

Novšie aspekty antihypertenzívnej liečby u pacientov s diabetickou nefropatiou

Silvester Krčméry¹, Ľubomír Polaščin², Rastislav Tahotný¹, Zuzana Gábrišová¹, Klára Soláriková¹

¹ II. klinika geriatrickej LFUK UNsP Milosrdní bratia a LF UK v Bratislave,

² FMC – dialyzačné služby, s.r.o., UN Bratislava – Nemocnica Ružinov

Abstrakt

Vznik a vývoj diabetickej nefropatie (DN) je prejavom vzájomnej interakcie metabolických a hemodynamických faktorov, abnormálnej stimulácie systému renín-angiotenzín (RAS) s príspevom endotelovej dysfunkcie a reaktívnych kyslíkových radikálov. Vzostup intraglomerulového tlaku je kľúčovou hemodynamickou abnormalitou a všetky terapeutické intervencie, ktoré znižujú intraglomerulovú hypertenziu, napríklad inhibítory RAS alebo nízkoproteínová diéta, patria k základom nefroprotektívnej liečby. Mikroalbuminúria (MAU) je jedným z najdôležitejších parametrov pri sledovaní diabetikov a má zásadný diagnostický, liečebný a aj prognostický význam nielen z nefrologického hľadiska. Hlavné terapeutické intervencie zahŕňujú dôslednú metabolickú kontrolu DM a kontrolu krvného tlaku. Cieľom liečby manifestnej diabetickej nefropatie je prevencia progresie diabetickej nefropatie do štádia zlyhania obličiek. Dôraz sa v tejto fáze kladie na agresívnu antihypertenzívnu liečbu opierajúcu sa o inhibíciu RAS.

Kidney Disease Outcome Quality Initiative (K/DOQI) niektoré triedy antihypertenzív preferuje pre zabrzdenie progresie DN. Patria sem predovšetkým ACE-inhibítory (ACEI), blokátory AT₁-receptorov pre angiotenzín II (sartany; ARB), aliskiren a nondihydropyridínové blokátory kalciového kanála. Klinických štúdií potvrdzujúcich zvýšený benefit týchto skupín antihypertenzív z hľadiska redukcie proteinúrie a spomalenia progresie nefropatie je dostatok. Z hľadiska vedľajších účinkov je tiež významné, že spomenuté antihypertenzíva majú menej nežiaducich metabolických účinkov ako diuretiká a betablokátory. Viaceré klinické štúdie naznačujú, že v redukcii proteinúrie a v spomalení progresie renálnej insuficiencie môže byť kombinovaná terapia ACEI a sartanmi účinnejšia ako monoterapia. Podľa súčasných poznatkov sú kandidátmi na liečbu touto kombináciou len niektoré skupiny chorých s diabetickou nefropatiou (pacienti s proteinúriou > 1g/24 h, s rýchlo postupujúcim úbytkom glomerulovej filtrácie). Potenciálnymi rizikami kombinácie ACEI a sartanov sú hlavne zhoršenie renálnej anémie a hyperkaliémia. Aliskiren je prvým predstaviteľom novej triedy antihypertenzív s unikátnym mechanizmom účinku – priamou inhibíciou renínu. Jeho antihypertenzívna účinnosť bola potvrdená ako v monoterapii, tak i v kombinovanej liečbe hypertenzie u pacientov s nefropatiou.

Kľúčové slová: diabetická nefropatia – ACE-inhibítory – sartany – aliskiren

Recent aspects of antihypertensive treatment in patients with diabetic nephropathy

Abstract

The occurrence and progression of diabetic nephropathy (DN) is a result of interaction of different metabolic and haemodynamic factors, abnormal stimulation of renin-angiotensin system (RAS), with the contribution of endothelium dysfunction and reactive oxygen radicals. The increase in intraglomerular pressure is the key haemodynamic abnormality and all therapeutic interventions to decrease intraglomerular hypertension, e.g. RAS inhibitors or low-protein diet, form part of the basic nephroprotective treatment strategy. Microalbuminuria (MAU) is one of the most important parameters in monitoring diabetic patients and is of critical diagnostic, therapeutic and prognostic importance, not only from the nephrological point of view. The main therapeutic interventions include consistent metabolic control of DM and the control of blood pressure. The objective of treatment of manifest diabetic nephropathy is to prevent the progression of diabetic nephropathy to renal failure. Aggressive antihypertensive treatment based on RAS inhibition is the principal objective at this phase.

Kidney Disease Outcome Quality Initiative (K/DOQI) prefers some classes of antihypertensives to prevent the progression of DN. These are primarily ACE-inhibitors (ACEI), angiotensin II AT₁-receptor antagonists (sartans; ARB), aliskiren and non-dihydropyridine calcium channel blockers. There are a number of clinical studies which prove the increased benefit of the above groups of antihypertensives for the reduction of proteinuria and slowing down the progression of nephropathy. Also important from the adverse effect point of view is the fact that the above-mentioned antihypertensives have less adverse metabolic effects than diuretics and betablockers. A number of clinical studies

suggest that combined ACEI – sartan therapy can be more effective than monotherapy in the reduction of proteinuria and in slowing down the progression to renal insufficiency. Recent findings suggest that only certain groups of patients with diabetic nephropathy (i.e. those with proteinuria > 1g/24 h, with rapidly progressing decrease of glomerular filtration) are eligible for the treatment using such combination. Among potential risks of the ACEI – sartan combination are primarily the worsening of renal anaemia and hyperkalemia. Aliskiren is the first representative of the new class of antihypertensives with a unique mechanism of action – direct rennin inhibition. Its antihypertensive effect has been proven in both monotherapy and combined treatment of hypertension in nephropathy patients.

Key words: diabetic nephropathy – ACE-inhibitors – sartans – aliskiren

Úvod – patofyziológia diabetickej nefropatie

Diabetická nefropatia (DN) je vo svetových štatistikách jednou z najčastejších príčin renálnej insuficencie. U dlhodobo dialyzovaných pacientov býva príčinou zlyhania obličiek v 30–40 % [1,5,44]. DN sa podieľa aj na významnom zvýšení kardiovaskulárnej morbidity a mortality u postihnutých diabetikov. Kumulatívna incidencia manifestnej nefropatie sa pohybuje medzi 28–34 % po 25 rokoch trvania diabetes mellitus (DM) 1. typu a medzi 25–31 % po 25 rokoch trvania DM 2. typu [1, 44]. Vznik a vývoj DN je prejavom vzájomnej interakcie metabolických a hemodynamických faktorov, abnormálnej stimulácie systému renín-angiotenzín (RAS) s príspevom endotelovej dysfunkcie a reaktívnych kyslíkových radikálov [3,4,44].

- **metabolické faktory**
 - neenzymová glykácia bielkovín
 - polyolová cesta metabolizmu glukózy
 - hexozamínová cesta
 - alterácia glukozamínov
- **hemodynamické faktory**
 - dysproporčná aferentná vazolidácia
 - diabetická hyperfiltrácia
 - intraglomerulová hypertenzia
- **systém renín-angiotenzín (RAS)**
- **endotelová dysfunkcia a oxidačný stres**

Metabolické faktory

Tvorba glykačných produktov

K patofyziologickým komplikáciám diabetu prispieva neenzymatická glykácia bielkovín a tvorba tzv. neskorých glykačných produktov (AGE). Tie vytvárajú mostíky (cross-links) medzi molekulami mnohých bielkovín, a tak prispievajú k expanzii mezangiálneho alebo extracelulárneho matrixu.

Polyolová cesta

Glukóza je redukovaná na sorbitol polyolovou cestou. Akumulácia sorbitolu vedie k deplécii myoinozitolu, dôsledkom sú zmeny v bunkovej rovnováhe, čo prispieva k rozvoju nefropatie.

Hexozamínová cesta a alterácia štruktúry a funkcie glykozamínov

Glykozamíny sú v obličkách súčasťou glomerulovej bazálnej membrány. Alterácia ich štruktúry a funkcie vedie

k redukcii glykozamínoglykanov, rovnako aj k zmenám ich chemického zloženia, k poklesu negatívneho náboja a k výslednému zvýšenému prestupu bielkovín cez stenu kapilár.

Hemodynamické faktory

Zmeny pri DM sú charakterizované disproporčným poklesom rezistencie aferentných arterioli v porovnaní s eferentným tonusom. Táto „intraglomerulová hypertenzia“ je patofyziologickým podkladom hyperfiltrácie. Vzostup intraglomerulového tlaku je kľúčovou hemodynamickou abnormalitou nielen v patofyziológii DN, ale všeobecne v patofyziologickom procese progresie nefropatií. Všetky terapeutické intervencie, ktoré znižujú intraglomerulovú hypertenziu, napríklad inhibítory RAS alebo nízkobielkovinová diéta, patria k základom nefroprotektívnej liečby (tab., s. 30).

Poruchy trofického stavu renálnych buniek – diabetická renálna hypertrofia

v konečnom dôsledku súvisí s rozvojom difúznej glomerulosklerózy a intersticiálnej fibrózy.

Rastové faktory a chemokíny

môžu byť stimulované hyperglykémiou alebo glykačnými produktmi. Niektorí autori hovoria o zásadnej prosklerotickej a profibrotickej ose renín-angiotenzín II – TGFβ. Transformujúci rastový faktor beta (transforming growth factor beta – TGFβ) je považovaný za kľúčový faktor pre intrarenálnu produkciu kolagénu. Príbúda dôkazov i o účasti ďalších rastových faktorov, ako sú doštičkový rastový faktor (PDGF), vaskulárny endotelový rastový faktor (VEGF) alebo rastový hormón spojivového tkaniva (CTGF).

Systém renín-angiotenzín (RAS)

Úloha RAS a jeho hlavného efektoru angiotenzínu II (ANG-II) bola potvrdená i dlhodobými klinickými štúdiami hodnotiacimi vplyv ACEI alebo AT₁-receptorovej blokády u pacientov s diabetickou nefropatiou. ANG-II sa vyznačuje množstvom účinkov, ktoré majú zásadný význam v patofyziológii diabetickej nefropatie. Podávanie inhibítorov RAS normalizuje hemodynamické abnormality v diabetickej obličke, obmedzuje rozvoj renálnej hypertrofie, inhibuje expresiu TGFβ a bráni tak rozvoju DN. Špecifické postavenie RAS v patofyziológii

DN potvrdzujú aj výsledky viacerých klinických štúdií s inhibítormi RAS. V súhrne sa ukazuje výraznejší nefroprotektívny a kardioprotektívny účinok týchto liečiv v porovnaní s inými antihypertenzívami [1,3,44].

Voľné kyslíkové radikály a endotelová dysfunkcia

Diabetes mellitus je spojený so zvýšenou produkciou reaktívnych kyslíkových radikálov (RKR). Tento proces prebieha v obličkách. Reaktívne kyslíkové radikály alterujú štruktúru a funkciu lipidov, proteínov a nukleových kyselín a vedú k zníženiu biologickej dostupnosti vazoprotektívneho faktoru NO.

Klinický obraz a rozdelenie diabetickej nefropatie

Mogensen rozdelil priebeh nefropatie pri DM do 5 štádií. Toto rozdelenie nielen prehľadne opisuje priebeh choroby, ale je aj významné z hľadiska plánovania liečebných opatrení [1,4,22].

Štádium včasnej hypertrofie a hyperfunkcie

Diabetická hyperfiltrácia môže za predpokladu nedostatočnej metabolickej kontroly pretrvávajúť mnoho mesiacov až rokov. Dobrá metabolická kompenzácia DM má za cieľ normalizovať uvedené abnormality. Histologicky tomuto štádiu zodpovedá zväčšenie objemu glomerulov a hypertroficko-hyperplastické zmeny obličkových tubulov [22,44].

Štádium normoalbuminurické klinicky latentné

Môže pretrvávajúť zvýšenie glomerulovej filtrácie. Renálna biopsia odhalí zhrubnutie bazálnych membrán a začínajúcu mezangiálnu expanziu. Vylučovanie albumínu je v týchto prvých dvoch štádiách DN v norme.

Štádium incipientnej nefropatie

Táto fáza je charakterizovaná abnormálnym vylučovaním albumínu, tzv. mikroalbuminúriou. Významnou skutočnosťou je to, že v priebehu tejto fázy dochádza u diabetikov k vzostupu krvného tlaku. Histologické nálezy v tomto štádiu nefropatie ukazujú značnú variabilitu v pokročilosti štruktúrného postihnutia. Prakticky všetci pacienti s mikroalbuminúriou majú určitý stupeň zhrubnutia glomerulárnej bazálnej membrány a mezangiálnej expanzie [44].

Mikroalbuminúria

Mikroalbuminúria (MAU) je jedným z najdôležitejších parametrov pri sledovaní diabetikov a má zásadný diagnostický, liečebný a aj prognostický význam nielen z nefrologického hľadiska. Mikroalbuminúria je definovaná ako vylučovanie 30–300 mg albumínu za 24 hodín počas 24-hodinového zberu moču. Pre diagnózu a dlhodobé sledovanie chorých sa dá použiť aj pomer močového albumínu a kreatinínu v rozmedzí v rannom moči 2,5–25 mg/mmol. U žien vzhľadom k nižšej exkrécii kreatinínu bol navrhnutý dolný limit indexu albumín/kreatinín 3,5 mg/mmol. U diabetikov 2. typu má

mikroalbuminúria komplexnejší diagnostický význam. Mikroalbuminúria sa združuje s porušenou glukózovou toleranciou a je spojená so zvýšeným kardiovaskulárnym rizikom u oboch typov DM. Štúdie ukazujú až 90 % kardiovaskulárnu mortalitu v priebehu 14 rokov po stanovení mikroalbuminúrie a 2-násobné až 3-násobné zvýšenie rizika úmrtí z kardiovaskulárných príčin v porovnaní s diabetikmi 2. typu s normoalbuminúriou [3,22]. Proteinúria je aj patofyziologickým činiteľom renálneho poškodenia. Je dokázané, že excesívna spätná resorpcia proteínov v renálnych tubuloch indukuje lokálnu produkciu prozápalových a profibrogenetických cytokínov, taktiež podporuje tvorbu lokálneho tkanivového angiotenzínu II a ich účinky sa potom potencujú [2,5,6,7].

Štádium manifestnej nefropatie

Táto fáza je charakterizovaná perzistentnou albuminúriou alebo proteinúriou, progresívnym poklesom glomerulovej filtrácie a artériovou hypertenziou. Rozvinutý nefrotický syndróm je častým javom. Cievne zmeny patria medzi rozhodujúce faktory, ktoré podmieniajú biologický vek jedinca. S pribúdajúcim vekom dochádza k dysfunkcii endotelu a fibrotické zmeny média znižujú poddajnosť ciev. Hypertenzia patrí k ochoreniam, ktoré sú spojené s dysfunkciou endotelu. Vzostup systolického tlaku krvi je s pribúdajúcim vekom takmer lineárny. Z epidemiologického hľadiska je významné, že asi 40–50 % mužov a žien po dosiahnutí 65 rokov spĺňa kritéria hypertenzie. Z nich asi dve tretiny sú klasifikované ako izolovaná systolická hypertenzia, približne jedna tretina má zvýšené hodnoty systolického aj diastolického tlaku krvi [1].

Angiotenzín II je hlavným efektorom renín-angiotenzínového systému (RAS), ktorý vzniká v dobre známej kaskáde biochemických reakcií a má veľa účinkov v celom organizme [1,3,4].

Významným faktorom rozvoja glomerulosklerózy sú intraglomerulová hypertenzia a intersticiálna (mezangiálna) proliferácia a fibrogenéza [5]. Na oboch procesoch sa podieľa angiotenzín II cez AT₁-receptory.

Štádium zlyhania obličiek

Diabetická nefropatia je celosvetovo jednou z hlavných príčin zlyhania obličiek a v rozvinutých krajinách sa stáva najčastejšou príčinou. Podiel diabetikov so zlyhaním obličiek sa v jednotlivých európskych krajinách značne líši, národné registre uvádzajú rozmedzie medzi 15–50 % [1,44]. Diabetik s pokročilou renálnou insuficienciou obvykle predstavuje polymorbídneho pacienta zaťaženého mikro- aj makrovaskulárnymi komplikáciami a ďalšími poruchami. Riziko kardiovaskulárnej morbidity stúpa pri oboch typoch DM, pacienti so zlyhaním obličiek však predstavujú najohrozenejšiu skupinu. Pacienti s diabeticou nefropatiou majú v porovnaní s nediabetikmi s porovnateľnou redukciou GFR tendenciu na závažnú anémiu. Príčina tohto fenoménu nie je známa [3,4,22,44].

Nový systém klasifikácie diabetickej nefropatie

Podľa článku publikovaného online 18. februára 2010 v časopise Journal of the American Society of Nephrology medzinárodná skupina lekárov navrhla nový systém kategorizácie diabetickej nefropatie (DN) [1,3,4].

Rozdelila diabeticкую nefropatiu na 4 triedy na základe nálezov biopsie obličiek:

- **trieda I** – zhrubnutie glomerulovej bazálnej membrány
- **trieda II** – mezangiálna expanzia, **mierna (IIa)** alebo **závažná (IIb)**
- **trieda III** – nodulárna skleróza (Kimmelstielove-Wilsonove lézie)
- **trieda IV** – pokročilá diabetická glomeruloskleróza

Diabetická nefropatia je hlavnou príčinou konečného štádia zlyhania obličiek, ale nemá svoj vlastný univerzálny klasifikačný systém na rozlíšenie závažnosti renálneho ochorenia.

Trieda I. diabetickej nefropatie predstavuje zhrubnutie glomerulovej bazálnej membrány. Toto zhrubnutie je charakteristické pre včasné zmeny pri cukrovke typu 1 a typu 2 a narastá s trvaním ochorenia. Pacienti so zhrubnutím bazálnej membrány glomerulov môžu byť normoalbuminurickí a stav sa niekedy označuje ako **prediabetes** (prediabetický stav). U pacientov s proteínúriou a izolovaným zhrubnutím glomerulovej bazálnej membrány bez zjavného diabetu je u 20 % z nich laboratórne diagnostikovaná cukrovka v čase vykonania biopsie, a u 44 % po 6 mesiacoch a 70 % po 2 rokoch [22]. Pri meraní pomocou priamej elektrónovej mikroskopie je hraničná hodnota hrúbky glomerulovej bazálnej membrány 430 nm u pacientov mužského pohlavia a 395 nm u pacientok ženského pohlavia.

Trieda II je typická nálezom expanzie mezangia.

Trieda III diabetickej nefropatie je nodulárna skleróza s Kimmelstielovými-Wilsonovými léziami. Lézie sa často nachádzajú v kombinácii s mezangiálnou expanziou.

Trieda IV je pokročilá diabetická glomeruloskleróza a diagnostikuje sa v prípade, že sa nájde viac než 50% glomeruloskleróza. Ďalšími léziami, ktoré sú spojené s diabetom, ale nie sú v tomto klasifikačnom systéme, sú tubulárne a vaskulárne lézie.

Diabetická nefropatia by sa nemala nikdy diagnostikovať bez podporných klinických informácií a pacient by mal mať vždy už stanovenú klinickú diagnózu cukrovky [1,3,4].

Liečba diabetickej nefropatie

Hlavné terapeutické intervencie zahŕňujú dôslednú metabolickú kontrolu DM a kontrolu krvného tlaku. K týmto základným opatreniam sa v závislosti od stupňa progresie DN, komorbidít a prítomnosti rizikových faktorov pridávajú ďalšie opatrenia.

Primárna prevencia

Hlavným cieľom primárnej prevencie je zabránenie vzniku mikroalbuminúrie. Maximálne možná metabolická kontrola je základom liečby všetkých komplikácií

DM a diabetickej nefropatie nie je výnimkou. Niekoľko štúdií naznačuje, že liečba inhibítormi RAS vedie podobne ako dobrá kompenzácia k redukcii MAU u normotenzných diabetikov [3,6].

Špecifickú skupinu tvoria hypertenzní diabetici 2. typu s normoalbuminúriou. Liečba týchto chorých sa opiera o medzinárodné odporúčania, ktoré väčšinou preferujú inhibítory RAS ako lieky prvej voľby, predovšetkým pre ich preventívne účinky [17,19,22].

Sekundárna prevencia

Platí dôraz na čo najlepšiu metabolickú kompenzáciu a ďalšou súčasťou liečby sa v tejto fáze stáva aj podávanie antihypertenzív. Antihypertenzívna liečba by mala byť titrovaná tak, aby boli dosiahnuté cieľové hodnoty TK podľa platných odporúčaní medzinárodných odborných spoločností (< 130/80 mm Hg) [1,10,17,19].

Z rôznych tried antihypertenzív boli najpresvedčivejšie výsledky potvrdené pre inhibítory RAS. Účinok ACEI alebo ARB nie je spôsobený len poklesom TK, väčšina štúdií ukázala lepší efekt týchto látok v prevencii progresie do manifestnej DN a v stabilizácii až regresii MAU v porovnaní s inými triedami antihypertenzív. Hlavným cieľom sekundárnej prevencie je teda regresia MAU, eventuálne jej stabilizácia [1,4,10,17,19].

Liečba vo fáze manifestnej diabetickej nefropatie

Cieľom liečby manifestnej diabetickej nefropatie je prevencia progresie diabetickej nefropatie do štádia zlyhania obličiek. Dôraz sa v tejto fáze kladie na agresívnu antihypertenzívnu liečbu operajúcu sa o inhibíciu RAS. U väčšiny pacientov je však tiež nutné použiť tieto lieky v kombinácii s ďalšími antihypertenzívami, a to v poradí diuretiká – blokátory kalciového kanálu (nondihydropyridínové). Cieľové hodnoty, teda také, aké by mali byť dosiahnuté antihypertenzívnou liečbou, sú u diabetikov uvedené v odporúčaní európskych aj amerických odborných spoločností [10,17,19,34]. Väčšina týchto odporúčaní navrhuje cieľové hodnoty TK < 130/80 mm Hg [18,19].

Niektoré triedy antihypertenzív sú preferované podľa odporúčaní Kidney Disease Outcome Quality Initiative (K/DOQI) pre zabrzdenie progresie nefropatie u pacientov s artériovou hypertenziou a chronickým obličkovým ochorením [17]. Patria sem predovšetkým ACE-inhibítory, blokátory AT₁-receptorov pre angiotenzín II (sartany), aliskiren a nondihydropyridínové blokátory kalciového kanála. Je dostatok klinických štúdií potvrdzujúcich zvýšený benefit týchto skupín antihypertenzív z hľadiska redukcie proteínúrie a spomalenia progresie nefropatie. Treba tiež zohľadniť, že spomenuté antihypertenzíva majú menej nežiaducich metabolických účinkov ako diuretiká a betablokátory [17,18,19].

Inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACEI)

ACE-inhibítory sú známe ako efektívne antihypertenzíva od polovice 70. rokov minulého storočia.

Štúdií o liečbe ACE-inhibítormi u diabetikov 2. typu je celkom málo. V štúdií UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study; 1977–1997) síce bolo zaznamenané spomalenie v progresii proteinúrie, ale v tomto efekte nebol rozdiel medzi kontrolnou skupinou liečenou be-tablokátorm, čiže priaznivý účinok v tomto prípade mala len samotná kontrola krvného tlaku [5]. V štúdií BENEDICT (BERgamo NEphrologic Diabetes Complications Trial), zameranej na pacientov s artériovou hypertenziou a diabetes mellitus 2. typu, liečba trandolaprilom (samotným alebo v kombinácii s verapamilom) oddialila nástup mikroalbuminúrie [6]. Táto štúdia len potvrdila, že všetci diabetici s artériovou hypertenziou by mali dostávať lieky blokujúce systém renín-angiotenzín-aldosterón (ACEI alebo sartany), keďže jestvuje dostatok dôkazov o ich účinnosti v primárnej prevencii (nielen diabetickej nefropatie, ale aj celkovej kardiovaskulárnej mortality).

Zásady liečby ACE-inhibítormi

Predtým ako začneme terapiu ACE-inhibítormi, musíme vyšetriť minimálne tlak krvi, renálne funkcie (urea, kreatinín, úroveň glomerulovej filtrácie), hepatálne funkcie a kaliémiu [7]. Pacient musí byť dobre hydratovaný. U rizikových pacientov je vhodná kontrola sérového kreatinínu a kálie na 3.–7. deň liečby, pri čom by vzostup kreatinínémie nemal prevyšovať 45 $\mu\text{mol/l}$ alebo 50 % východiskovej hodnoty. Ak vznikne hyperkaliémia, je nutné liečbu upraviť alebo prerušiť [1,4,17].

Spôsob eliminácie sa pri jednotlivých ACEI rôzni – treba naň prihliadať u pacientov s výrazne zníženou renálnou alebo hepatálnou funkciou. U pacientov so zníženou funkciou obličiek je vhodné použiť liečivá, ktoré majú prevažne hepatálnu, resp. duálnu elimináciu, predovšetkým trandolapril, spirapril a fosinopril. U väčšiny pacientov s artériovou hypertenziou a metabolickým syndrómom je nevyhnutná kombinovaná antihypertenzívna liečba, pričom optimálne kombinácie liečiv sa významným spôsobom podieľajú na orgánovej protekcii. V štúdií STAR (Stenosis and Impaired Renal Function) v skupine pacientov liečených kombináciou trandolaprilu s verapamilom bola zaznamenaná významná redukcia hladiny postprandiálnej glykémie (v priemere o 0,22 mmol/l), zatiaľ čo v skupine liečenej kombináciou losartanu s hydrochlorotiazidom došlo k zvýšeniu postprandiálnej glykémie o 1,44 mmol/l. Ďalším veľmi dôležitým výsledkom, ktorý štúdia STAR priniesla, bolo zníženie rizika vzniku diabetes mellitus 2. typu u pacientov liečených kombináciou trandolaprilu s verapamilom oproti druhej skupine [2].

Štúdia STAR preukázala, že použitie tiazidových diuretik zhoršuje inzulínovú rezistenciu a kontrolu glykémie. Bolo zistené, že aj nižšia dávka tiazidového diuretika zhoršila postprandiálnu glykémiu a kombinácia s inhibítormi receptorov pre angiotenzín II, t.j. s losartanom, nekompenzovala negatívny účinok tiazidového diuretika, ako sa predtým predpokladalo. U pacientov s viacerými rizikovými faktormi treba vybrať vhodné

antihypertenzíva, t.j. účinné predovšetkým na systolický krvný tlak, metabolicky neutrálne a dobre tolerované. Štúdia STAR zreteľne ukázala, že kombinácia trandolaprilu a verapamilu vo vyšších dávkach, t. j. 4 mg trandolaprilu s 240 mg verapamilu, je vhodnou kombináciou antihypertenzív pre osoby s metabolickým syndrómom, inzulínovou rezistenciou a hypertenziou [2,3].

Blokátory AT₁-receptorov – sartany (ARB)

Cieľom liečby hypertenzie nie je iba dosiahnuť pokles tlaku krvi, ale predovšetkým redukovat' vplyv hypertenzie na kardiovaskulárnu mortalitu a morbiditu. Z hľadiska **prevencie kardiovaskulárnych príhod** – endpointov (mozgové, koronárne a iné) rozhodujú najmä tieto **mechanizmy**:

- **hemodynamický** – ovplyvnenie krvného tlaku a srdcovej frekvencie
- **metabolický** (prevencia negatívneho účinku na metabolismus tukov a glukózy)
- **antiproliferatívny** (inhibícia cievnych proliferatívnych procesov, ktoré akcelerujú progresiu aterosklerózy hypertonikov) [1,13]

Účinok sartanov spočíva v blokáde AT₁-receptorov angiotenzínu II. Dochádza tým k inhibícii všetkých účinkov, ktoré má angiotenzín II cez stimuláciu AT₁, čiže tých, ktoré sa významne podieľajú na patogeneze renálnych a kardiovaskulárnych ochorení. Zároveň sa môže angiotenzín II viazať na svoje AT₂-receptory, čo má vazodilatačný a antiproliferatívny efekt. Sartany nemajú vplyv na hladinu bradykinínu a majú menej vedľajších účinkov [1,3,18].

Liečba kombináciou ACEI a ARB

Obe skupiny látok blokujú ten istý systém, ale v zásade inými mechanizmami účinku. Kombinácia ACEI a blokátora AT₁-receptoru má jednoznačne racionálny podklad, a to nielen pre dokonalejšiu blokádu RAS, ale aj pre vzájomnú kompenzáciu nedostatkov. Najpodstatnejšie však je, že takáto terapia je výsledkom klinickej potreby. Viacero štúdií potvrdilo, že kombinovaná terapia je účinnejšia v redukcii proteinúrie u pacientov s rôznymi renálnymi ochoreniami ako príslušné monoterapie [1,3,17,19].

Doterajšie klinické skúsenosti s kombinovanou liečbou

Klinické štúdie s viacerými blokátormi AT₁-receptorov (hlavne s irbesartanom), ako sme už hore spomínali, potvrdili ich účinnosť v prevencii a redukcii mikroalbuminúrie a proteinúrie u pacientov s 2. typom diabetu. Štúdie však neodpovedali na otázky, či sú sartany rovnako alebo viac účinné v prevencii progresie renálnej insuficiencie ako ACEI, resp. či ich kombinácia s ACE-inhibítormi má vyššiu účinnosť než monoterapie. Počet klinických štúdií porovnávajúcich efektívnosť kombinácie ACEI a blokátora AT₁-receptorov s príslušnými monoterapiami u pacientov s rôznymi renálnymi ochoreniami začal narastať

po roku 2000 (tab). Tieto štúdie vzhľadom na svoj rozsah nemohli sledovať dlhodobý vývoj renálneho ochorenia, ale vo väčšine z nich bola zaznamenaná redukcia proteínúrie, ktorá bola výraznejšie redukovaná pri použití kombinovanej liečby oproti príslušným monoterapiám [15–32]. Niekedy sa význam užitia kombinácie ACEI a sartanov pri liečbe pacientov s renálnymi ochoreniami sponchybuje výsledkami štúdie ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial), ktorá sledovala dodatočnú orgánovú protekciu po pridaní telmisartanu k ACEI ramiprilu u pacientov s artériovou hypertenziou [33]. V tejto štúdii sa ukázal telmisartan ako rovnako účinný a lepšie tolerovaný ako ramipril, avšak kombinácia telmisartanu a ramiprilu nepreukázala dodatočnú orgánovú protekciu u pacientov s nefropatiou z dôvodov limitácie samotnej štúdie. Dôvodov, prečo kombinácia ramiprilu s telmisartanom v tejto štúdii nebola a ani nemohla byť u pacientov s nefropatiou účinnejšia ako monoterapia, je hneď niekoľko [17]. Uvedieme len tie najdôležitejšie:

- nešlo o presne definovanú homogénnu skupinu nefrologických pacientov (napr. diabetická nefropatia, nefroskleróza atď.)
 - neboli stanovené jednoznačné kritéria presne definujúce nozologickú jednotku **renálna dysfunkcia**
 - priemerné hodnoty systolického a diastolického krvného tlaku pacientov pri zaradení do štúdie nedosahovali hodnoty, pri ktorých by bolo možné očakávať benefit kombinácie ACEI a sartanu
- Teda ani výsledky štúdie ONTARGET nič nemenia na tom, čo ukázali výsledky väčšiny klinických štúdií sumarizovaných v **tabuľke** [15–32]:
- dvojité blokáda systému RAAS (ACEI v kombinácii so sartanmi) prináša u indikovaných pacientov významné zníženie proteínúrie a zároveň v mnohých prípadoch spomalenie progresie renálnej insuficiencie
 - aditívny antiproteinurický účinok bol potvrdený pri diabetickej i nediabetickej nefropatii
 - kľúčová úloha kontroly krvného tlaku a zároveň zníženia proteínúrie pre zachovanie obličkovej funkcie u nefrologických pacientov je nespochybniteľná.

Aké sú riziká kombinácie ACEI a ARB?

Treba konštatovať, a potvrdili to aj výsledky viacerých štúdií (tab), že táto kombinácia je lepšie tolerovaná, ako sa pôvodne predpokladalo, a riziko zhoršenia obličkovej funkcie je pri dodržaní obvyklých zásad minimálne. Známy je súvis medzi podávaním ACEI a zhoršením renálnej anémie u pacientov s renálnou insuficienciou. V nedávno publikovanej štúdii [16] došlo k významnému poklesu hladiny hemoglobínu u pacientov liečených kombináciou ramiprilu s irbesartanom oproti skupine pacientov liečených samotným irbesartanom. V niektorých štúdiách uvedených v **tabuľke** boli zaznamenané vyššie hodnoty draslíka v sére u pacientov liečených kombináciou ACEI so sartanom oproti pacientom liečeným monoterapiou. Preto by všetci pacienti mali mať monitorované hladiny kália v sére a s veľkou

opatrnosťou by im mali byť podávané lieky potenciálne zvyšujúce kaliémiu, ako sú nesteroidové antiflogistiká alebo antagonisty aldosterónu – spironolaktón, eplerenón [1,3,18,19].

Aliskiren

Aliskiren je prvým predstaviteľom novej triedy antihypertenzív s unikátnym mechanizmom účinku – priamou inhibíciou reninu. Jeho antihypertenzívna účinnosť bola potvrdená ako v monoterapii, tak i v kombinovanej liečbe esenciálnej hypertenzie [34].

Vzhľadom na jeho schopnosť znižovať plazmatickú renínovú aktivitu, považovanú za potenciálny nezávislý rizikový faktor kardiovaskulárnej morbidita a mortality [35–38], sa predpokladalo účinnejšie ovplyvnenie nielen krvného tlaku prostredníctvom kompletnejšej inhibície renín-angiotenzínového systému, ale aj zvýšenie orgánovoprotektívnych účinkov nad rámec štandardnej liečby.

S týmto cieľom bol spustený rozsiahly program klinických štúdií s názvom ASPIRE HIGHER.

Štúdia AVOID (Aliskiren in the Evaluation of Proteinuria in Diabetes) bola prvou veľkou štúdiou s adekvátnou štatistickou silou, hodnotiacou efekt maximálnych odporúčaných dávok dvoch inhibítorov RAS v liečbe diabetickej nefropatie [39]. Je známe, že v patogenéze diabetickej nefropatie hrajú okrem chronickej hyperglykémie významnú úlohu aj zmeny renálnej hemodynamiky, ku ktorým prispieva aktivácia RAS. Jestvujú dôkazy o tom, že hypertenzní pacienti s diabetom majú nadmerne aktivovaný RAAS a prehnajú vaskulárnu odpoveď na ANG II [40, 41]. Pri dizajne štúdie sa vychádzalo z predpokladu, že aliskiren prostredníctvom úplnejšej inhibície RAS môže poskytnúť okrem antihypertenzívneho aj dodatočný antiproteinurický účinok, a preto by duálna inhibícia RAS mohla byť spojená s väčšou redukciami albuminúrie. Išlo o dvojito zaslepené, randomizované, multicentrické, 6-mesačné klinické skúšanie u 599 pacientov s diabetes mellitus 2. typu, hypertenziou a proteinúriou, ktorí boli liečení maximálnou renoprotektívnou dávkou losartanu 100 mg a mali povolenú ďalšiu antihypertenzívnu liečbu pre dosiahnutie cieľového TK < 130/80 mm Hg. Hodnotila sa účinnosť (zníženie proteínúrie) a bezpečnosť prídania aliskirenu 150 – 300 mg v porovnaní s prídanim placebo.

V skupine pacientov liečených aliskirenom došlo na konci sledovania k poklesu priemerného UACR (pomer albumínu ku kreatinínu v moči) o 20 % v porovnaní s placebom ($p < 0,001$). Pokles UACR o ≥ 50 % pri liečbe aliskirenom dosiahlo 2-krát viac pacientov. Tento antiproteinurický efekt aliskirenu bol v prevažnej miere nezávislý od zníženia TK. Znášanlivosť aliskirenu v maximálnej odporúčanej dávke u tejto relatívne vulnerabilnej populácie pacientov bola veľmi dobrá, aj s ohľadom na výskyt hyperkaliémie v porovnaní so samotným losartanom [39,40,41].

Na základe sľubných výsledkov tejto štúdie bola navrhnutá štúdia ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes

Using Cardio-Renal Disease End-points) s cieľom zhodnotiť, či pridanie aliskirenu ku konvenčnej liečbe založenej na ACEI alebo ARB poskytne ďalšiu kardio- a renoprotektivitu v porovnaní s placebom u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a s vysokým rizikom rozvoja kardiovaskulárnych a obličkových príhod [42]. U väčšiny pacientov bol TK dostatočne znížený už pri zaradení do tohto skúšania [43].

Nezávislá Komisia pre monitorovanie údajov dohľadajúca na priebeh skúšania odporučila toto klinické skúšanie predčasne zastaviť, pretože sa zaznamenal vyšší výskyt nežiaducich účinkov v porovnaní s placebom u týchto vysokorizikových pacientov. Konkrétne bolo pridanie aliskirenu spojené so zvýšeným rizikom nefatálnej CMP, renálnych komplikácií, hyperkaliémie a hypertenzie u populácie pacientov zaradených do skúšania.

Aké sú riziká kombinácie aliskirenu s ACEI a ARB u DM alebo nefropatie?

Po preskúmaní údajov bol v spolupráci s Európskou liekovou agentúrou aktualizovaný súhrn charakteristických vlastností lieku o nové odporúčania pre predpisovanie. Lieky obsahujúce aliskiren sa neodporúčajú v kombinácii s ACEI alebo ARB u pacientov s diabetes mellitus alebo s poruchou funkcie obličiek (GFR < 60 ml/min/1,73 m²). U pacientov s diabetes mellitus alebo pri miernej poruche funkcie obličiek (GFR > 60 ml/min/1,73 m²) je možné použitie aliskirenu v kombinácii s inými antihypertenzívami ako ACEI alebo ARB.

U ostatných pacientov, ktorí užívajú aliskiren v kombinácii s ACEI alebo ARB, sa má starostlivo zvážiť pomer prínosu a rizika pokračujúcej liečby.

Záver

Inhibitory angiotenzín konvertujúceho enzýmu, ako aj blokátory AT₁-receptorov, majú jednoznačne priaznivý vplyv na priaznivé ovplyvnenie progresie diabetickej i nediabetickej nefropatie v akomkoľvek štádiu

ochorenia. ACEI používame pri liečbe pacientov ako s nediabetickým chronickým renálnym ochorením, tak aj s diabetickou nefropatiou pri diabetes mellitus 1. a 2. typu, a to aj v prípade, že ide o normotenzných pacientov bez artériovej hypertenzie.

Blokátory AT₁-receptorov používame pri liečbe pacientov s diabetickou nefropatiou pri diabetes mellitus 2. typu, či už normotenzných, alebo hypertenzných, u ktorých sa týmto zároveň stáva antihypertenzívom prvej voľby.

Sú teda všetci pacienti s chronickou renálnou insuficienciou kandidátmi na kombináciu ACEI a ARB?

V svetle súčasných poznatkov určite nie. Indikovaní sú predovšetkým tí pacienti, u ktorých je riziko progresie nefropatie vysoké, t. j. pacienti s proteinúriou viac ako 1 g/24 h, pacienti s rýchlo postupujúcim úbytkom glomerulovej filtrácie v rámci chronickej glomerulonefritídy, diabetickej nefropatie a pod. a ďalej pacienti s chronickou renálnou insuficienciou, ktorí sú už liečení ACEI alebo sartanom a vyžadujú kombináciu antihypertenzív. Takíto pacienti s terapiou, napriek ktorej pretrvávajú výrazná proteinúria, majú vysoké riziko progresie renálneho ochorenia a budú z kombinovanej terapie profitovať najviac. Čo teda povedať na záver o aliskirene? Aliskiren je novým liekom s unikátnym mechanizmom účinku. Jeho antihypertenzívna účinnosť a bezpečnosť bola potvrdená viacerými klinickými štúdiami ako v monoterapii, tak v kombinovanej liečbe. Nežiaduce účinky spojené s jeho podávaním v kombinácii s inými blokátormi RAS u pacientov, u ktorých už bol predtým tlak dostatočne znížený (v štúdiu ALITUDE), nás všetkých zneistili. Ponúka sa paralela so štúdiou ONTARGET, ktorá už bola zmienená vyššie, a s jej limitáciami a nevhodným dizajnom. Tak ako v iných situáciách v klinickej medicíne, zdravý rozum a klinická skúsenosť by mali rozhodovať. Duálna inhibícia systému RAS kombináciou ACEI, sartanov a aliskirenu nepochybne svoje miesto v antihypertenzívnej liečbe má a treba starostlivo hľadať pacientov, u ktorých benefit z kombinovanej liečby prevyšuje jej riziká.

Tab. Klinické štúdie s kombináciou ACE-inhibítorov a sartanov

autor	referencie	liečba	výsledky (kombinácia vs monoterapia)
Zocalli et al (1997)	[20]	ACEI + 50 mg losartan	30% pokles proteinúrie
Russo et al (1999)	[21]	10 mg enalapril/50 mg losartan	40% redukcia proteinúrie
Mogensen et al (2000)	[22]	20 mg lisinopril/16 mg kandesartan	pokles TK + mierna redukcia proteinúrie
Russo et al (2001)	[23]	20 mg enalapril/100 mg losartan	40% pokles proteinúrie
Luno et al (2001)	[24]	20 mg lisinopril/16 mg kandesartan	30% redukcia proteinúrie nezávisle na TK
Rossing et al (2002)	[25]	ACEI (lisinopril vs enalapril vs kaptopril) + 8 mg kandesartan	25% pokles proteinúrie + pokles TK
Berger et al (2002)	[26]	ACEI + 8 mg kandesartan	30% pokles proteinúrie + pokles TK
Laverman et al (2002)	[27]	40 mg lisinopril/100 mg losartan	10% redukcia proteinúrie
Jacobsen et al (2002)	[28]	ACEI (lisinopril vs enalapril vs kaptopril) + 300 mg irbesartan	16% redukcia proteinúrie + pokles TK
Kincaid-Smith et al (2002)	[29]	rôzne ACEI + 8 mg kandesartan	18% pokles proteinúrie + pokles TK
Ferrari et al (2002)	[30]	20 mg fosinopril/150 mg irbesartan	40% redukcia proteinúrie nezávisle na TK
Nakao et al (2003)	[15]	3 mg trandolapril/100 mg losartan	50% pokles progresie ren. insuf. oproti monoterapii
Iodice et al (2003)	[16]	20 mg ramipril/300 mg irbesartan	kombinácia nebola úspešnejšia oproti monoterapii
Renke et al (2004)	[31]	8 mg perindopril + losartan 50 mg	22% pokles proteinúrie oproti monoterapii
Seung et al (2007)	[32]	5–10 mg ramipril + 8 mg kandesartan	34% redukcia proteinúrie oproti monoterapii nezávisle na poklese TK

Literatúra

- Krčméry S, Tahotný R, Soláriková K, Gábríšová Z, Palfy E. Čo hovoria nové odporúčania o liečbe hypertenzie u pacientov s nefropatiou? Súč klin prax 2011; 9(1): 22–26.
- Rosolová H. Studie STAR. Lékařské listy 2008, 4: 7–8.
- Krčméry S, Tahotný R, Soláriková K. Využitie nefroprotektívnych účinkov ACE inhibitorov a sartanov – kedy ich indikovať? Interná medicína 2006; 6(10): 525–530.
- Krčméry S, Dukát A, Murín J. Aktuálne problémy internej medicíny – nefrológie. Via Practica 2007; 4(11): 540–542.
- Đuriš I, Hulín I, Bernadič M. Princípy internej medicíny. Bratislava, SAP 2001: 588–596, 1253–1257.
- The BENEDICT Group (Ruggenenti P et al). The BÉrgamo Nephrologic Diabetes Complications Trial. N Engl J Med 2004; 351(19): 1934–1936.
- Gajdoš M. Miesto inhibitorov angiotenzín konvertujúceho enzýmu v klinickej praxi. Edukafarm medicines 2005; 2: 122–125.
- Vítovec J, Špinar J a kolektív. Farmakoterapie kardiovaskulárných onemocnení 2. vydání. Praha: Grada Publishing 2004.
- Databáza AISLP. Dostupné z <<http://www.aisip.cz>>.
- Guidelines Committee: 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertension 2003; 21(5): 1011–1053.
- Phillips PA, Hodsman GP, Johnston CI. Neuroendocrine mechanisms and cardiovascular homeostasis in the elderly. Cardiovasc Drugs Ther 199; 4(Suppl 6): 1209–1213.
- Voors AA, Ruilope LM. Angiotensin receptor blockers in 2005. An expanding area in cardiovascular and renal disease. Academic Pharmaceuticals Productions, Utrecht 2005.
- Momga S, Kaplan NM. Hypertension and renin angiotensin system. New York: Pergamon Press 1998.
- Wolf G, Ritz E. Combination therapy with ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers to halt progression of chronic renal disease: pathophysiology and indications. Kidney Int 2005; 67(3): 799–812.
- 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 randomized controlled trial. Lancet 2003; 361(9364): 117–124.
- Iodice C, Ballesta MM, Minutolo R et al: Maximal suppression of renin – angiotensin system in nonproliferative glomerulonephritis. Kidney Int 2003; 63(6): 2214–2221.
- National kidney foundation k/doqi guidelines 2010. Dostupné z: <http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines_bp/guide_7.htm>
- Prehodnotenie Európskych odporúčaní manažmentu hypertenzie: Dokument Pracovnej skupiny Európskej hypertenziologickej spoločnosti. Kardiológia 2010; 19(2): 147–153.
- National kidney foundation k/doqi guidelines 2010. Dostupné z: <http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines_bp/guide_11.htm>
- Zoccali V, Valvo E, Russo D et al. Antiproteinuric effect of losartan in patients with renal diseases. Nephrol Dial Transplant 1997; 12(1): 234–235.
- Russo D, Pisani A, Ballesta MM et al. Additive antiproteinuric effect of converting enzyme inhibitor and losartan in normotensive patients with IgA nephropathy. Am J Kidney Dis 1999; 33(5): 851–856.
- Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I et al. Randomized controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: The candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. Br Med J 2000; 321(7274): 1440–1444.
- Russo D, Minutolo R, Pisani A et al. Coadministration of losartan and enalapril exerts additive antiproteinuric effects in IgA nephropathy. Am J Kidney Dis 2001; 38(1): 18–25.
- Luno J, Barrio V, Goicoechea A et al. Effects of dual blockade of the renin-angiotensin system in primary proteinuric nephropathies. Kidney Int 2002; 62(Suppl 82): S47–S52.
- Rosling K, Christensen PK, Jensen BR, Parving HH. Dual blockade of the renin – angiotensin system in diabetic nephropathy. Diabetes Care 2002; 25(1):95–100.
- Berger ED, Bader BD, Ebert C et al. Reduction of proteinuria; combined effects of receptor blockade and low dose angiotensin converting enzyme inhibition. J Hypertens 2002; 20(4):739–743.
- Laverman GD, Navis G, Henning RH et al. Dual renin angiotensin system blockade at a optimal doses for proteinuria. Kidney Int 2002; 62(3): 1020–1025.
- Jacobsen P, Andersen S, Rosling K et al. Dual blockade of the renin – angiotensin system in type 1 patients with diabetic nephropathy. Nephrol Dial Transplant 2002; 17(6): 1019–1024.
- Kincaid–Smith P, Fairley K, Packham D. Randomized controlled crossover study of the effect on proteinuria and blood pressure of adding an angiotensin II receptor antagonist to an angiotensin converting enzyme inhibitor in normotensive patients with chronic renal disease and proteinuria. Nephrol Dial Transplant 2002; 17(4): 597–601.
- Ferrari P, Marti HP, Pfister M, Frey FJ. Additive antiproteinuric affect of combined ACE inhibition and angiotensin II receptor blockade. J Hypertens 2002; 20(1): 125–130.
- Renke M, Tylicki L, Rutkowski P et al. Low-dose angiotensin II receptor antagonists and angiotensin II-converting enzyme inhibitors alone or in combination for treatment of primary glomerulonephritis. Scand J Urol Nephrol 2004; 38(5): 427–433.
- Seung HH, Sang-Jin L, Byung Chun O et al. The additive beneficial effects of ramipril combined with candesartan in hypertensive patients on insulin resistance, Plasma Adiponectin. Korean Circ J 2007; 37(4): 173–179.
- Yusuf S, Koon KT, Pogue J et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med 2008; 358(15): 1547–1559.
- Mancia G et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. J Hypertens 2009, 27(11): 2121–2158.
- Rouleau JL, Packer M, Moyé L et al. Prognostic value of neurohumoral activation in patients with an acute myocardial infarction: effect of captopril. J Am Coll Cardiol 1994; 24(3): 583–591.
- Latini R, Masson S, Anand I et al. For the Val-HeFT Investigators. The comparative prognostic value of plasma neurohormones at baseline in patients with heart failure enrolled in Val-HeFT. Eur Heart J 2004; 25(4): 292–299.
- Vergaro G, Fontana M, Poletti R et al. Plasma renin activity is an independent prognostic factor in chronic heart failure. Eur Heart J 2008; 29(Suppl): 393 [Abstract].
- Bair TL, May HT, Prescott MF et al. Association between baseline levels of plasma renin activity and risk of cardiovascular events. J Am Coll Cardiol 2009; 53(10 Suppl A): 383 [Abstract].
- Parving HH, Persson F, Lewis JB et al. Aliskiren combined with losartan in Type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2008; 358(23): 2433–2446.
- Price DA et al. The state and responsiveness of the renin-angiotensin-aldosterone system in patients with type II diabetes mellitus. Am J Hypertens 1999; 12(4): 348–355.
- Gordon et al. Blunted suppression of plasma renin activity in diabetes J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 2000; 1(3): 252–256.
- Parving HH et al. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardio-Renal Endpoints (ALTITUDE): rationale and study design. Nephrol Dial Transplant 2009; 24(5): 1663–1671.
- Parving HH et al. Baseline characteristics in the Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardio-Renal Endpoints (ALTITUDE). Published online 14 February 2012 Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System DOI: 10.1177/1470320311434818.
- Komers R, Kvapil M. Diabetická nefropatie. In: Teplan V (ed). Praktická nefrologie. Praha: Grada Publishing 2006: 269–294.

doc. MUDr. Silvester Krčméry, CSc.

e-mail: skrcmery@milosrdni.sk

MUDr. Ľubomír Polaščík; MUDr. Rastislav Tahotný;
MUDr. Zuzana Gábríšová; prim. MUDr. Klára Soláriková

Doručené do redakcie 29. marca 2012

Prijaté do tlače po recenzii 14. apríla 2012