

tované studii bylo inhibitory ACE nebo antagonisty angiotenzinu II léčeno na začátku přibližně 80 % a v průběhu studie více než 90 % nemocných. Lze předpokládat, že u pacientů neléčených inhibitory ACE by bylo riziko zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu pimagedinem sníženo výrazněji, na druhé straně studie naznačuje, že z léčby pimagedinem mohou profitovat i pacienti léčení inhibitory ACE, a že tedy účinek pimagedinu a inhibitorů ACE je aditivní. Renoprotektivnímu účinku pimagedinu nasvědčuje i významně nižší pokles kalkulované glomerulární filtrace u pacientů léčených pimagedinem ve srovnání s placebem a také prokázaný antiproteinurický účinek pimagedinu, který by mohl souviset s omezením akumulace AGE v glomerulární kapilární stěně.

S progresí chronické renální insuficience dochází k progredujícímu zhoršování renálního vylučování nízkomolekulárních AGE. Je tedy možné (a pravděpodobně), že účinek pimagedinu může být u nemocných s pokročilejší chronickou renální insuficiencí nedostatečný. Tomu by nasvědčoval i výraznější vliv pimagedinu na zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu u pacientů s kreatininem nižším než 132 $\mu\text{mol/l}$ (na hranici statistické významnosti). Tvorbu AGE také zvyšuje kouření. V komentované studii bylo zhruba 50 % kuřáků a vliv pimagedinu na progresi renální insuficience byl u nich statisticky významně nižší (Ceramí et al., 1997). Pimagedin byl významně účinnější u pacientů s proteinurií vyšší než 2 g/24 hodin. To je pravděpodobně způsobeno vyšším rizikem progresu u pacientů s vyšší proteinurií (a tedy snazším průkazem renoprotektivního účinku pimagedinu). Pacienti měli poměrně vysoký glykovaný HbA_{1c} (téměř 10 %), a zřejmě tedy trvale vysokou produkci AGE, která také mohla limitovat příznivý účinek pimagedinu. Není jasné, do jaké míry k antiproteinurickému a renoprotektivnímu účinku pimagedinu přispěl jeho efekt na krevní tlak a sérové koncentrace lipidů, ale např. vliv na kalkulovanou glomerulární filtraci přetrvával i po korekci na tyto parametry.

Popsané nežádoucí účinky (zejména tvorba autoprotilátů) mohou významným způsobem limitovat klinické uplatnění pozitivních účinků pimagedinu. Tvorba autoprotilátů je zřejmě závislá na podávané dávce pimagedinu, podávání nižších dávek a monitorace autoprotilátů zřejmě riziko vývoje srpkovité nefritidy výrazně snižuje. Výrazným přínosem by bylo nalezení inhibitorů tvorby AGE, které nevyvolávají tvorbu autoprotilátů.

Inhibitory tvorby AGE by tedy mohly dále snížit riziko progresu mikrovaskulárních diabetických komplikací (diabetické nefropatie a diabetické retinopatie), a to nezávisle na účinku inhibitorů ACE a antagonistů angiotenzinu II. Účinek obou skupin léků by mohl být aditivní. Důležité bude také prokázat efekt těchto léků u pacientů s diabetickou nefropatií na podkladě diabetu 2. typu. Při koncipování dalších studií by měli být přednostně zařazeni pacienti s výraznou protei-

nurií a nepřiliš sníženou renální funkcí (proteinurie nad 2 g/24 hodin, koncentrace kreatininu nižší než 132 $\mu\text{mol/l}$). Pro širší použití inhibitorů tvorby AGE bude také zřejmě třeba najít molekuly s nižším rizikem tvorby autoprotilátů.

Literatura

American Diabetes Association: Clinical Practice Recommendations. Diabetes Care 1999;22(Suppl): S1–S114.

Ceramí C, Founds H, Nicholl I, et al. Tobacco smoke is a source of toxic reactive glycation products. Proc Natl Acad Sci USA 1997;94:13915–13920.

Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, et al. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. N Engl J Med 1993;329:1456–1462.

Liší se různé typy antagonistů kalcia svým vlivem na progresi chronických nefropatií?

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.

Rychlost progresu chronické renální insuficience souvisí s vyšší krevní tlak a proteinurií. Zpomaluje ji antihypertenzní léčba, přičemž inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) a blokátory receptorů AT₁ pro angiotenzin II jsou více renoprotektivní než jiná antihypertenziva, protože mají při srovnatelném antihypertenzním účinku výraznější účinek antiproteinurický. Bylo prokázáno, že antiproteinurický účinek inhibitorů ACE (dokumentovatelný již v prvních měsících jejich užívání) koreluje s jejich dlouhodobým účinkem renoprotektivním. Antiproteinurický účinek lze tak pokládat za užitečný střednědobý parametr korelující s dlouhodobým účinkem renoprotektivním (Jafar et al., 2001).

Zatímco renoprotektivní účinek inhibitorů ACE a blokátory receptorů AT₁ pro angiotenzin II lze pokládat za prokázaný, důkazy pro renoprotektivní účinek antagonistů kalcia jsou zatím nedostatečné. Ve velkých prospektivních studiích IDNT (Lewis et al., 2001) a AASK (Agodoa et al., 2001) byly u pacientů léčených amlodipinem ve srovnání s antagonistou angiotenzinu irbesartem či inhibitorem ACE ramipilem přes srovnatelnou kontrolu krevního tlaku proteinurie i rychlost progresu nefropatie vyšší.

Blokátory kalciových kanálů se ale zřejmě ve vztahu k proteinurii a progresi chronické renální insuficience nechovají homogenně. Některé menší studie (Bakris et al., 1996) naznačují, že non-dihydropyridinové blokátory kalciových kanálů (verapamil, diltiazem) mohou mít na rozdíl od dihydropyridinů (nifedipin a jeho deriváty) účinek antiproteinurický i renoprotektivní.

V této práci autoři využili systematický přehled 28 randomizovaných klinických studií, které sledovaly

hypertenzní pacienty s proteinurií (diabetiky i nediabetiky) po dobu alespoň šesti měsíců a měly větev, ve které byli pacienti léčeni dihydropyridinovými (DCA) nebo non-dihydropyridinovými antagonisty kalcia (NDCA) s cílem zjistit, zda je vliv obou skupin léků na krevní tlak a proteinurii odlišný.

Po korekci na velikost studovaného souboru, délku sledování a vstupní parametry nebyly mezi oběma skupinami antagonistů kalcia rozdíly v kontrole krevního tlaku (hodnoceno 1338 pacientů). Blokátory kalciových kanálů dihydropyridinového typu snížily systolický i diastolický tlak o 13 % (ze 160/95 mm Hg na 139/82 mm Hg), non-dihydropyridinové blokátory kalciových kanálů snížily systolický tlak o 18,5 % a diastolický tlak o 17 % (ze 164/99 mm Hg na 133/81 mm Hg).

Průměrná změna proteinurie byla + 2 % (ze 2,79 na 2,93 g/24 hodin) u pacientů léčených dihydropyridinovými antagonisty kalcia a – 30 % (ze 3,58 na 1,96 g/24 hodin) u pacientů léčených non-dihydropyridinovými antagonisty kalcia ($p = 0,01$, hodnoceno 338 pacientů), a to nezávisle na přítomnosti či nepřítomnosti diabetu a přes absenci rozdílů v krevním tlaku mezi oběma skupinami.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Blokátory kalciového kanálu jsou u hypertenzních pacientů s chronickou renální insuficiencí důležitou a často nezbytnou součástí antihypertenzní léčby. K dosažení doporučených cílových hodnot (nižších než 130/85 mm Hg u pacientů s proteinurií do 1 g/24 hodin a nižších než 125/75 mm Hg u pacientů s proteinurií vyšší než 1g/24 hodin) je zpravidla nutné podávat několik (nejčastěji 3 až 4 antihypertenziva). Vzhledem k tomu, že renoprotektivní účinek inhibitorů ACE a blokátorů AT_1 receptorů pro angiotenzin II lze pokládat za prokázaný, je důležitá otázka, které další antihypertenzivum má být k těmto lékům přidáno, jestliže je jejich antihypertenzní účinek (i v maximální dávce, event. kombinaci) nedostatečný.

Blokátory kalciového kanálu představují velkou skupinu účinných antihypertenziv, které lze dle struktury dělit na tři skupiny: dihydropyridiny – nifedipin a jeho deriváty, fenylalkylaminy – verapamil a benzothiazepiny – diltiazem. Poslední dvě skupiny s velmi podobnými účinky bývají někdy dohromady označovány jako non-dihydropyridiny.

Renální účinky blokátorů kalciového kanálu dihydropyridinového (DCA) a non-dihydropyridinového (NDCA) typu jsou zřejmě rozdílné. DCA dilatují aferentní arterioli a snižují autoregulační schopnost ledvin. Pokles krevního tlaku navozený DCA tak obvykle bývá provázen zvýšením intraglomerulárního tlaku (Griffin et al., 1999), DCA tedy pravděpodobně nejsou renoprotektivní. Nepříznivý efekt DCA na glomerulární hemodynamiku se nemusí uplatnit při dosa-

žení velmi nízkých hodnot krevního tlaku nebo při kombinaci DCA s inhibitory ACE či antagonisty angiotenzinu. Např. ve studii NEPHROS byla kombinace ramiprilu a felodipinu více renoprotektivní než ramipril samotný (Herlitz et al., 2001).

Blokátory kalciového kanálu non-dihydropyridinového typu (NDCA) naproti tomu ovlivňují renální autoregulaci méně než DCA, mohou působit vazodilatačně i na eferentní arterioli a snižují glomerulární permeabilitu (Hayashi et al., 2003). Pokles krevního tlaku navozený NDCA tak může být provázen i poklesem proteinurie a teoreticky i poklesem progresu chronické renální insuficience.

Rozdíly v antiproteinurickém účinku obou skupin léků potvrzuje i tento systematický přehled dostupných malých kontrolovaných studií. Je třeba ale zdůraznit, že zatímco antiproteinurický účinek NDCA lze pokládat za prokázaný (PROCOPA Study Group, 2002), doklady pro renoprotektivní účinek NDCA jsou zatím nedostatečné. S napětím proto očekáváme výsledky velké randomizované italské studie BENEDICT, která srovnává renoprotektivní účinek trandolaprilu, verapamilu a kombinace trandolapril/verapamil u pacientů v prevenci a léčbě diabetické nefropatie (Rugenenti et al. 1998).

V současné době lze na základě dostupných dat konstatovat, že DCA nejsou u pacientů s chronickými nefropatiemi vhodně jako léky první volby, mohou však být u těchto pacientů užitečné v kombinované léčbě hypertenze spolu s inhibitory ACE či blokátory receptorů AT_1 pro angiotenzin II. Non-dihydropyridinové blokátory kalciového kanálu mohou být na rozdíl od DCA renoprotektivní. Teprve výsledky velkých randomizovaných kontrolovaných studií s progresí chronické renální insuficience (zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu, pokles glomerulární filtrace) jako primárním sledovaným parametrem ale mohou přesně určit místo těchto léků v renoprotektivním režimu pacientů s chronickou renální insuficiencí.

Literatura

- Agodoa LY, Appel L, Bakris GL, et al. Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:2719–2728.
- 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.
- Griffin KA, Picken MM, Bakris GL, et al. Class differences in the effects of calcium channel blockers in the rat remnant kidney model. *Kidney Int* 1999;55:1849–1860.
- Hayashi K, Ozawa Y, Fujiwara K, et al. Role of actions of calcium antagonists on efferent arterioles- with special references to glomerular hypertension. *Am J Nephrol* 2003;23:229–244.
- Herlitz H, Harris K, Risler T, et al. The effects of an ACE inhibitor and a calcium antagonist on the progression of renal disease: The Nephros Study. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:2158–2165.
- Jafar TH, Stark PC, Schmid CH. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level metaanalysis. *Ann Intern Med* 2003;139:244–252.

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.

PROCOPIA Study Group. Dissociation between blood pressure reduction and fall in proteinuria in primary renal disease: A randomized double-blind trial. *J Hypertens* 2002;20:729–737.

Ruggenti P, Remuzzi G. Primary prevention of renal failure in diabetic patients: the Bergamo Nephrologic Diabetes Complication Trial. *J Hypertens* 1998;16(Suppl 1):S95–S97.

Výskyt žilních stenóz vzniklých při dlouhodobém zavedení femorálního katétru

Weyde W, Badowski R, Krajevska M, Penar J, Moron K, Klinger M. Femoral and iliac vein stenoses after prolonged femoral vein catheter insertion. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1618–1621.

Článek polských autorů se zabývá problematikou dlouhodobého cévního přístupu vytvořeného kanylací v. femoralis, zvláště s ohledem na stenózy ve v. iliaca a v. femoralis. V úvodu krátkého sdělení autoři připomínají, že katetrizace v. femoralis je nejjednodušší a nejbezpečnější metodou vytvoření dočasného cévního přístupu pro hemodialýzu. Moderní femorální katétry jsou vyrobeny z relativně ohebného materiálu, a mohou proto být ponechány in situ po dobu delší než 72 hodin, což je zhruba perioda navrhovaná většinou doporučených postupů (guidelines). Navíc se ukazuje, že pacienti s těmito katétry mohou zůstat mobilní a hemodialyzační procedura se může provádět v ambulantním režimu. Tyto úvahy jsou potvrzeny jak zkušenostmi autorů, tak i dalších pracovníků (Weyde, 1998; Kirkpatrick, 1996). U zvyšujícího se počtu nemocných se nedaří vytvořit trvalý cévní přístup na paži, ani přechodný cévní přístup kanylací v. jugularis; u těchto nemocných může být východiskem zavedení katétru do v. femoralis a ponechání po delší časové období. Údaje o pozdních komplikacích femorálních katétrů jsou omezené (Hegarty, 2001). Naopak údaje o pozdních komplikacích u kanyl zavedených do žil v horní části trupu jsou dobře známy: stenózy po zavedení subklaviálního katétru se vyskytují ve 20–50 % a stenózy po zavedení jugulárního katétru lze prokázat přibližně u 10 % případů.

Cílem studie bylo zhodnotit výskyt žilních stenóz vzniklých po zavedení femorálního katétru ponechaného in situ po dobu delší než dva týdny. Studie byla provedena v jednom centru – spádovém pro oblast s 2,9 miliony osob. Soubor se skládal z 24 osob s chronickým selháním ledvin, u nichž byla buď zahájována hemodialyzační léčba, nebo u nichž probíhala chronická hemodialyzační léčba a přitom se vyvinuly přechodné komplikace s trvalým cévním přístupem. U 10 osob (podskupina 1) byl femorální katétr ponechán po dobu kratší než dva týdny (věk 32–75 let,

průměrná doba ponechání katétru in situ $9,3 \pm 3,6$ dnů, rozmezí 5–14 dnů), u 14 osob (podskupina 2) byl femorální katétr ponechán po dobu delší než dva týdny (věk 23–65 let, průměr $6,4 \pm 4,2$ dnů, rozmezí 2–16 dnů). U šesti ze 14 pacientů ze skupiny dvě byly femorální katétry zavedeny na obou stranách. Ve skupině 2 byla důvodem zavedení femorálního katétru nemožnost použití jiného cévního přístupu (stenózy v jugulární žíle, neúspěšnost zavedení katétru do jugulární žíly, nesouhlas pacienta s kanylací jugulární žíly). Katétr byl ponechán dlouhodobě ve femorální žíle z důvodu „vyzrávání“ trvalého cévního zkratu (při nemožnosti současného použití jiného dočasného cévního přístupu) u sedmi pacientů, dále pro infekční a trombotické komplikace PTFE graftů u dvou pacientů, pro neúspěšnost při pokusu o založení arteriovenózní fistule u čtyř pacientů a nemožnost použít atypický cévní zkrat postižený zánětem u jednoho pacienta. Katétry byly odstraněny z femorální žíly poté, co již nebylo jejich přítomnosti zapotřebí; výjimka se týkala skupiny 2, v jejímž rámci bylo nutno u šesti pacientů katétry odstranit z jiných příčin – u dvou z důvodu trombózy, u tří z důvodu otoku dolní končetiny a u jednoho z důvodu infekce. Bakteriémie u jednoho pacienta a lokální infekce u výstupu katétru byly úspěšně zvládnuty bez nutnosti odstranění katétru. Použité katétry byly polyuretanové (PU) katétry s dvojítm průsvitem (Gambro) o délce 20–24 cm, zavedené standardní Seldingerovou technikou. Průchodnost katétru byla zajištěna podáním infuze 1 ml heparinovaného roztoku do každého vstupu bezprostředně po zavedení katétru (a po každé hemodialýze) a standardní heparinizací v průběhu hemodialyzační léčby. Cévní struktura ilických a femorálních žil byla hodnocena magnetickou rezonancí (MRI) v odstupu nejméně tří měsíců po odstranění katétru.

Výsledky. Ve skupině 1 nebyly prokázány žádné stenózy femorálních tepen. Ve skupině 2 byly pozorovány změny na hodnocených žilách u čtyř pacientů (tj. u 29 % podsouboru). Ve všech případech vznikly změny u nemocných po době umístění katétru delší než čtyři týdny, a vždy se jednalo o cévy, v nichž byly katétry umístěny. U dvou ze čtyř pacientů byly kromě MRI nálezů svědčících pro stenózu femorálních či zevních ilických žil přítomny také klinické projevy žilní obstrukce (otoky končetiny). U všech čtyř pacientů byl v dalších obdobích vytvořen trvalý cévní přístup k hemodialýze, resp. byla provedena úspěšná transplantace ledviny.

Diskuse. Studie prokázala, že u pacientů s katétrem ponechaným ve femorální žíle po dobu delší než čtyři týdny lze pozorovat zřetelně zvýšené riziko vzniku stenózy femorální nebo zevní ilické žíly. Toto riziko se zdá být obdobně vysoké jako u subklaviální žíly a poněkud vyšší než u vnitřní jugulární žíly. V rámci studie byly použity pouze polyuretanové katétry; zdá se však, že ani silikonové katétry nevykazují proti