

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 -dietyltriaminopentaoctové 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.

Pacienti byli rozděleni na základě změřené glomerulární filtrace do dvou skupin: s glomerulární filtrací $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (1 ml/s/1,73 m^2) a s glomerulární filtrací $\geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Dle albuminurie byli pacienti klasifikováni do tří skupin: normoalbuminurie ($< 20 \mu\text{g/min}$), mikroalbuminurie ($20\text{--}200 \mu\text{g/min}$) a makroalbuminurie ($> 200 \mu\text{g/min}$). U 34 ze 109 (32%) pacientů s glomerulární filtrací $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ bylo provedeno ještě jedno další měření glomerulární filtrace izotopovou metodou v průběhu tří až deseti let před zahájením studie. U této malé podskupiny pacientů tak bylo možno posoudit časový vývoj glomerulární filtrace.



U vyšetřených pacientů s diabetem 2. typu bylo možno prokázat statisticky významnou negativní korelaci mezi glomerulární filtrací a albuminurií. Z 301 pacientů s diabetem 2. typu mělo 192 pacientů glomerulární filtraci $\geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ a 109 pacientů (36%) mělo glomerulární filtraci $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Mezi pacienty s glomerulární filtrací $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ bylo 39% pacientů normoalbuminurických, 35% mikroalbuminurických a 26% makroalbuminurických. Ve skupině pacientů s glomerulární filtrací $\geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ mělo normoalbuminurii 60%, mikroalbuminurii 33% a makroalbuminurii jen 7% vyšetřených pacientů. Normoalbuminurictí pacienti se sníženou glomerulární filtrací ($< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) byli ve srovnání s makroalbuminurickými pacienty statisticky významně starší (73 ± 1 vs. 67 ± 2 let) a statisticky významně častěji se mezi nimi vyskytovaly ženy (56 vs. 18%). Mezi normoalbuminurickými a makroalbuminurickými pacienty nebyly zjištěny žádné rozdíly v délce trvání diabetu, BMI, prevalenci diabetické retinopatie, kouření, diastolickém krevním tlaku, přítomnosti kardiovaskulárního onemocnění, ani hladinách HbA_{1c}, cholesterolu či triglyceridů. Mezi skupinami také nebyly rozdíly v užívání různých typů antihypertensiv, včetně léků interferujících se systémem renin-angiotensin-aldosteron. U 43 pacientů s glomerulární filtrací $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ a normoalbuminurii byly k dispozici opakované hodnoty měření albuminurie.

Ve snaze vyloučit, že normoalbuminurie je důsledkem zahájení léčby inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (ACE), byli z dalšího hodnocení vyloučeni pacienti, u nichž nebyly k dispozici hodnoty albuminurie před zahájením léčby inhibitory ACE (17 pacientů), a pacienti, kteří při léčbě inhibitory ACE skutečně přešli z mikro- nebo makroalbuminurie do skupiny normoalbuminurie (6 pacientů). Zbývající pacienti buď nebyli inhibitory ACE nikdy léčeni (11 pacientů), anebo byli normoalbuminurictí již před zahájením léčby inhibitory ACE (9 pacientů). Po této korekci bylo mezi pacienty s glomerulární filtrací $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ stále 23% pacientů normoalbuminurických. V malé podskupině 34 pacientů s glomerulární filtrací $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ bylo možno určit rychlost ztráty glomerulární filtrace (viz výše). Ta se mezi normoalbuminurickými ($-4,6 \pm 1,0 \text{ ml/min/1,73 m}^2/\text{rok}$), mikroalbuminurickými ($-2,8 \pm 1,0 \text{ ml/$

$\text{min/1,73 m}^2/\text{rok}$) a makroalbuminurickými ($-3,0 \pm 0,7 \text{ ml/min/1,73 m}^2/\text{rok}$) pacienty významně nelišila.

Autoři tedy v této průřezové studii demonstrovali, že existují normoalbuminurictí pacienti se sníženou glomerulární filtrací a že jejich rychlost ztráty glomerulární filtrace se významně neliší od pacientů mikroalbuminurických a makroalbuminurických.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

U pacientů s diabetem 1. typu je postižení ledvin obvykle charakterizováno progresí mnoho let trvající mikroalbuminurie do makroalbuminurie s následným vývojem chronické renální insuficience a její progresí do terminálního selhání ledvin. U pacientů s diabetem 2. typu tato klinická stadia vývoje diabetické nefropatie nejsou tak dobře vyjádřena, část pacientů s diabetem 2. typu má proteinurii již v době diagnózy diabetu a rovněž u mikroalbuminurických pacientů lze prokázat progresivní ztrátu glomerulární filtrace.

Existenci normoalbuminurických pacientů se sníženou glomerulární filtrací (měřenou jako clearance kreatininu) a progresí chronické renální insuficience bez vzestupu albuminurie prokázali australští autoři u diabetiků 1. i 2. typu již v první polovině 90. let (Tsalamandris et al., 1994). Silou komentované studie zaměřené pouze na diabetiky 2. typu, u nichž může být asociace snížené renální funkce a normoalbuminurie běžnější než u diabetiků 1. typu, je zejména velmi přesné měření glomerulární filtrace pomocí izotopové metody a snaha vyloučit možný antialbuminurický účinek inhibitorů angiotensin konvertujícího enzymu.

Poměrně vysoké zastoupení normoalbuminurie u diabetiků s chronickou renální insuficiencí bylo prokázáno i ve velké epidemiologické studii NHANES III (Garg et al., 2002), kde ve věkové skupině 60–79 let nemělo albuminurii 34% diabetiků s kalkulovanou glomerulární filtrací $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ a 47% diabetiků a glomerulární filtrací $30\text{--}60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. V této studii ale nemohl být zohledněn vliv léčby inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu.

V současné době není zcela jasné, co je příčinou progredující chronické renální insuficience u normoalbuminurických pacientů. Část nemocných pravděpodobně může mít přes normoalbuminurii v glomerulech typické změny odpovídající diabetické nefropatii. Negativní močový nález činí možnost nediabetického glomerulárního onemocnění (Mazzucco et al., 2002) jako příčiny chronické renální insuficience málo pravděpodobnou. Málo pravděpodobná je i nepoznaná tubulointersticiální nefritida.

Nejpravděpodobnější variantou tak zůstávají hypertenzní změny, event. nezjištěná ischemická nefropatie, s možnou účastí ateroembolické renální choroby. Stenóza renální tepny byla např. pomocí MRA prokázána u 40% nemocných s diabetem 2. typu, špatně kontrolovanou hypertenzí a chronickou renální insuficiencí (sérovým kreatininem $> 160 \mu\text{mol/l}$ – Myers et al., 2003). Je třeba zdůraznit, že např. nefropatie u diabetu 2. typu, která byla např. ve velkých studiích s antagonisty angiotensinu RENAAL (Brenner et al., 2001) nebo IDNT (Lewis et al., 2001) definována jako proteinurie $> 0,9 \text{ g/24 hodin}$ velmi pravděpodobně zahrnovala kromě pacientů s diabetickou nef-

ropatii také určitý (bližší neurčený) podíl diabetiků s ischemickou nefropatií. Vzhledem k tomu, že se střední sérový kreatinin pohyboval v těchto studiích okolo 115 $\mu\text{mol/l}$, zhruba polovina pacientů měla pravděpodobně glomerulární filtraci $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Pacienti s ischemickou nefropatií pravděpodobně profitují z léčby inhibitory ACE nebo antagonisty angiotensinu méně než pacienti s diabetickou nefropatií. To může alespoň částečně vysvětlit, proč např. captopril snížil riziko zdvojnásobení sérového kreatininu u pacientů s diabetickou nefropatií na podkladě diabetu 1. typu o 50 % (Lewis et al., 1993), zatímco losartan snížil riziko zdvojnásobení sérového kreatininu u diabetiků 2. typu s nefropatií jen o 25 % (Brenner et al., 2001).

Závěrem lze tedy konstatovat, že ne u všech diabetiků 2. typu musí mikro- a makroalbuminurie předcházet vývoj chronické renální insuficience. Nesmíme zapomínat, že diabetici mohou mít kromě diabetické nefropatie i jiné závažné nemoci ledvin, např. ischemickou nefropatii, které mohou progredovat do renálního selhání s jen minimálním močovým nálezem.

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.

Garg AX, Kiberd BA, Clark WF, et al. Albuminuria and renal insufficiency prevalence guides population screening: results from the NHANES III. *Kidney Int* 2002;61:2165–2175.

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.

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.

Mazzucco G, Bertani T, Fortunato M, et al. Different patterns of renal damage in type 2 diabetes mellitus: a multicentric study on 393 biopsies. *Am J Kidney Dis* 2002;39:713–720.

Myers DI, Poole LJ, Imam K, et al. Renal artery stenosis by three-dimensional magnetic resonance angiography in type 2 diabetics with uncontrolled hypertension and chronic renal insufficiency: prevalence and effect on renal function. *Am J Kidney Dis* 2003;41:351–359.

Tsalamandris C, Allen TJ, Gilbert RE, et al. Progressive decline in renal function in diabetic patients with and without albuminuria. *Diabetes* 1994;43:649–655.

Má smysl léčba rekombinantním erythropoetinem bezprostředně po transplantaci ledviny?

Van Biesen W, Vanholder R, Veys N, Verbeke F, Lameire N. Efficacy of erythropoietin administration in the treatment of anemia immediately after renal transplantation. *Transplantation* 2005;79:367–368.

Je dobře známo, že nemocní bezprostředně po transplantaci ledviny trpí výraznou anémií. Na její etiologii se podílí krevní ztráty spojené s vlastní operací, zánětlivý stav a nedostatečná produkce erythropoetinu transplantovanou ledvinou. Výrazná anémie se může uplatnit v neadekvátní tkáňové perfuzi. Je rovněž známo, že podání erythropoetinu (EPO) v experimentu urychluje hojení akutní tubulární nekrózy, běžné u pacientů po transplantaci ledviny. Cílem komentované studie Van Biesena a spol. bylo dokázat, že EPO podávaný po první tři měsíce po transplantaci rychleji normalizuje hladinu hemoglobinu a má i příznivý vliv na rozvoj funkce transplantované ledviny.

Studie byla monocentrická, prospektivní a randomizovaná. Všichni nemocní byli léčeni indukci antithymocytárním globulinem, steroidy a azathioprinem. Cyklosporin A byl podáván, až když sérová koncentrace kreatininu klesla na polovinu výchozích hodnot. Erythropoetinem nebylo léčeno 18 nemocných, 22 nemocných bylo léčeno po tři měsíce EPO 100 U/kg ve vzestupné dávce tak, aby bylo dosaženo cílových hodnot hemoglobinu 120 g/l. Autoři podávali EPO zásadně subkutánně.



Cílových hodnot hemoglobinu bylo dosaženo za 52 dní ve skupině léčené EPO a za 66 dní ve skupině, která EPO neobdržela. Tento rozdíl byl hraničně statisticky významný. Počet nemocných vyžadujících podání krevní transfuze se mezi skupinami nelišil (dva ve skupině s EPO a čtyři ve skupině bez EPO). Skupiny se nelišily v renální funkci v různých časových úsecích po transplantaci, ani v opožděné funkci štěpu odrážející akutní tubulární nekrózu. Ve sledovaném období dosáhlo 26 nemocných hodnoty sérového hemoglobinu 125 g/l a 14 nemocných této hodnoty nedosáhlo. Z těch, kteří měli Hb $> 125 \text{ g/l}$, bylo 14 léčeno EPO a osm nemocných EPO nedostávalo. V mnohorozměrové analýze bylo prokázáno, že léčba a dávka EPO, stejně jako potřeba krevních transfuzí, byly nezávislými faktory ovlivňujícími dosažení hodnot Hb 125 g/l. Průměrně bylo ve sledovaném období 112 250 U (rozmezí 57 000 až 258 000 U).

Léčba EPO po transplantaci ledviny tak sice vedla k rychlejší normalizaci hladin hemoglobinu, ale bylo toho dosaženo užitím velkých dávek EPO, takže tato léčba byla značně drahá.

KOMENTÁŘ

MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Anémie u nemocných v chronickém selhání ledvin je léčena úspěšně rekombinantním erythropoetinem (EPO). Nedávno bylo prokázáno, že více než třetina nemocných po transplantaci ledviny trpí anémií (Vanrenterghem, 2004). U nemocných po transplantaci ledviny byl dosud EPO podáván v případech, kdy je již přítomna pokročilá dysfunkce štěpu a nemocní mají opět renální anémii způsobenou nedostatečnou produkcí erythropoetinu štěpem, a tato anémie je často potencionována i léčbou myelotoxicky působícími imunosupresivy. Často jsme v klinické praxi konfrontováni s názorem, že se těžká anémie u nemocných v prvním období po transplantaci ledviny má léčit pomocí EPO. Komentovaná studie tento názor značně zpochybňuje. Pro normalizaci hladin hemoglobinu krátce po transplantaci bylo zapotřebí vysokých dávek EPO, které často přesahovaly 9 000 U týdně. Průměrná spotřeba EPO u chronicky dialyzovaných nemocných je přitom výrazně nižší. Tato studie prokázala, že léčba EPO po transplantaci sice poněkud urychluje normalizaci hladin hemoglobinu, avšak náklady, které bylo nutno na tuto léčbu vynaložit, zjevně zastínily případný prospěch. Funkční transplantovaná ledvina je navíc sama schopna poměrně rychle