

na porušenou intrarenální degradaci. Ta se může uskutečnit na třech úrovních:

1. Bezprostředně po filtraci v glomerulu mohou být hormony katabolizovány intraluminalními peptidázami kartáčového lemu (malé peptidové molekuly – angiotensin I, II, glukagon, bradykinin).
2. Hormony se dostávají až do tubulárních buněk. Středně velké či velké molekuly (inzulin) jsou reabsorbovány a katabolizovány cytosolickými či lysosomálními enzymy.
3. Uplatňují se i receptory na bazolaterální peritubulární membráně (např. pro parathormon, kalcitonin ADH, inzulin). Rozštěpené části hormonů mohou být resorbovány různými mechanismy.

S rozvojem renální insuficience renální clearance hormonů klesá a vede k disproportionálnímu vzrůstu jejich sérových koncentrací. Současně může klesat i extrarenální eliminace (např. ve svalu). Také biodegradace některých hormonů probíhající v játrech může být u těchto pacientů redukována. Může být naopak přítomna hyperprodukce hormonů v důsledku nadměrné stimulace (PTH).

Prevalence hypotyreózy u nemocných s CKD 4 a 5 se pohybuje kolem 10 %. Primární hypotyreóza je zjišťována 20krát častěji u dialyzovaných pacientů než u nemocných s jiným onemocněním. Vzhledem k tomu, že anorganický jód je fyziologicky vylučován ledvinami, plazmatická koncentrace jódu stoupá s poklesem renální funkce. Řada studií prokázala pokles celkového tyroxinu (T₄) a trijodtyroninu (T₃) v plazmě nemocných s poklesem renální funkce pod 50 %. Trijodtyronin bývá suprimován více než T₄. Koncentrace reverzního T₃ (rT₃), inaktivního metabolitu T₄ je obvykle snížena. Tyreoidální hormony jsou v plazmě vázány na globuliny, albumin a prealbumin. Jejich koncentrace závisí na metabolicko-nutričním stavu nemocných. Často jsou sníženy při malnutrici, někdy i při zvýšených ztrátách peritoneem při CAPD. Přestože je koncentrace celkových a také volných T₄ a T₃ (biologicky aktivních) snížena, může být koncentrace TSH i normální (při poruše hypothalamo-pituitárně-tyreoidální osy při chronickém selhání ledvin). Ve většině případů je však zvýšena. Tento nálezn byl zjištěn i v uvedené studii, jejíž největší závažnost tkví v průvodné kardiomyopatii významně zhoršující dlouhodobou prognózu nemocných.

Literatura

Kaptein EM. Thyroid hormone metabolism and thyroid disease in chronic renal failure. *Endocr Rev* 1996;17:45–63.

Robey C, Shreedhar K, Batuman V. Effects of chronic peritoneal dialysis on thyroid function tests. *Am J Kidney Dis* 1989;13:99–103.

Sato K, Okamura K, Yoshinari M, et al. Reversible primary hypothyroidism and elevated serum iodine level in patients with renal dysfunction. *Acta Endocrinol* 1992;126:253–259.

Zoccali C, Tripepi G, Cutrupi S, et al. Low triiodothyronine: a new facet of inflammation in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2789–2795.

Renální účinky telmisartanu, ramiprilu a jejich kombinace u pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem – studie ONTARGET

Mann JFE, Schmieder RE, McQueen M, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people with high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008;372:547–553.

Ve známé studii HOPE snížil inhibitor angiotensin konvertujícího enzymu (ACE) ramipril u pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem významně kardiovaskulární mortalitu kombinovanou s nefatálním infarktem myokardu a cévní mozkovou

příhodou (HOPE Study Investigators, 2000). Blokátory receptoru AT₁ pro angiotensin II nemají nežádoucí bradykininové účinky (zejména kašel), pro které někteří pacienti inhibitory ACE netolerují, a mohly by efektivněji bránit účinkům aktivace systému renin-angiotensin než inhibitory ACE vzhledem k tomu, že existují i alternativní na ACE nezávislé cesty tvorby angiotensinu II (např. působení chymázy). Kombinace inhibitorů ACE a blokátorů receptoru AT₁ pro angiotensin II by mohla být z hlediska inhibice systému renin-angiotensin neefektivnější a mohla by být účinnější než monoterapie vysokou dávkou inhibitoru ACE nebo blokátoru receptoru AT₁ pro angiotensin II (Kunz et al., 2008).

Studie ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) randomizovala 25 620 pacientů starších 55 let s aterosklerotickým cévním onemocněním nebo diabetem s orgánovými komplikacemi k léčbě 80 mg telmisartanu, 10 mg ramiprilu nebo kombinací obou léků (ONTARGET Investigators, 2008). Vylučovacími kritérii byla známá stenóza renální tepny, nekorigovaná deplece tekutin nebo soli, sérový kreatinin > 265 μmol/l a nekorigovaná hypertenze (systolický krevní tlak > 160 mm Hg nebo diastolický krevní tlak > 100 mm Hg). Již před vstupem do studie užívalo 64 % pacientů inhibitory ACE nebo blokátory receptoru AT₁ pro angiotensin II.

Mezi randomizovanými pacienty bylo 27 % žen, 85 % mělo v anamnéze kardiovaskulární onemocnění, 69 % mělo hypertenzi (střední krevní tlak v celém souboru v okamžiku randomizace byl 142/82 mm Hg) a 38 % mělo diabetes. Více než 60 % pacientů bylo léčeno statiny, 80 % pacientů dostávalo protidestičkovou léčbu, 57 % užívalo beta-blokátory a 30 % pacientů mělo diuretika.

Střední doba sledování byla 56 měsíců. Primárním sledovaným parametrem byl kompozit kardiovaskulární mortality, infarktu myokardu, cévní mozkové příhody a hospitalizace pro srdeční selhání.

Na konci doby sledování byl krevní tlak statisticky významně nižší u pacientů léčených telmisartanem (o 0,9/0,6 mm Hg) a u pacientů na kombinaci léčbě (o 2,4/1,4 mm Hg). Primárním sledovaným parametrem se během doby sledování vyskytl u 16,5 % pacientů léčených ramipilem, u 16,7 % pacientů léčených telmisartanem a u 16,3 % pacientů na kombinaci léčbě. Pacienti léčení telmisartanem měli statisticky méně často kašel (1,1 % vs. 4,2 %, $p < 0,001$) a angioedém (0,1 % vs. 0,3 %, $p < 0,001$), ale naopak častěji symptomatickou hypotenzi (2,6 % vs. 1,7 %, $p < 0,001$, výskyt synkop – 0,2 % – byl ale v obou skupinách srovnatelný). Pacienti léčení kombinací telmisartanu a ramiprilu měli ve srovnání s pacienty léčenými ramipilem významně častěji symptomatickou hypotenzi (4,8 % vs. 1,7 %, $p < 0,001$), synkopy (0,3 % vs. 0,2 %, $p < 0,03$), renální dysfunkci (13,5 % vs. 10,2 %, $p < 0,001$) a hyperkalémii ($p < 0,001$). Předčasně muselo svou účast ve studii ukončit 784 pacientů pro symptomatickou hypotenzi (406 pacientů léčených kombinací ramiprilu a telmisartanu, 149 pacientů léčených ramipilem a 229 pacientů léčených telmisartanem).

Telmisartan byl tedy dle autorů srovnatelně účinný a lépe tolerovaný než ramipril. Kombinaci léčba neměla ve srovnání s monoterapií větší účinek, ale měla více nežádoucích účinků.

Analýza renálních cílových parametrů u pacientů zařazených do studie ONTARGET byla publikována samostatně (Mann et al., 2008). Primárním renálním cílovým parametrem byl kompozit zahájení dialýzy, zdvojnásobení sérového kreatininu, nebo úmrtí, sekundárními renálními cílovými parametry bylo zahájení dialýzy a zdvojnásobení sérového kreatininu, změny kalkulované glomerulární filtrace a progresse proteinurie definovaná jako nové objevení mikroalbuminurie nebo makroalbuminurie.

Vstupní průměrný sérový kreatinin byl 93,7 μmol/l a průměrná vstupní kalkulovaná glomerulární filtrace byla 73,6 ml/min/1,73 m².

Kalkulovanou glomerulární filtraci $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ mělo 6157 pacientů, ale jen 463 pacientů mělo kalkulovanou filtraci $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

Kompozit zdvojnásobení sérového kreatininu, dialýzy nebo smrti se vyskytl během sledování u 13,4 % pacientů léčených telmisartanem, 13,5 % pacientů léčených ramipilem a u 14,5 % pacientů na kombinační léčbě (relativní riziko 1,09, $p = 0,037$).

K zdvojnásobení sérového kreatininu nebo zahájení dialyzační léčby došlo u 189 (2,21 %) pacientů léčených telmisartanem, 174 (2,03 %) pacientů léčených ramipilem a u 212 (2,49 %) pacientů na kombinační terapii (relativní riziko 1,24, 1,01–1,51, $p = 0,038$). V počtech pacientů, u kterých byla zahájena chronická dialyzační léčba nebyly mezi jednotlivými větvemi významné rozdíly.

Pokles glomerulární filtrace během celé doby sledování (střední doba 56 měsíců) byl menší u pacientů léčených ramipilem ($-2,82 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) než u pacientů léčených telmisartanem ($-4,12 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, $p < 0,001$) a kombinací obou léků ($-6,11 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, $p < 0,001$). Vzestup albuminurie byl u pacientů léčených telmisartanem ($p = 0,004$) a kombinační terapií ($p = 0,001$) menší než u pacientů léčených ramipilem.

Jen 13 % randomizovaných pacientů mělo mikroalbuminurii (29,7 % diabetiků vs. 9,2 % nediabetiků), makroalbuminurie byla přítomna jen u 4 % pacientů (12,2 % diabetiků a 1,4 % nediabetiků). Během sledování albuminurie ve všech léčebných větvích stoupala, u pacientů léčených telmisartanem a kombinací telmisartan/ramipril méně než u pacientů léčených ramipilem.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Vliv telmisartanu a ramiprilu na renální parametry se ve studii ONTARGET (s výjimkou rychlosti ztráty glomerulární filtrace) nelišil a studie ONTARGET v tomto směru potvrdila výsledky studie DETAIL, která srovnávala renální účinky telmisartanu a ramiprilu u diabetiků s pokročilou renální insuficiencí (Barnett et al., 2004).

Kombinační terapie ramipilem a telmisartanem sice příznivě ovlivnila progresi albuminurie, ale měla nepříznivý vliv na riziko zdvojnásobení sérového kreatininu a nutnost zahájení dialýzy a rychlost ztráty glomerulární filtrace byla u pacientů léčených kombinací ramiprilu a telmisartanu statisticky významně vyšší než u pacientů léčených ramipilem. Důvody pro zvýšené riziko progresi renální insuficience u pacientů na kombinační terapii nejsou zcela jasné, nelze vyloučit souvislost s vyšším zastoupením hypotenzních epizod a také možnost, že u části pacientů mohla být přítomna nediagnostikovaná stenóza renální tepny.

Pacienti ve studii ONTARGET měli nízké renální riziko s rychlostí ztráty glomerulární filtrace cca 1 ml/min/rok , což je výrazně méně než ve studiích RENAAL (Brenner et al., 2001) a IDNT (Lewis et al., 2001) u pacientů s diabetickou nefropatií a ve většině studií s nediabetickou chronickou renální insuficiencí (Jafar et al., 2003), kde se rychlost ztráty glomerulární filtrace pohybovala obvykle mezi $4\text{--}10 \text{ ml/min}$, obvykle s velkým kolísáním v závislosti na výši proteinurie. Z předchozích studií je zřejmé, že renoprotektivní účinek inhibitorů ACE a blokátorů receptoru AT_1 pro angiotensin II lze u pacientů s nízkým renálním rizikem a malou proteinurií obtížně prokázat (Casas et al., 2005; Keane et al., 2006).

Vstupní pokles glomerulární filtrace při zahájení léčby inhibitory ACE nebo blokátory receptoru AT_1 pro angiotensin II je vyvolán hemodynamickými změnami v glomerulech a bývá zpravidla pokládán za příznivý prediktor dlouhodobé renoprotekce. Ve studii ONTARGET představoval vstupní šestitýdenní pokles glomerulární filtrace zhruba polovinu celkové ztráty glomerulární filtrace

zaznamenané během celé doby sledování. Přestože byl vstupní pokles glomerulární filtrace větší u pacientů na kombinační léčbě, nebyl v tomto případě spojen s dlouhodobou stabilizací renální funkce.

Je známo, že renoprotektivní účinek inhibitorů ACE i blokátorů receptoru AT_1 pro angiotensin II je významný u pacientů s nediabetickým chronickým onemocněním ledvin, pokud mají proteinurii $> 1 \text{ g/24 hodin}$ (Jafar et al., 2003) a zvyšuje se dále se zvyšující se proteinurií. U nediabetických pacientů s proteinurií $< 1 \text{ g/24 hodin}$ je renoprotektivní účinek léků interferujících se systémem renin-angiotensin-aldosteron nejistý a zřejmě jen málo významný (Casas et al., 2005). Ve studii ONTARGET bylo možno i u převážně normoalbuminurických a mikroalbuminurických pacientů prokázat příznivý účinek kombinace ramipril a telmisartan na proteinurii, tento účinek však nebyl provázen očekávaným renoprotektivním účinkem. Důvody pro tuto překvapivou disociaci (větší pokles albuminurie a vyšší riziko progresi renální insuficience) je nejasný. Je však třeba zdůraznit, že v žádné dosud provedené studii nebylo prokázáno, že by pokles albuminurie v podobném rozmezí jako ve studii ONTARGET měl renoprotektivní účinek (zpomalení rychlosti ztráty glomerulární filtrace) u diabetiků nebo nediabetických pacientů. U diabetiků bylo pouze prokázáno, že inhibitory ACE snižují u normoalbuminurických pacientů riziko vývoje mikroalbuminurie (Ruggenenti et al., 2004) a blokátory receptoru AT_1 pro angiotensin II snižují u pacientů s mikroalbuminurií riziko klinické proteinurie (Parving et al., 2001).

Ve studii ONTARGET bylo 900 pacientů s makroalbuminurií, 700 z nich mělo diabetickou nefropatii, u této skupiny bylo riziko vývoje primárního cílového parametru u pacientů léčených kombinací ramiprilu a telmisartanu statisticky nevýznamně (o 8 %) nižší. Normoalbuminuričtí pacienti měli vyšší riziko vývoje primárního cílového parametru na kombinační léčbě než pacienti s mikroalbuminurií či makroalbuminurií. Kombinační léčba tedy nebyla statisticky prokazatelně prospěšná v žádné ze studovaných podskupin.

Výsledky studie ONTARGET je z hlediska renálních parametrů vhodné hodnotit velmi opatrně. Studie ukázala, že u pacientů s negativní nebo malou proteinurií a malou rychlostí ztráty glomerulární filtrace nemá kombinační léčba (přes redukci proteinurie) příznivý vliv na progresi renální insuficience a může dokonce renální prognózu zhoršovat. Tento nálezní není v rozporu s předchozími nálezy, že redukce proteinurie snižuje u proteinurických pacientů s chronickým onemocněním ledvin riziko vývoje terminálního selhání ledvin (Brenner et al., 2001; Lewis et al., 2001; Jafar et al., 2003), ani zcela nevylučuje, že kombinace inhibitoru ACE a blokátoru receptoru AT_1 pro angiotensin II může mít příznivý vliv na progresi renální insuficience u proteinurických pacientů, i když subanalýza podskupina makroalbuminurických pacientů ze studie ONTARGET nepůsobí v tomto směru příliš nadějně a na základě dostupných informací nelze kombinační léčbu ani u těchto pacientů doporučit (Kunz et al., 2008).

Literatura

- 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.
- Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators: Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145–153.
- Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, et al. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003;139:244–252.
- Keane WF, Zhang Z, Lyle PA, et al. Risk scores for predicting outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy: the RENAAL study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:761–767.

Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, et al. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med* 2008;148:30–48.

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, Bröchner-Mortensen J, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:870–878.

Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004;351:1941–1951.

The ONTARGET Investigators: Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547–1559.