

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 proteinurii, horší renální funkci), 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, Perticucci E, et al. Effects of combined ACE inhibitor and angiotensin II antagonist treatment in huma 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 μmol/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 m<sup>2</sup> 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 μmol/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 m<sup>2</sup>).

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 ± 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 ± 1,7 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/rok. Rychlost poklesu glomerulární filtrace byla nesignifikantně vyšší u pacientů se vstupní proteinurií (0,8 ± 1,9 vs. 0,6 ± 1,6 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/rok). Rychlost poklesu glomerulární filtrace se v neselektované skupině nemocných s glomerulární filtrací < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nelišila mezi skupinou nemocných léčených pravastatinem a skupinou nemocných

lčených placebem. Naproti tomu bylo ale možno prokázat negativní korelaci mezi vstupní glomerulární filtrací a zpomalením poklesu glomerulární filtrace u nemocných lčených pravastatinem; nemocní s nižší vstupní glomerulární filtrací profitovali z léčby pravastatinem více. Pravastatin zpomalil pokles glomerulární filtrace o 0,6 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/rok u 176 nemocných s glomerulární filtrací < 50 ml/min (p < 0,07) a o 2,5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/rok u 32 nemocných s glomerulární filtrací < 40 ml/min (p < 0,0001). Efekt pravastatinu na zpomalení poklesu glomerulární filtrace byl také výraznější u pacientů s proteinurií než u pacientů bez proteinurie. U pacientů s glomerulární filtrací > 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> byla rychlost poklesu glomerulární filtrace mírně, ale statisticky významně vyšší (o 0,2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/rok) ve skupině lčené pravastatinem než ve skupině placebové (p < 0,01). Podobné rozdíly bylo možno prokázat také pro změnu clearance kreatininu kalkulované dle rovnice Cockcrofta a Gaulta. Mezi pacienty lčenými pravastatinem a placebem nebyl významný rozdíl v mortalitě ani v zastoupení nemocných s výše definovanými vzestupy kreatininu v séru.

Analýza těchto retrospektivních dat tedy ukázala, že pravastatin snižoval rychlost poklesu glomerulární filtrace u pacientů s těžším stupněm chronické renální insuficience (glomerulární filtrace < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Tento efekt byl výraznější u pacientů s proteinurií. Tyto údaje by měly být potvrzeny randomizovanou kontrolovanou prospektivní studií.

## KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Hyperlipidémie může přispívat k progresi chronické renální insuficience např. akcelerací aterosklerózy renálních (a intrarenálních) tepen a toxickým působením na mesangióvní buňky (Keane, 2000). Statiny, inhibitory HMG-CoA reduktázy, nejen snižují koncentraci cholesterolu v séru, ale mají také protizánětlivé účinky. Dosavadní doklady pro vliv léčby statiny na progresi chronické renální insuficience jsou založeny na metaanalýze malých studií a jsou nedostatečné (Fried et al., 2001).

Je dobře dokumentováno, že rychlost progresu chronické renální insuficience lze u proteinurických pacientů podstatně zpomalit optimální kontrolou krevního tlaku (o 3,5 ml/min/rok dle studie MDRD – Klahr et al., 1994) a podáváním inhibitorů ACE (o 4,2 ml/min/rok – The GISEN Group, 1997).

Prezentovaná retrospektivní data ze skupiny CARE potvrzují závěry metaanalýzy 13 malých klinických studií zabývajících se možným vlivem léčby statiny na progresi chronické renální insuficience (Fried et al., 2001). Dle této metaanalýzy redukuje léčba statiny rychlost poklesu glomerulární filtrace o 1,9 ml/min/rok. Většina pacientů hodnocených v této metaanalýze byli diabetici, v analyzované studii CARE bylo diabetiků jen cca 15 %. Pacienti zahrnutí do metaanalýzy měli také vyšší proteinurii a vyšší koncentraci cholesterolu než pacienti ve studii CARE, ale stupeň chronické renální insuficience byl v metaanalýze a ve studii CARE podobný.

Prezentovaná retrospektivní analýza studie CARE má pochopitelně některá závažná omezení. Jde o sekundární analýzu a hodnocení glomerulární filtrace pomocí Leveyho rovnice je méně přesné než např. měření glomerulární filtrace izotopovými metodami. Zastoupení pacientů se středně těžkou chronickou renální insuficiencí bylo ve studii CARE vzhledem k vylučovacím kritériím nízké, pacienti s těžkou chronickou renální insuficiencí byli ze studie vzhledem k vylučovacím kritériím vyloučeni úplně. Eventuální randomizovaná prospektivní studie zabývající se vlivem léčby statiny na progresi chronické renální insuficience by měla rekrutovat více pacientů se středně těžkou a těžkou renální insuficiencí s malou, střední i velkou proteinurií; vstupním kritériem jistě nemusí být předchozí manifestní kardiovaskulární onemocnění, jak tomu bylo v sekundárně preventivní studii CARE. Právě se rozbíhající studie SHARP (Study of Heart and Renal Protection), která sleduje vliv léčby kombinací simvastatinu s inhibitorem střevní absorpce cholesterolu ezetimibem primárně na výskyt kardiovaskulárních příhod a sekundárně také na progresi chronické renální insuficience u 6 000 pacientů s chronickou renální insuficiencí (Baigent et al., 2003), by mohla v tomto směru poskytnout velmi užitečné informace. Etiologie chronické renální insuficience u pacientů ve studii CARE není známa (nebyla studována), souvislost se srdečním, resp. kardiovaskulárním onemocněním (hypoperfuze ledvin při chronickém srdečním selhání, vaskulární nefroskleróza, aterosklerotické postižení renálních tepen) je u většiny nemocných pravděpodobná. Nedávné analýzy řady kardiologických studií (např. studie HOPE) ukázaly, že právě takovýchto pacientů s koexistujícím kardiovaskulárním a renálním onemocněním přibývá (Mann et al., 2001).

Snaha ovlivnit progresi chronické renální insuficience by měla být komplexní. Hypolipidemická léčba se jeví vedle optimální kontroly krevního tlaku a léčby inhibitory ACE (event. antagonisty angiotenzinu) jako nejperspektivnější a vzhledem k vysokým nákladům na léčbu terminálního selhání ledvin také jako efektivní z hlediska vynaložených nákladů.

Jen asi 17 % nemocných ve studii CARE s chronickou renální insuficiencí středního stupně užívalo inhibitory ACE. Nebylo tedy možno posoudit samostatně vliv léčby pravastatinem u pacientů lčených, resp. nelčených inhibitory ACE a zhodnotit event. aditivní efekt statinové léčby, event. srovnat podíl inhibitorů ACE a statinů na redukcii rychlosti ztráty renální funkce. Také tuto důležitou otázku komplexní léčby chronické renální insuficience by měly zodpovědět budoucí prospektivní randomizované studie.

## Literatura

- Baigent C, Landry M. Study of Heart and Renal Protection (SHARP). *Kidney Int* 2003;63 (Suppl 84):S207–S210.
- Fried LF, Orchard TJ, Kasiske BL. Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: a meta-analysis. *Kidney Int* 2001;59:260–269.
- Keane WF. The role of lipids in renal disease: future challenges. *Kidney Int* 2000;57 (Suppl 75):S27–S31.
- Klahr S, Levey AS, Beck GJ, et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. *N Engl J Med* 1994;330:877–884.
- Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999;130:461–470.

Mann JFE, Gerstein HC, Pogue J, et al. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med* 2001;134:629–636.

Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996;335:1001–1009.

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.

## Chráme reziduální diurézu dialyzovaných pacientů!

Konings CJAM, Kooman JP, Schonck M, Struijk DG, Gladziva U, Hoortnje SJ, van der Wall Bake AW, van der Sande FM, Leunissen KM. Fluid status in CAPD patients is related to peritoneal transport and residual renal function: evidence from a longitudinal study. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:797–803.

**P**racovní skupina Leunissen sledovala vztah mezi hydratací a peritoneálním transportem, reziduální funkcí ledvin a zánětem. Do multicentrické studie bylo zařazeno 37 pacientů. Nikdo z nich neměl klinické známky převodnění, inzulin-dependentní diabetes, srdeční selhání stadia NYHA III-IV, malignitu ani akutní interkurentní infekci; u 25 z nich byla vyšetření opakována po čtyřech měsících. Sledované parametry zahrnovaly ambulantní 24hodinové měření TK a vyšetření CRP, peritoneální transportní charakteristiky (standardní čtyřhodinový PET), index Kt/V (z celodenního sběru dialyzátu), peritoneální ultrafiltrační objem (z celodenního sběru vypouštěného dialyzačního roztoku) a objem extracelulární (ECT, diluce bromidu sodného) a celkové tělesné vody (CTV; diluce oxidu deuteria). Objem vody (ECT i CTV) byl standardizován k tělesnému povrchu a též k tělesné výšce. Dále byl vypočítán poměr ECT/CTV. Při analýze dat byli pacienti arbitrárně rozděleni do dvou skupin: reziduální glomerulární filtrace vyšší či nižší než 2 ml/min (0,03 ml/s). Reziduální diuréza byla v průměru 270 ml (SD = 566 ml) oproti 1 438 (SD = 1213) ml. Výsledky ukázaly následující vztahy:

- Čím vyšší byla propustnost peritonea, tím nižší byla dosažená ultrafiltrace (negativní korelace mezi D/P a ultrafiltračním objemem,  $r = -0,37$ ).
- Přírůstek celkové tělesné vody po čtyřech měsících souvisel s výchozí propustností peritonea ( $r = 0,39$ ,  $p = 0,04$ ).
- Reziduální renální funkce se snižovala s délkou dialyzačního léčení ( $r = -0,44$ ,  $p = 0,003$ ).
- Stav hydratace souvisel s reziduální renální funkcí. U pacientů s glomerulární filtrací nižší než 0,03 ml/s byl objem extracelulární tekutiny (vztahený jak k tělesné výšce, tak k tělesnému povrchu) při zahájení studie podstatně vyšší než u pacientů s glomerulární filtrací vyšší než 0,03 ml/s.
- Současně však byl zjištěn význam zánětu pro hydrataci: pacienti s vyšší hodnotou CRP měli vyšší obsah tělesné vody, a to celkové i extracelulární (mezi extracelulární tekutinou vztaženou k výšce a hodnotou CRP byl zjištěn korelační koeficient  $r = 0,54$ ,  $p < 0,01$ ).

• Koncentrace albuminu v séru byla nižší u pacientů s vyšší propustností peritonea, avšak nebyla zjištěna korelace se žádným ze sledovaných ukazatelů stavu hydratace.

Všechny parametry hydratace byly signifikantně vyšší u pacientů s nižší glomerulární filtrací. Celková tělesná voda vztažená na 1 m<sup>2</sup> tělesného povrchu byla v průměru 20,7 litrů vs. 18,8 litrů ( $p = 0,035$ ); množství extracelulární tekutiny vztažené na 1 m<sup>2</sup> bylo v průměru 11,0 litrů vs. 8,2 litrů ( $p = 0,001$ ) a poměr mezi extracelulární a celkovou tělesnou vodou byl u pacientů s glomerulární filtrací nižší než 0,03 ml/s v průměru 41,4 % oproti 35,3 % ( $p = 0,02$ ).

U pacientů s nižší glomerulární filtrací byl vypouštěný denní objem dialyzátu v průměru 1 856 ml neboli téměř třikrát vyšší oproti 658 ml u pacientů s vyšší GF. I přesto byli tito pacienti s nižší reziduální funkcí více hyperhydratováni.

Koncentrace albuminu ani CRP ve skupinách se nelišily, stejně jako hodnoty TK a počet předepsaných antihipertenziv. Ani výchozí propustnost peritonea nebyla rozdílná, neboli mezi propustností peritonea na počátku sledování a stavem hydratace nebyla souvislost. V longitudinálním sledování byl však zjištěn přírůstek extracelulární tekutiny právě u těch pacientů, jejichž výchozí propustnost peritonea byla vyšší, neboli propustnost peritoneální membrány je rizikovým faktorem pro progresivní převodnění.

Závislost převodnění na glomerulární filtraci byla velmi výrazná při vstupním vyšetření. V longitudinálním sledování velikost reziduální funkce ledvin již nárůst hydratace neovlivnila. Autoři se domnívají, že normohdratace v případě ztráty reziduální renální funkce byla dosažena preskripcí vyšších koncentrací glukózy.

Z výše uvedeného vyplývá, že progresse převodnění při sledování v čase je spíše vysvětlitelná vyšší propustností peritonea (přírůstek vody je ve vztahu k D/P na začátku sledování) než reziduální funkcí ledvin (hodnota GF je ovšem ve vztahu k hydrataci již na počátku sledování).

Vztah mezi propustností peritonea a hodnotou CRP sice zjištěn nebyl, ale byla nalezena souvislost mezi převodněním a hodnotou CRP. Autoři jsou však při interpretaci opatrní (mj. uvádějí, že nepoužili supersenzitivní metodu stanovení). Pro vztah mezi převodněním a CRP nabízejí jako vysvětlení pokles aktivní tělesné hmotnosti při zánětu a následně „skryté“ převodnění. Význam koncentrace albuminu v séru pro stav hydratace v této studii potvrzen nebyl.

Autoři sami upozorňují na některé „slabiny“ studie (relativně malý počet pacientů; chybí stanovení sodíkové bilance aj.). Na druhou stranu použili pracné a objektivní metody pro posuzování stavu tělesné vody a jejich výsledky jsou v tomto smyslu prioritní. Práce podtrhuje význam reziduální funkce ledvin pro peritoneálně dialy-