeler, 2004).

Definitivní odpověď na otázku, zda statiny ovlivňují progresi chronické renální insuficience a zda snižují u pacientů s chronickou renální insuficiencí riziko kardiovaskulárních komplikací by měla dát probíhající rozsáhlá studie SHARP (Baigent et al., 2003).

Literatura

Baigent C, Landray MJ. Study of Heart and Renal Protection (SHARP). *Kidney Int* 2003;84(Suppl):S207–S210.

Bianchi S, Bigazzi R, Caiazza A, et al. A controlled, prospective study of the effects of atorvastatin on proteinuria and progression of kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;41:565–570.

Hunsicker LG, Adler S, Caggiula A, et al. Predictors of the progression of renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Kidney Int* 1997;51:1908–1919.

Rubins HB, Robins SJ, Iwano MK, et al. Rationale and design of the Department of Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial (HIT) for secondary prevention of coronary artery disease in men with low high-density lipoprotein cholesterol and desirable low-density lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol* 1993;71:45–52.

Samuelsson O, Attman PO, Knight GC, et al. Complex apolipoprotein B-containing lipoprotein particles are associated with a higher rate of progression of human chronic renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:1482–1488.

Tonelli M, Moye L, Sacks FM, et al. Effect of pravastatin on loss of renal function in people with moderate chronic renal insufficiency and cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1605–1613.

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, Collins D, Robins S, et al. Gemfibrozil for secondary prevention of cardiovascular events in mild to moderate chronic renal insufficiency. *Kidney Int* 2004;66:1123–1130.

Wheeler DC. Does lipid-lowering therapy slow progression of chronic kidney disease? *Am J Kidney Dis* 2004;44:917–920.

Akutní selhání ledvin po transplantacích jater, srdce a plic

Wyatt CM, Arons RR. The burden of acute renal failure in nonrenal solid organ transplantation. *Transplantation* 2004;78:1351–1355.

A akutní renální selhání představuje prognosticky závažný rizikový faktor morbidit a mortality nemocných hospitalizovaných na interních a chirurgických odděleních. Riziko akutního selhání ledvin je výrazně zvýšeno u nemocných po transplantaci jater, srdce i plic. Vysvětlení tohoto jevu spočívá v oběhové nestabilitě při náročných chirurgických výkonech, přítomném hepatorenálním selhání, nízkém srdečním výdeji a akutní i chronické nefrotoxicitě kalcineurinových inhibitorů – cyklosporinu a tacrolimu. Výskyt akutního selhání ledvin se podle dosavadních literárních údajů značně liší. Cílem této komentované studie bylo zjistit, jaká je incidence akutního selhání ledvin u nemocných po nonrenálních transplantacích a jaký je jeho vztah k morbiditě a mortalitě u nemocných, kteří recentně podstoupili transplantaci. Autoři analyzovali databázi propouštěných nemocných podle dia-

gnóz; nebyli do ní zahrnuti nemocní mladší než 18 let a dále ti, kteří podstoupili současně transplantaci ledviny.

V roce 2002 podstoupilo transplantaci jater, srdce i plic ve státě New York 571 nemocných (358 transplantací jater, 141 srdcí a 20 plic). Průměrný věk nemocných byl 52 let, 10 % nemocných bylo starších než 65 let a 22 % bylo diabetiků.

Akutní renální selhání se vyskytlo u 22 % nemocných po transplantacích jater, u 35 % po transplantacích srdce a u 15 % nemocných po transplantaci plic. Renální selhání vyžadující léčbu dialýzou nebo hemofiltrací bylo přítomno u 7,5 % jaterních transplantací a 10,6 % srdečních transplantací. Celková mortalita za hospitalizace byla 7,3 % u příjemců jater a 9,2 % u příjemců srdečního transplantátu. Nemocní po transplantaci plic nevyvinuli renální selhání vyžadující eliminační metodu a rovněž nikdo z příjemců plic nezemřel při hospitalizaci. Průměrná doba hospitalizace byla 19 dní po transplantaci plic, 31 dní po transplantaci jater a 53 dní po transplantaci plic. Náklady na léčbu činily 188 000 USD po transplantaci jater a 459 000 USD po transplantaci srdce.

Mortalita nemocných s mírným renálním selháním (tedy nevyžadující eliminační léčbu) byla 18,2 % a 26,2 % u nemocných léčených eliminačními metodami. Mnohorozměrová analýza odhalila, že po transplantaci jater bylo riziko úmrtí 8,69krát vyšší, bylo-li přítomno renální selhání nevyžadující eliminační léčbu, a 12,07krát vyšší u nemocných léčených eliminační metodou v porovnání s nemocnými bez renálního selhání. Podobně po transplantaci srdce bylo riziko úmrtí v obou skupinách renálního selhání 3,97krát a 8,96krát vyšší. Renální selhání bylo spojeno s výrazným prodloužením doby hospitalizace o tři týdny a cena této léčby stoupla o více než 115 000 USD, jestliže došlo k selhání ledvin vyžadujícímu léčbu dialýzou nebo hemofiltrací.

Výsledky této práce prokázaly, že akutní selhání ledvin je častou komplikací po transplantaci jater, srdce a plic a nutnost léčby eliminačními metodami představuje nepříznivý prognostický faktor a v neposlední řadě zvyšuje významně cenu těchto transplantací. Tato práce se tak stává východiskem pro další analýzy a terapeutické postupy s cílem omezit výskyt akutního renálního selhání po orgánových transplantacích.

KOMENTÁŘ

MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Akutní selhání ledvin po transplantaci parenchymatózních orgánů představuje významnou komplikaci zvyšující riziko úmrtí těchto nemocných a je spojeno s enormními ekonomickými náklady (Reddy, 2002). Protože po transplantaci ledviny nebo transplantaci ledviny a pankreatu je renální selhání časté a bývá spojeno s akutní tubulární nekrózou či akutní rejeckí, rozhodli se autoři komentované studie popsat výskyt akutního selhání ledvin u nemocných po „nerenál-