

mocných s některým typem glomerulonefritidy, kteří dospějí do stadia selhání ledvin, se v posledních letech nemění nebo dokonce klesá, mezi příčinami terminálního selhání ledvin dramaticky roste zastoupení diabetické nefropatie na podkladě diabetu 2. typu a hypertenze a vaskulárního onemocnění ledvin. Tato druhá skupina je nepřesně definována, většinu však pravděpodobně tvoří ischemická nefropatie aterosklerotické etiologie a vaskulární nefroskleróza. Důvodem rostoucího zastoupení diabetické nefropatie a vaskulárních nefropatií je vedle stárnutí populace pravděpodobně také lepší prognóza pacientů s diabetem a aterosklerózou, kteří dnes méně časně umírají na akutní kardiovaskulární příhody, a mohou se tak dožít dalších – i renálních – komplikací.

Jako rizikové faktory progresu chronické renální insuficience do terminálního selhání ledvin jsou nejlépe doloženy hypertenze a proteinurie, méně dokladů existuje např. pro význam hyperlipidémie či pro genetické faktory (např. ACE polymorfismus). Vzhledem k tomu, že některé rizikové faktory (zejména hypertenzi a proteinurii) lze terapeuticky ovlivnit s příznivým vlivem na rychlost progresu chronické renální insuficience, je jistě velmi důležitá časná identifikace osob s rizikem progresivní ztráty renální funkce. U těchto osob by měla být zahájena antihypertenzní (a event. i hypolipidemická) léčba s nižšími cílovými hodnotami krevního tlaku a sérových lipidů než u obecné populace vzhledem k jejich vyššímu renálnímu i kardiovaskulárnímu riziku.

Identifikace mikroalbuminurie jako rizikového faktoru vývoje diabetické nefropatie měla pro terapeutické ovlivnění vývoje tohoto onemocnění zásadní význam. Podobný význam může mít průkaz mikroalbuminurie jako renálního i kardiovaskulárního rizikového faktoru i v obecné (nediabetické a normotenzní) populaci. Dosud publikovaná data ze studie PREVEND procházejí převážně z průřezové části a neumožňují posoudit vztah mezi mikroalbuminurií a rizikem vývoje chronické renální insuficience. Teprve dlouhodobé sledování kohort normotenzních nediabetických pacientů s normoalbuminurií a vysokou normální albuminurií a mikroalbuminurií umožní určit renální a kardiovaskulární riziko zvýšené albuminurie v této populaci.

Analýza dat ze studie PREVEND dále pokračuje. Nedávno byla publikována analýza sledující vliv pohlaví na mikroalbuminurii u nemocných s různými kardiovaskulárními rizikovými faktory (Verhove et al, 2003). Ukázalo se, že muži srovnatelného věku, tělesné hmotnosti (BMI) a glykémie mají vyšší hodnoty albuminurie než ženy, pravděpodobně v důsledku zvýšené citlivosti cév k rizikovým faktorům. Jednoznačné vysvětlení pro tyto rozdíly mezi oběma pohlavími zatím neexistuje. Např. užívání estrogenů (hormonální antikoncepce) riziko mikroalbuminurie zvyšuje (Ribstein et al, 1999). Nejvíce důkazů existuje pro ochranný vliv oxidu dusnatého, jebož je z endotelu uvolňováno větší množství u žen než u mužů. Ale i v této velmi důležité oblasti je zatím více otázek než odpovědí.

Studie PREVEND je první velkou studií, která ukazuje na relativně častý výskyt a potenciální renální a kardiovaskulární rizika mikroalbuminurie v běžné populaci. Další průřezové studie v jiných populacích a zejména dlouhodobé sledování kohort nemocných s definovanými rizikovými faktory mohou omezené dostupné informace výrazně zpřesnit.

Literatura

- Bigazzi R, Bianchi S, Baldari D, et al. Microalbuminuria predicts cardiovascular events and renal insufficiency in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1998;16:1325–1333.
- Cerasola G, Cottone S, Mulé G, et al. Microalbuminuria, renal dysfunction and cardiovascular complication in essential hypertension. *J Hypertens* 1996;14:915–920.
- Hillege HL, Janssen WMT, Bak AA, et al. Microalbuminuria is common, also in a nondiabetic, nonhypertensive population, and an independent indicator of cardiovascular risk factors and cardiovascular morbidity. *J Int Med* 2001;249:519–526.
- Pinto-Sietsma SJ, Janssen WMT, Hillege HL, et al. Urinary albumin excretion is associated with renal functional abnormalities in a nondiabetic population. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1882–1888.
- Pinto-Sietsma SJ, Mulder J, Janssen WMT, et al. Smoking is related to albuminuria and abnormal renal function in a non-diabetic population. *Ann Intern Med* 2000;133:585–591.
- Pinto-Sietsma SJ, Navis GJ, Janssen WMT, et al. Not overall obesity, but a central body fat distribution is related to renal abnormalities. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:237A.
- Ribstein J, Halimi JM, Du CG, et al. Renal characteristics and effect of angiotensin suppression in oral contraceptive users. *Hypertension* 1999;33:90–95.
- Verhove JC, Hillege HL, Burgerhof JGM, et al. Cardiovascular risk factors are differently associated with urinary albumin excretion in men and women. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1330–1335.

Léčba kombinací inhibitoru angiotenzin konvertujícího enzymu a antagonisty angiotenzinu u pacientů s nediabetickými nefropatiemi

Nakao N, Yoshimura A, Morit 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.

Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) zpomalují rychlost progresu chronické renální insuficience i u pacientů s nediabetickými onemocněními ledvin (The GISEN Group, 1997), odpověď na léčbu inhibitory ACE má ale výraznou interindividuální variabilitu a značná část pacientů (alespoň v prvních letech léčby) progreduje do terminálního selhání ledvin i navzdory léčbě inhibitory ACE. Blokáda vzniku angiotenzinu II je při léčbě inhibitory ACE nekompletní, angiotenzin II vzniká i alternativními cestami (chymáza, tonin); je např. známo, že plazmatické koncentrace angiotenzinu II se při léčbě inhibitory ACE po přechodném poklesu vracejí po několika měsících k normě. Léčba kombinací inhibitoru ACE a antagonisty angiotenzinu by tak mohla zajistit kompletnější blokádu systému renin-angiotenzin-aldosteron s výraznějším renoprotektivním účinkem.

Nakao a spol. původně zařadili do studie 336 pacientů s nediabetickým onemocněním ledvin, z nichž bylo po 18týdenní vstupní (run-in) fázi 263 randomizováno k léčbě antagonistou angiotenzinu losartanem v dávce 100 mg denně, inhibitorem angiotenzin konvertujícího enzymu

trandolaprilem v dávce 3 mg denně, nebo kombinací obou těchto léků ve stejných dávkách.

Do studie byli zařazeni pacienti s nediabetickým onemocněním ledvin ve věku 18–70 let (střední věk 44,8 roku) se sérovou koncentrací kreatininu v rozmezí 133 až 398 $\mu\text{mol/l}$ (průměr $267 \pm 10 \mu\text{mol/l}$) nebo clearance kreatininu v rozmezí 20–70 ml/min/1,73 m^2 tělesného povrchu s proteinurií vyšší než 0,3 g/24 hodin. Diagnóza byla založena na klinických a laboratorních nálezech a většinou i na renální biopsii (65 % nemocných mělo chronickou glomerulonefritidu, u 18 % z nich byla za příčinu chronické renální insuficience pokládána hypertenze, u 4 % autosomálně dominantní polycystické ledviny, u 13 % nebyla etiologie renálního onemocnění určena). Průměrná proteinurie před randomizací byla $2,4 \pm 1,1 \text{ g/24 hodin}$, před vstupem do studie bylo dosaženo normalizace krevního tlaku a průměr činil 130/75 mm Hg. Byl sledován rovněž polymorfismus genu pro angiotenzin konvertující enzym (11 % nemocných mělo DD genotyp, 44 % ID a 36 % mělo II genotyp). Kontraindikací k zařazení do studie byly otoky rezistentní na léčbu, léčba kortikosteroidy a jinými imunosupresivy (nebo indikace k ní), léčba nesteroidními antirevmatiky, proteinurie větší než 10 g/24 hodin, albuminémie nižší než 28 g/l, renovaskulární či maligní hypertenze, anamnéza infarktu myokardu či cévní mozkové příhody, ischemická choroba dolních končetin, chronické srdeční selhání (NYHA III-IV), chronické jaterní a plicní onemocnění, systémová onemocnění, abúzus drog či alkoholu a těhotenství a kojení.

Z původně zvažovaných 336 pacientů bylo 35 vyřazeno (10 vyžadovalo bezprostředně dialyzační léčbu, 25 se odmítlo studie zúčastnit). Zbylých 301 pacientů absolvovalo 18týdenní vstupní část, během níž byla testována maximální antiproteinurická dávka trandolaprilu po třítydenním vysazení všech antihypertenziv (dávka trandolaprilu byla postupně po 3 týdnech zvyšována z 0 až na 6 mg denně). Bylo prokázáno, že zvyšování dávky trandolaprilu nad 3 mg denně již jeho antiproteinurický účinek nezvyšuje. Na konci této vstupní části byly inhibitory ACE na tři týdny vysazeny a poté byla zahájen intenzivní antihypertenzní léčba blokátory kalciových kanálů, diuretiky, alfa-blokátory a centrálně působícími antihypertenzivy s cílem dosáhnout krevního tlaku nižšího než 130/80 mm Hg. Cílem bylo odlišit antiproteinurický efekt redukce krevního tlaku od specifického antiproteinurického účinku inhibitorů ACE a antagonistů angiotenzinu II. Před zahájením vlastní studie byli pacienti stratifikováni dle renální funkce, proteinurie ($< 1 \text{ g/24 den}$, $1\text{--}3 \text{ g/24 den}$, $> 3 \text{ g/24 den}$) a odpovědi na trandolapril (redukce proteinurie o méně nebo více než 7 % ve vstupní fázi). Poté byli pacienti randomizováni k léčbě losartanem, trandolaprilem, nebo kombinací obou léčiv. Dávka léčiv byla postupně zvyšována až na dávku maximální (3 mg trandolaprilu, 100 mg losartanu a kombinace obou léků ve stejných dávkách) se současným vysazováním dalších antihypertenziv. Studie byla předčasně ukončena na konci

třetího roku léčby vzhledem k jasně lepší renální prognóze pacientů léčených kombinací obou léčiv.

Monoterapie trandolaprilem a losartanem vedla ke srovnatelnému snížení krevního tlaku (na 128/80 mm Hg) jako kombinace obou léčiv. Ke zdvojnásobení koncentrace kreatininu v séru nebo vývoji terminálního selhání ledvin došlo na konci třetího roku léčby u 11 % pacientů léčených kombinací trandolaprilu a losartanu a u 23 % nemocných léčených pouze losartanem nebo trandolaprilem. Kombinovaná léčba tak ve srovnání s monoterapií snížila riziko progresu chronické renální insuficience o 60 %. Terminální selhání ledvin se vyvinulo jen u jednoho pacienta léčeného kombinací, u tří pacientů léčených losartanem a u sedmi pacientů léčených trandolaprilem. Zatímco losartan snížil proteinurii o 42 % a trandolapril o 44 %, kombinovaná léčba snížila proteinurii o 76 %. Nejvýraznější antiproteinurický účinek byl zaznamenán u pacientů s proteinurií vyšší než 3 g/den. Efekt kombinované léčby byl více vyjádřen u pacientů s glomerulonefritidou než u pacientů s hypertenzní nefrosklerózou. K pozitivním prognostickým faktorům patřily vedle kombinované léčby také pokles proteinurie, antiproteinurická odpověď na trandolapril a léčba diuretiky, negativními prognostickými faktory byly vstupní renální funkce a věk. Překvapivě dobrá byla tolerance léčby. Zhoršení renální funkce na začátku léčby nebylo zaznamenáno ani u jednoho z léčených pacientů, hyperkalémie (kontrolovatelná úpravou diety, event. pryskyřicemi vázajícími kalium) byla pozorována u čtyř pacientů léčených losartanem, u osmi pacientů léčených trandolaprilem a u sedmi pacientů léčených kombinací. Suchý kašel byl zaznamenán jen u jednoho pacienta léčeného losartanem a u pěti pacientů léčených trandolaprilem a kombinací obou léků.

Kombinovaná léčba tedy ve srovnání s monoterapií inhibitorem ACE nebo antagonistou angiotenzinu II výrazně snížila riziko progresu chronické renální insuficience, a to mechanismem nezávislým na redukci krevního tlaku.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Zdravotní a ekonomický význam ovlivnění progresu chronické renální insuficience byl zmíněn v předchozím čísle Postgraduální nefrologie (Trivedi et al, 2002). Dle dostupných metaanalýz (Jafar et al, 2001) snižuje léčba inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu riziko progresu chronického selhání (obvykle definované jako zdvojnásobení koncentrace kreatininu v séru) v průměru o 30 %. I když zejména prodloužení studie REIN naznačilo, že dlouhodobá (více než tři- až čtyřletá) léčba inhibitorem ACE by mohla renální funkce zcela stabilizovat (Ruggenenti et al, 1999), je zřejmé, že značná část nemocných léčených inhibitory ACE přece jen progreduje do stadia terminálního selhání ledvin. Teoretické naděje vkládané do kombinace inhibitorů ACE a antagonistů angiotenzinu II až dosud nebyly potvrzeny studiemi dostatečně velkého rozsahu. Publikované menší studie (Campbell et al, 2003) se navíc zaměřily jen

na antiproteinurický efekt kombinované léčby. I když nepochybně existuje vztah mezi krátkodobým antiproteinurickým a dlouhodobým renoprotektivním účinkem, k zásadní změně terapeutických doporučení jsou nutné studie dokumentující vliv terapie na progresi chronické renální insuficience.

V tomto směru je publikovaná studie COOPERATE Nakaa a spol. nepochybně zcela průlomová. Sledovala velký počet nemocných po dobu tří let a prokázala jasný efekt na riziko zdvojnásobení sérového kreatininu a vývoje terminálního selhání ledvin. Léčba vysokou dávkou losartanu a trandolaprilu byla až překvapivě dobře tolerována. Je třeba zdůraznit, že u pacientů s nediabetickou nefropatií jde vedle studie AIPRI (Maschio et al, 1996) a REIN (The GISEN Group, 1997) teprve o třetí velkou studii sledující vliv léčby interferující se systémem renin-angiotenzin-aldosteron na progresi chronické renální insuficience. I tato studie potvrdila některá pozorování zmíněných předchozích studií: výraznější vliv léčby u pacientů s vyšším rizikem (větší proteinurií, horší renální funkcí), výraznější efekt u pacientů s glomerulonefritidou, a menší efekt u pacientů s hypertenzní nefrosklerózou (dle předchozích studií také s polycystickými ledvinami). Bude-li studie pokračovat otevřenou částí, ukáže se, zda je možno dlouhodobou kombinovanou léčbou dosáhnout úplné stabilizace renální funkce (remise renálního onemocnění). Otevřenou otázkou je optimální poměr dávek inhibitoru ACE a antagonisty angiotenzinu II. Důležitou a zatím nezodpovězenou otázkou také zůstává, zda je kombinovaná léčba více renoprotektivní než monoterapie inhibitorem ACE či antagonistou angiotenzinu II také u pacientů s diabetickou nefropatií.

Na základě studie COOPERATE by měla být změněna terapeutická doporučení pro pacienty s nediabetickými nefropatiemi: všichni pacienti s proteinurií $> 0,3$ g/24 hodin a chronickou renální insuficiencí (clearance kreatininu < 70 ml/min) by měli být dlouhodobě (pravděpodobně doživotně) léčeni kombinací inhibitoru ACE a antagonisty angiotenzinu II v maximální tolerované dávce s cílovým krevním tlakem nižším než 130/85 mm Hg (resp. 125/75 mm Hg u pacientů s proteinurií > 1 g/den). Není-li antihypertenzní účinek maximální kombinované léčby dostatečný, zdá se, že nejbudnější je přidat do kombinace diuretikum.

Literatura

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

Jafar TH, Schmit 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.

Maschio G, Alberti D, Janin G, et al. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency: the Angiotensin-converting-enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency study group. *N Engl J Med* 1996;334:939–945.

Ruggenti P, Perna A, Gherardi G, et al. Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria. *Lancet* 1999;354:359–364.

The GISEN Group: Randomized placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 1997;349:1857–1863.

Trivedi H, Pang MMH, Campbell A, et al. Slowing the progression of chronic renal failure: economic benefits and patient's perspective. *Am J Kidney Dis* 2002;39:721–729.

Vliv pravastatinu na progresi renální insuficience u pacientů s chronickou renální insuficiencí středního stupně a kardiovaskulárním onemocněním

Tonelli M, Moyé 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.

Dle některých malých studií by statiny mohly ovlivňovat rychlost progresu chronické renální insuficience. Autoři retrospektivně analyzovali data ze studie CARE, která randomizovala 4 159 pacientů ve věku 21 až 75 let s anamnézou infarktu myokardu 3–20 měsíců před zařazením do studie a plazmatickou koncentrací cholesterolu $< 6,2$ mmol/l a ejekční frakcí > 25 % k léčbě pravastatinem nebo placebem (Sacks et al., 1996). Pacienti byli prospektivně sledováni po dobu pěti let s cílem posoudit vliv léčby pravastatinem na výskyt nových koronárních a kardiovaskulárních příhod. Pacienti s proteinurií vyšší než ++ při vyšetření diagnostickými proužky a sérovou koncentrací kreatininu > 132 μ mol/l byli ze studie vyřazeni.

Autoři kalkulovali glomerulární filtraci pacientů zařazených do studie CARE dle Leveyho rovnice (Levey et al., 1999). Glomerulární filtrace < 60 ml/min/1,73 m² byla hodnocena jako středně závažná chronická renální insuficience. Primárním sledovaným parametrem byl roční pokles kalkulované glomerulární filtrace během sledování, sekundárním sledovaným parametrem bylo zastoupení pacientů se vzestupem sérové koncentrace kreatininu o 40, resp. 52, resp. 65 μ mol/l. Rychlost progresu chronické renální insuficience s využitím Leveyho vzorce (byly dostupné alespoň 4 odhady renální funkce a doba sledování byla alespoň 3 roky) bylo možno vypočítat celkem u 3 384 pacientů (690, tj. 20,4 % z nich mělo glomerulární filtraci < 60 ml/min/1,73 m²).

Ve skupině se střední renální insuficiencí bylo 345 pacientů léčených pravastatinem a 345 pacientů dostávalo placebo. Obě skupiny se vstupně nelišily věkem ani sledovanými klinickými (hypertenze, kouření, diabetes, srdeční selhání, medikace) či laboratorními (sérové lipidy, renální funkce) parametry. Léčba pravastatinem snížila u těchto nemocných koncentraci cholesterolu i LDL cholesterolu o $1,0 \pm 0,6$ mmol/l, u pacientů na placebo se žádný z parametrů nezměnil.

Průměrná rychlost poklesu glomerulární filtrace byla v celé skupině pacientů se střední chronickou renální insuficiencí $0,6 \pm 1,7$ ml/min/1,73 m²/rok. Rychlost poklesu glomerulární filtrace byla nesignifikantně vyšší u pacientů se vstupní proteinurií ($0,8 \pm 1,9$ vs. $0,6 \pm 1,6$ ml/min/1,73 m²/rok). Rychlost poklesu glomerulární filtrace se v neselektované skupině nemocných s glomerulární filtrací < 60 ml/min/1,73 m² nelišila mezi skupinou nemocných léčených pravastatinem a skupinou nemocných