



Kardiovaskulární riziko u pacientů s chronickým onemocněním ledvin a možnosti jeho ovlivnění

Podle přednášek prof. MUDr. Václava Monharta, CSc. (Interní klinika, 1. LF UK a ÚVN, Praha), prof. MUDr. Heleny Vavrkové, CSc. (III. interní klinika, LF UP a FN Olomouc) a prof. MUDr. Jiřího Widimského jr., CSc. (Centrum pro hypertenzi VFN a 1. LF UK, Praha) prezentovaných na sympoziu společnosti Abbott Laboratories, které proběhlo v rámci XXI. výročního sjezdu České kardiologické společnosti v Brně 6. května 2013, připravila MUDr. Zuzana Zafarová.

Pacienti s chronickým onemocněním ledvin (CKD) jsou vystaveni nejen renálnímu, ale i kardiovaskulárnímu (KV) riziku. Zdá se, že KV riziko je u těchto pacientů závažnější z důvodu časně KV mortality, která předchází progresi renálního onemocnění do terminálního stadia. Za nezávislý ukazatel KV mortality i morbidit lze považovat albuminurii. Vyšetřování mikroalbuminurie má význam pro nefroprotektici a kardioprotektici zvláště u diabetiků a hypertoniků. Kardiovaskulární prognózu pacientů s CKD lze zlepšit současnou intervencí ovlivnitelných rizikových faktorů, přičemž těžiště léčby spočívá ve včasné léčbě hypertenze a dyslipidemie.

V léčbě dyslipidemie jsou u pacientů s CKD indikovány statiny i fibráty. Vzhledem k odlišnému profilu dyslipidemie u těchto pacientů je vhodným cílovým ukazatelem hypolipidemické léčby non-HDL cholesterol. Léčba statiny, popř. v kombinaci s ezetimibem, u pacientů s CKD a dyslipidemií vede ke zvýšení glomerulární filtrace (eGFR) a k poklesu výskytu hlavních aterosklerotických příhod. Při léčbě fenofibrátem bylo prokázáno snížení albuminurie a zmírnění progresu poklesu eGFR provázené snížením výskytu KV příhod a KV mortality.

Cílová hodnota krevního tlaku je u hypertoniků s CKD 130/80 mm Hg. Při volbě antihypertenziv upřednostňujeme blokátory systému renin-angiotensin, které předcházejí vzniku a rozvoji albuminurie. Výrazného snížení rozvoje proteinurie bylo dosaženo u diabetické i nediabetické nefropatie při použití kombinace trandolaprilu s verapamilem SR. Např. ve studii BENEDICT snížil samotný trandolapril rozvoj mikroalbuminurie o 53 %, a ve fixní kombinaci s verapamilem SR dokonce o 61 %. Tento příznivý výsledek je vysvětlován působením trandolaprilu na eferentní cévu a proporcionálním působením non-dihydropyridinových blokátorů kalciových kanálů (non-DHP BKK) verapamilu na eferentní i aferentní cévu glomerulu při této kombinaci léků.

Kardiovaskulární riziko u pacientů s chronickým onemocněním ledvin

Problematika CKD nabývá na významu z důvodu **zvyšující se prevalence**, ale i stále jednoznačnější **spojitosti s rizikem KV příhod**. Zatímco na konci 20. století se uváděla prevalence CKD např. v USA 10 %, o deset let později trpí CKD již 13,1 % populace. Podobně je tomu v Číně (13 %) a v Austrálii (16 %). V České republice je mikroalbuminurie podle údajů ze studie post-MONICA přítomna u 9,4 % českých mužů a 6,4 % českých žen.

Postižení pacienti jsou vystaveni nejen **renálnímu, ale i KV riziku**. Stoupající riziko KV příhod spojené se zvyšujícím se stadiem renálního postižení vedlo nově k potřebě přesnějšího rozdělení 3. stadia CKD, a to na stadiu 3a a 3b. Stadium 3a zahrnuje pacienty s eGFR 45–59 ml/min/1,73 m², stadium 3b s eGFR 30–44 ml/min/1,73 m², přičemž KV riziko těchto skupin se liší. Ukazuje se totiž, že **KV riziko je pro pacienty s CKD závažnější než riziko progresu renálního onemocnění**. K rozvoji terminálního stadia CKD s potřebou dialýzy nebo transplantace dochází jen u menší skupiny pacientů. Důvodem je vysoká KV mortalita již od 3. stadia renální insuficience, především u diabetiků. Příčinou KV příhod těchto pacientů je postižení jak koronárních, tak mozkových i končetinových tepen.

Populační studie prokázaly prognostický význam albuminurie pro KV mortalitu a proteinurie pro výskyt koronárních a cerebrovaskulárních příhod. **Albuminurii lze považovat za nezávislý ukazatel celkové mortality (obr. 1) a KV mortality i morbidit, a to u diabetiků, hypertoniků i u obecné populace**. Mikroalbuminurie je definována jako 30–300 mg albuminu ve 24hodinovém vzorku moči. U diabetiků se ovšem riziko KV příhody zdvojnásobuje již od hodnot > 10 mg/24 h a při hodnotách 20–30 mg/24 h je téměř desetinásobné. Mortalita i riziko progresu albuminurie u diabetiků i hypertoniků stoupají s množstvím albuminu v moči. **Vyšetřování mikroalbuminurie** má u diabetiků 1. i 2. typu význam pro nefroprotektici i kardio-

protektu, u pacientů s esenciální hypertenzí pro posouzení KV rizika a strategie léčby. Od letošního roku mohou stanovovat mikroalbuminurii u diabetiků pravidelně také praktičtí lékaři.

Řada KV rizikových faktorů je u pacientů s CKD ovlivnitelná léčbou. Patří mezi ně tradiční rizika, jako jsou diabetes, dyslipidemie, kouření, hypertenze, abdominální obezita, ale i renálně specifické rizikové faktory, jako je albuminurie/proteinurie. Předpokladem úspěšného ovlivnění KV rizika u pacientů s CKD je **včasný záchyt postižení ledvin**. K dispozici máme jednoduchá a dostupná vyšetření, jako jsou stanovení albuminurie, sérového kreatininu a krevního tlaku. Největší význam má vyhledávání CKD u hypertoniků, diabetiků a osob nad 55 let věku. Prognózu pacientů s CKD lze zlepšit současnou intervencí ovlivnitelných klasických i renálně specifických KV rizikových faktorů. Těžiště léčby spočívá ve **včasné léčbě hypertenze a dyslipidemie**.

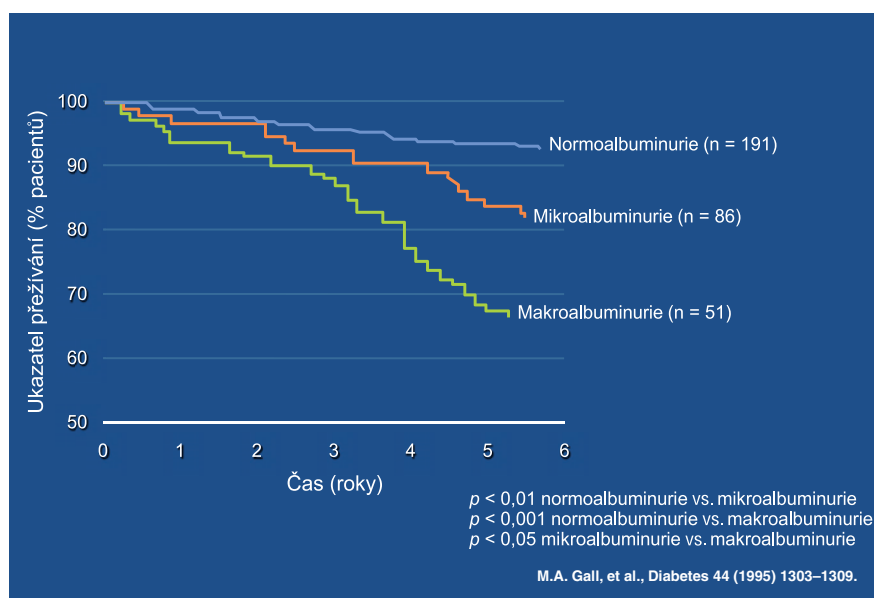
Možnosti ovlivnění KV rizika pacientů s chronickým onemocněním ledvin hypolipidemickou léčbou

Mezi **ovlivnitelné rizikové KV faktory** patří **dyslipidemie**. Charakter dyslipidemie u pacientů s CKD zahrnuje zvýšení triglyceridů, snížení HDL cholesterolu, normální nebo i mírně snížený LDL cholesterol (s výjimkou nefrotického syndromu), zvýšení koncentrace malých denzních aterogenních LDL částic a významné kvalitativní změny lipoproteinů. **Vhodným cílovým ukazatelem hypolipidemické léčby** u pacientů s CKD by tedy měl být non-HDL cholesterol.

Z důvodu největšího množství důkazů z intervenčních studií zahajujeme léčbu dyslipidemie obvykle **statiny**. Přestože je hlavním účinkem statinů snížení LDL cholesterolu, který nebývá u CKD typicky zvýšený, lze

i zde využít jejich pleiotropních účinků, jako jsou **příznivé ovlivnění endoteliální dysfunkce, antioxidační a antitrombogenní účinky**. V řadě observačních i kontrolovaných studiích bylo prokázáno, že statiny snižují albuminurii a proteinurii. V post-hoc analýzách byla léčba statiny spojena se **zvýšením eGFR**. Studie, do kterých byly zařazeny subpopulace pacientů se 3.–4. stadiem CKD, ukázaly, že léčba statiny vede u těchto nemocných ke **snížení koronárních i KV sledovaných parametrů** o 30 až 70 %. Ve **studii SHARP**, ve které byla porovnávána kombinovaná léčba simvastatinem (20 mg) a ezetimibem (10 mg) u více než 9 000 pacientů se 4. a 5. stadiem CKD s placebem, byl zjištěn **pokles výskytu hlavních aterosklerotických příhod** o 17 %. Ve studiích zahrnujících pouze dialyzované pacienty (4D, AURORA) nebyl vliv hypolipidemické monoterapie statiny na aterosklerotické příhody statisticky významný. Při podávání statinů u pacientů s CKD je v závislosti na přípravku třeba **přizpůsobit dávkování poklesu renální funkce**.

Důkazy o léčbě dyslipidemie u CKD **fibráty** pocházejí především ze **studie FIELD**, ve které byl podáván fenofibrát diabetikům 2. typu s poruchou renálních funkcí. **Při léčbě fenofibrátem** bylo prokázáno **snížení albuminurie a zmírnění progresu poklesu eGFR** ve srovnání s placebem. Pozorované zvýšení sérového kreatininu nevedlo k nárůstu příhod terminálního selhání ledvin. Tato studie prokázala také klinický přínos fenofibrátu, který významně **snížil výskyt KV příhod a KV mortalitu, zejména u podskupiny pacientů se 3. stadiem CKD**, a to o 32 %, resp. o 49 %. Dlouhodobá léčba fenofibrátem nevedla ke zvýšení rizika myopatie či rabdomyolýzy. Dávku fenofibrátu není třeba snižovat, pokud eGFR neklesne pod 30 ml/min/1,73 m². Pokles výskytu KV příhod i KV mortality u pacientů se 3. a 4. stadiem CKD potvrdila také nedávno publikovaná metaanalýza 8 randomizovaných placebem kontrolovaných studií s fibráty zahrnující téměř 17 000 pacientů.



Obr. 1 – Přežití diabetiků podle stadia albuminurie

Možnosti ovlivnění KV rizika pacientů s chronickým onemocněním ledvin antihypertenzní léčbou

Hypertenze patří mezi nejvýznamnější ovlivnitelné KV rizikové faktory. Při léčbě hypertoniků s vysokým rizikem, kam podle posledních evropských doporučení z roku 2012 automaticky spadají pacienti s CKD, je **cílová hodnota krevního tlaku kolem 130/80 mm Hg**.

Při volbě antihypertenziv u pacientů s CKD **dáváme přednost lékům ovlivňujícím systém renin-angiotensin**. Tyto léky snižují systémový i glomerulární tlak a účinněji zmírňují albuminurii než ostatní antihypertenziva. Je u nich prokázána **prevence vzniku mikroalbuminurie i zpomalení její progresy do proteinurických stadií**.



Mezi prvními studii prokazujícími prevenci vzniku mikroalbuminurie byla studie BENEDICT. Byla designována jako randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie zahrnující 1 200 diabetiků 2. typu s hypertenzí a normální albuminurií. Pacienti užívali ACEI trandolapril, non-DHP BKK verapamil SR nebo fixní kombinaci obou antihypertenziv s cílovou hodnotou TK $\leq 120/80$ mm Hg. Primárním sledovaným parametrem byl vznik diabetické nefropatie (vylučování albuminu močí [UAE] ≥ 20 $\mu\text{g}/\text{min}$). Po čtyřech letech léčby **snížil trandolapril rozvoj mikroalbuminurie o 53 %, a fixní kombinace s verapamilem SR dokonce o 61 %.** Oddálení vzniku mikroalbuminurie předčilo očekávání vycházející z prostého snížení krevního tlaku. Tato studie ukázala, že **prevence mikroalbuminurie je u diabetiků 2. typu s hypertenzí možná.**

Podobně další studie u hypertoniků s diabetickou nefropatií ukázaly významně větší snížení proteinurie u kombinace non-DHP BKK verapamilu SR s ACEI trandolaprilem než při monoterapii každým z přípravků, a to při srovnatelném antihypertenzním účinku. Podobných výsledků bylo dosaženo i u diabetiků 1. typu a u nediabetické nefropatie.

Vliv kombinace trandolaprilu s verapamilem SR na prevenci albuminurie je **vysvětlován jejich účinkem na intra-glomerulární tlak, a tím na filtraci bílkovin.** Ta je zlepšena díky působení trandolaprilu na eferentní cévu a proporci onálnímu působení non-DHP BKK verapamilu na eferentní i aferentní cévu glomerulu při uvedené kombinaci léků.

Tuto hypotézu potvrzují i výsledky metaanalýzy 28 randomizovaných studií s BKK u hypertoniků s proteinurií. Po více než šesti měsících léčby **nebyly zjištěny rozdíly mezi dihydropyridinovými a non-dihydropyridinovými BKK ve snížení krevního tlaku, ovšem proteinurie významně klesla pouze u BKK non-dihydropyridinového typu.**

Závěr

Kardiovaskulární riziko pacientů s chronickým onemocněním ledvin lze snížit především hypolipidemickou a antihypertenzní léčbou. U dyslipidemie při CKD jsou indikovány statiny, ezetimib a fibráty. Statiny jsou účinné u 1.–4. stadia CKD. Fenofibrát příznivě ovlivňuje progresi albuminurie u diabetiků 2. typu. Největšího snížení KV příhod a KV mortality bylo ve studii FIELD s fenofibrátem dosaženo u diabetiků ve 3. stadiu CKD. U hypertoniků s CKD jsou upřednostňovány blokátory systému RAS (ACEI/sartany), které snižují systémový i glomerulární tlak, proteinurii a mikroalbuminurii. Výhodou trandolaprilu je duální eliminace a dlouhodobý antihypertenzní účinek. Při nedostatečném účinku blokády RAS je vhodná kombinace s non-dihydropyridinovými BKK (verapamil SR) nebo s diuretikem. Preventivní vyšetřování mikroalbuminurie má význam pro nefroprotektici a kardioprotektici zvláště u diabetiků a hypertoniků.

MUDr. Zuzana Zafarová