

Hypertenze u chronické renální insuficience

prof. MUDr. Václav Monhart, CSc.
Interní klinika 1. LF UK a ÚVN, KlinLab s.r.o., Praha

Hypertenze provázející onemocnění ledvin patří mezi nejčastější sekundární hypertenze. Chronická onemocnění ledvin postihují kolem 10% populace. Současný výskyt různě závažné chronické renální insuficience (CHRI) a hypertenze se předpokládá u 4% dospělých jedinců. V patogenezi hypertenze u CHRI se nejvíce uplatňuje porucha kontroly objemu extracelulární tekutiny a nerovnováha mezi vazokonstrikčními a vazodilatačními působky. Cílem léčby hypertenze u CHRI je dosažení cílové hodnoty krevního tlaku < 130/80 mm Hg, zpomalení progresu chronického onemocnění ledvin, ovlivnění již přítomných orgánových komplikací hypertenze a léčení ostatních rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění. Dosažení úspěšné kontroly hypertenze vyžaduje kombinaci více antihypertenziv. Základem farmakologické léčby hypertenze u CHRI je blokáda systému renin-angitenzin inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu nebo antagonisty angiotenzinu II – blokátory AT₁ receptorů.

Klíčová slova: arteriální hypertenze, chronická renální insuficience, antihypertenziva.

Hypertension in chronic renal insufficiency

Hypertension accompanying renal disease is among the most common secondary hypertension. Chronic renal diseases affect approximately 10% of the population. Four percent of adult persons are expected to have concurrent chronic renal insufficiency (CRI) of varied severity and hypertension. The pathogenesis of hypertension in CRI mostly involves impaired regulation of extracellular fluid volume and imbalance between vasoconstrictive and vasodilatory agents. The goals of treatment for hypertension in CRI are to attain a target blood pressure of less than 130/80 mm Hg, slow down the progression of chronic renal disease, interfere with pre-existent hypertension-related complications, and manage other risk factors of cardiovascular disease. Attainment of effective hypertension control requires a combination of several antihypertensives. The mainstay of pharmacological treatment of hypertension in CRI is blockade of the renin-angiotensin system with angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II antagonists – AT₁ receptor blockers.

Key words: arterial hypertension, chronic renal insufficiency, antihypertensives.

Med. Pro Praxi 2009; 6(2): 73–76

Prevalence a příčiny renální hypertenze

Zastoupení renální hypertenze v celkové populaci hypertoniků je 5–6% (1). Častěji jde o renální parenchymatózní hypertenzi (4–5%) než o renovaskulární hypertenzi (1–2%). Zvýšený krevní tlak nejčastěji provází oboustranná chronická zánětlivá a nezánětlivá poškození ledvin (primární a sekundární glomerulopatie, tubulointericiální nefritidy). Méně se vyskytuje u některých vrozených nebo získaných, zánětlivých či nádorových jednostranných onemocnění ledvin (10). Přítomnost hypertenze u chronických onemocnění ledvin zvyšuje míru kardiovaskulárního rizika a je také jedním z nejvýznamnějších faktorů progresu směrem k renálnímu selhání a potřebě náhrady funkce ledvin dialýzou nebo transplantací.

Prevalence a příčiny CHRI

Podle současné klasifikace chronických ledvinových onemocnění (2) se odhaduje, že 10% dospělé populace má nezávažné poškození ledvin charakterizované přítomností mikroalbuminurie nebo mírně sníženou filtrační funkcí ledvin (GF < 60 ml/min/1,73 m²), a většina z nich současně i arteriální hypertenzi (3) (tabulka 1).

Podle stupně závažnosti CHRI jsou pacienti zařazeni do 2. až 4. stadia chronického onemocnění ledvin (tabulka 2). Zatímco zastoupení nemocných s primárními zánětlivými onemocněními ledvin se příliš nemění, dochází k nárůstu sekundárních poškození ledvin. Především se jed-

ná o dvě skupiny onemocnění – diabetickou nefropatii na podkladě diabetes mellitus 2. typu a vaskulární nefropatii. Druhá, značně heterogenní skupina, zahrnuje renální důsledky esenciální hypertenze (hypertenzní nefrosklerózu) a ischemickou nefropatii (vznikající na podkladě

Tabulka 1. Klasifikace chronických nemocí ledvin

Stadium onemocnění ledvin	Pásmo GF (ml/s/1,73 m ²)	Pásmo GF (ml/min/1,73 m ²)
1.	nad 1,5	nad 90
2.	1,0–1,49	60–89
3.	0,5–0,99	30–59
4.	0,25–0,49	15–29
5.	pod 0,25 nebo dialýza	pod 15 nebo dialýza
GF – glomerulární filtrace		

Tabulka 2. Klasifikace chronické renální insuficience a její prevalence v populaci. Data o prevalenci převzata z holandské studie PREVEND (4) a americké studie NHANES (3)

Stadium onemocnění	Popis	Prevalence v populaci (%) PREVEND NHANES	
1.	Postižení ledvin s normální nebo zvýšenou GF	1,3	3,3
2.	Mírná chronická renální insuficience	3,8	3,0
3.	Středně závažná chronická renální insuficience	5,3	4,3
4.	Těžká chronická renální insuficience	0,1	0,2
5.	Selhání ledvin	0,1	0,2
GF – glomerulární filtrace			

oboustranného aterosklerotického obliterujícího postižení renálních tepen).

Prevalence hypertenze u CHRI

Přítomnost a tíže arteriální hypertenze závisí na věku nemocných, tělesné hmotnosti, typu a trvání ledvinového onemocnění, a také na závažnosti poruchy renální funkce. U osob s onemocněním ledvin bez výraznější poruchy ledvinné funkce dosahuje prevalence renální hypertenze až 60% a dále stoupá s rozvojem CHRI (5). Je přítomná u 70–90% pacientů konzervativně léčených pro chronickou ledvinovou nedostatečnost (6, 7). Současný výskyt různě závažné CHRI a hypertenze se předpokládá u 4% dospělých jedinců (tabulka 3).

Patogeneze hypertenze u CHRI

Nejvíce se uplatňuje porucha kontroly objemu extracelulární tekutiny a nerovnováha mezi vazokonstrikčními (katecholaminy, angiotenzin II, vasopresin, endotelin, tromboxan, ouabainu podobný faktor) a vazodilatačními systémy (bradykinin, adenosin, prostaglandiny, natriuretické peptidy, adrenomedullin, NO). Mechanizmy zodpovědné za vznik a udržování hypertenze se u jednotlivých ledvinových onemocnění liší (1). U oboustranných postižení ledvin jde především o zadržování sodíku a vody s následným zvětšením plazmatického objemu a srdečního výdeje. Nerovnováha v působení vazoaktivních působků (aktivace či nedostatečná suprese vazokonstrikčních a snížená tvorba látek s vazodilatačním účinkem) se uplatňuje až následně. U jednostranných onemocnění ledvin a renovaskulární hypertenze převažuje v patogenezi reninový mechanismus. Jednoznačné odlišení volumové hypertenze od reninové hypertenze je obtížné, ve většině případů se oba mechanismy prolínají. Podíl retence sodíku a vody na udržování hypertenze stoupá se závažností CHRI. Ke zvýšení periferní cévní rezistence přispívá rozvoj sekundární hyperparatyreózy provázené vzestupem intracelulární koncentrace vápníku. Léčba renální anémie lidským rekombinantním erytropoetinem může způsobit zhoršení kontroly krevního tlaku. Kalcifikace a snížená elasticita velkých tepen se mohou uplatňovat v patogenezi systolické hypertenze u pacientů s těžkou CHRI.

Léčba

Léčba hypertenze při CHRI sleduje 3 základní cíle:

- 1. Snížení systémového krevního tlaku k cílové hodnotě < 130/80 mm Hg a nižší, přesahuje-li proteinurie 1 g/24 hodin. Uvedená

Tabulka 3. Prevalence hypertenze v jednotlivých stádiích chronické renální insuficience

Stadium	GF (ml/s/1.73m2)	%	% hypertenze
1. Poškození ledvin s normální nebo zvýšenou GF	> 1,5	3,3	1,1
2. Mírná chronická renální insuficience	1,0–1,5	3,0	1,5
3. Středně závažná chronická renální insuficience	0,5–1,0	4,3	2,6
4. Těžká chronická renální insuficience	0,25–0,5	0,2	0,18
5. Selhání ledvin nebo dialýza	< 0,25	0,1	0,07

GF – glomerulární filtrace

Tabulka 4. Dávkování antihypertenziv u chronické renální insuficience (upraveno 13)

Úprava dávkování nutná	Normální dávkování
inhibitory ACE, beta-blokátory (mimo metoprolol, pindolol a timolol)	AT ₁ blokátory, blokátory kalciových kanálů, alfa1 blokátory, vazodilatační látky

Tabulka 5. Zásady farmakoterapie hypertenze u chronické renální insuficience

- 1. Zahájení léčby – inhibitor ACE či AT₁ blokátor nebo kombinace obou lékových skupin u proteinurických nemocných
- 2. Při nedostatečném účinku – přidání diuretika nebo blokátoru kalciových kanálů
- 3. Není-li dosaženo kontroly hypertenze – kombinace s centrálně působícím antihypertenzivem, alfa1 blokátorem nebo beta-blokátorem

Tabulka 6. Kontraindikace inhibitorů ACE

Oboustranná stenóza ledvinné tepny nebo stenóza ledvinné tepny solitární ledviny
Těhotenství a fertilní věk u ženy, která nepoužívá účinnou antikoncepci
Hyponatremie a hypovolemie po předchozí masivní diuretické léčbě
Hyperkalemie 5,5 mmol/l a vyšší
Angioneurotický edém po jiném inhibitoru ACE

Tabulka 7. Hlavní interakce inhibitorů ACE (podle 14)

Interakce	Účinek
NSA (včetně vyšších dávek ASA), antacida a erythropoetin, zvýšený přívod NaCl	snížený antihypertenzní účinek
Inhalační anestetika, antipsychotika, alkohol, diuretika a jiná antihypertenziva, vazodilatancia	zvýšený antihypertenzní účinek
kalium šetřící diuretika, KCl, hepariny	hyperkalemie
Inzulín, perorální antidiabetika	riziko hypoglykemie
ionty litia	akumulace iontů litia
NSA – nesteroidní antirevmatika; ASA – kyselina acetylosalicylová	

- hodnota platí jak pro diabetické, tak i pro nediabetická postižení ledvin (8, 9);
- 2. Zábranu vzniku či ovlivnění již přítomných orgánových komplikací hypertenze, a také léčbu dalších rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění;
- 3. Zpomalení progresu vyvolávajícího onemocnění ledvin a oddálení vzniku nezvratného selhání ledvin vyžadujícího náhradu zaniklé funkce ledvin dialyzační či transplantační léčbou.

Léčebné postupy u hypertenze u jedinců s CHRI (10) zahrnují nefarmakologická opatření, farmakologickou léčbu a také invazivní (radiologické a urologické) výkony. Ve srovnání s esenciální a sekundární nerenální hypertenzí

má léčba hypertenze při CHRI určité zvláštnosti – je individualizovaná podle druhu a pokročilosti renálního onemocnění, základem je farmakologická léčba, nefarmakologická opatření (stejná jako u esenciální hypertenze) ji doplňují, výběr a dávkování antihypertenziv respektuje způsob jejich eliminace z organismu a úroveň filtrační funkce ledvin (tabulka 4).

Farmakologická léčba

Zatímco u některých chronických onemocnění ledvin s normální filtrační schopností ledvin je možná kontrola zvýšeného krevního tlaku monoterapií, v případě CHRI je u většiny pacientů nutná kombinační léčba. Dosažení požadovaného cílového TK je v klinické praxi dosti obtížné, a to i při použití více léků. Při převažujícím

středním a těžším stupni hypertenze a současné středně závažné až těžké CHRI je zapotřebí 3 až 5 antihypertenziv. Hlavní zásady farmakoterapie renální hypertenze uvádí tabulka 5.

Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (inhibitory ACE)

Inhibitory ACE jsou léky první volby u hypertenzních renálních onemocnění se současnou mikroalbuminurií či proteinurií nebo CHRI. V porovnání s jinými antihypertenzivy mají větší antiproteinurický účinek, a to při srovnatelné kontrole krevního tlaku (11, 12). Renální působení inhibitorů ACE spočívá v ovlivnění hemodynamických (zvýšeného intraglomerulárního tlaku a hyperfiltrace) a nehemodynamických účinků angiotenzinu II vyvolávajících renální poškození (trofického působení angiotenzinu II na glomeruly, tubuly a ledvinové intersticiu vedoucího k glomeruloskleróze a intersticiální fibróze). Příznivý vliv inhibitorů ACE na progresi CHRI byl prokázán jen u pacientů s proteinurií alespoň 0,5 g/24 hod.

Před zahájením léčby inhibitory ACE je třeba posoudit funkci ledvin, stav vodní i elektrolytové rovnováhy, přítomnost kontraindikací (tabulka 6) a možné interakce (tabulka 7). Vždy je nutné vysadit kalium šetřící diuretika nebo kaliová suplementa. Protože jsou všechny inhibitory ACE vylučovány ledvinami, léčba se zahajuje nízkou úvodní dávkou. V závislosti na úrovni funkce ledvin je nutná úprava dalšího dávkování inhibitorů ACE, a to redukcí denní dávky nebo prodloužením dávkovacího intervalu (1). S výhodou lze použít některých inhibitorů ACE, které jsou vedle ledvin vylučovány také játry – fosinopril, spirapril a trandolapril. K bezpečné udržovací dávce inhibitorů ACE u jedinců s CHRI lze dospět pozvolným zvyšováním při monitoraci renální funkce a sérového draslíku. Během léčby pátráme po výskytu nežádoucích účinků, které mohou být důvodem přerušení léčby (kašel, exantém, dyspepsie, angioneurotický edém, zhoršení funkce ledvin, hyperkalemie). CHRI nebrání při upraveném dávkování, monitoraci funkce ledvin a sérového draslíku podání inhibitorů ACE ani u nemocných se srdečním selháním (15). K zesílení antihypertenzního i antiproteinurického účinku inhibitorů ACE dochází snížením přívodu soli nebo kombinací s dalšími antihypertenzivy – s diuretiky (mimo kalium šetřící), AT₁ blokátory a blokátory kalciových kanálů.

Antagonisté angiotenzinu II – blokátory AT₁ receptorů

Blokátory AT₁ receptorů (AT₁ blokátory) oproti inhibitorům ACE blokují systém renin-angio-

tenzin selektivněji a úplněji. Obě třídy antihypertenziv mají srovnatelný účinek na snížení krevního tlaku i proteinurie. AT₁ blokátory se vylučují hlavně játry nebo játry a ledvinami, nezvyšují hladinu bradykininu a ve srovnání s inhibitory ACE méně ovlivňují funkci ledvin. Nevyžadují redukcí dávkování u osob s mírnou nebo středně závažnou CHRI. Zvýšená opatrnost se doporučuje při hodnotě clearance kreatininu < 0,25 ml/s. Z hlediska výskytu nežádoucích účinků patří mezi nejlépe snášená antihypertenziva. AT₁ blokátory lze kombinovat s inhibitory ACE, s diuretiky (fixní kombinace s malou dávkou thiazidů), blokátory kalciových kanálů a beta-blokátory. Kombinace AT₁ blokátorů s inhibitory ACE výrazně snižuje proteinurii jak u diabetických (16), tak i u nediabetických onemocnění ledvin (17). Větší ovlivnění proteinurie kombinovanou farmakologickou bloádou systému renin-angiotenzin se spojeno s výraznějším antihypertenzním pů-

sobením (18). V současnosti chybí dostatečné důkazy pro příznivý vliv současného podávání inhibitorů ACE a AT₁ blokátorů na progresi CHRI u proteinurických nemocných.

Diuretika

Antihypertenzní účinnost mají již nízké dávky thiazidů (hydrochlorothiazid 12,5 mg, indapamid 1,25 mg), což je výhodné i z hlediska prevence nežádoucích projevů. Účinek thiazidů výrazně klesá při hladině sérového kreatininu > 220 μmol/l, kdy jsou nahrazovány kličkovými diuretiky. Furosemid je účinný při zvyšujícím se dávkování i u velmi pokročilé CHRI, je ale riziko ototoxicity. Nemocní s CHRI vyžadují vyšší dávkování furosemidu, protože je u nich snižena tubulární sekrece do primární moče. Velkou variabilitu rezorpce zlepšuje podání furosemidu nalačno. Výhodné je dávkování dvakrát denně. Kalium šetřící diuretika zvyšují

riziko hyperkalemie u závažnější poruchy funkce ledvin (zvláště při diabetické nefropatii), při současné léčbě inhibitory ACE, nesteroidními antirevmatiky nebo neselektivními betablokátory. U hypertoniků s chronickým srdečním selháním a CHRI léčených inhibitory ACE lze podávat malou dávku spironolaktonu (25 mg denně) při častém sledování sérového draslíku.

Blokátory kalciových kanálů (BKK)

BKK mají, při srovnatelném antihypertenzním působení s inhibitory ACE (AT₁ blokátory), menší antiproteinurický účinek. V ledvinách BKK snižují glomerulární tlak dilatací aferentní i eferentní arterioly. Antiproteinurický účinek při léčbě diabetických i nediabetických nefropatií (19) byl prokázán pouze při použití nedihydropyridinových BKK (verapamil). Podání retardovaných dihydropyridinových BKK u hypertoniků s CHRI nevyžaduje úpravu dávkování, naopak u verapamilu je nutná restrikce denní dávky. Výhodou BKK je, že nevyvolávají ortostatickou hypotenzi, bronchokonstrikci a neovlivňují lipidový či glycidový metabolismus.

Ostatní antihypertenziva

Beta-blokátory ovlivňují beta-adrenergní receptory. Většina léčebných účinků je dána bloádou beta₁ receptorů, které se vyskytují především v srdci a ledvinách. Z hlediska ledvin je, kromě ovlivnění aktivity sympatiku, důležitá inhibice tvorby reninu. Upřednostňují se beta-blokátory s vnitřní sympatomimetickou aktivitou. Redukce dávkování u osob se závažnou CHRI je nutná u hydrofilních beta-blokátorů (atenolol, labetalol, timolol). **Z antihypertenziv s centrálními účinky** se používají selektivní blokátory I₁ imidazolinových receptorů (moxonidin, rilmenidin), které snížením reabsorpce sodíku v ledvinách vedou k poklesu krevního tlaku.

Blokátory periferních alfa₁ adrenergních receptorů vedou k poklesu krevního tlaku snížením periferní cévní rezistence bez ovlivnění srdeční frekvence, srdečního výdeje či centrální hemodynamiky. U mužů s benigní hyperplazií prostaty současně ovlivňují dynamickou složku obstrukce močových cest. Výhodou všech 3 tříd antihypertenziv je, že nezvyšují hladinu krevních lipidů.

Invazivní léčba hypertenze

Invazivní léčba hypertenze při CHRI má v indikovaných případech význam u jednostranných postižení ledvin (nádory, hydronefróza, afunkční svrážetělá ledvina, velké solitární cysty) a u renovaskulární hypertenze. Úspěšný urolo-

Doporučení pro praxi

1. arteriální hypertenze je častým nálezem u CHRI, její prevalence stoupá úměrně se závažností ledvinové nedostatečnosti;
2. cílem léčby hypertenze není jen úprava krevního tlaku, ale také zpomalení progresu chronického onemocnění ledvin, ovlivnění již přítomných orgánových komplikací hypertenze a léčení dalších rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění;
3. snahou režimových opatření a farmakologické léčby hypertenze u CHRI je dosažení cílové hodnoty krevního tlaku nepřesahující 130/80 mm Hg;
4. úspěšná kontrola hypertenze vyžaduje kombinaci více antihypertenziv

gický nebo intervenčně radiologický výkon zlepšit kontrolu hypertenze a často vede ke snížení počtu podávaných antihypertenziv.

Zpomalení progresu chronické renální insuficience oddaluje přechod (a někdy mu i zabrání) do terminálního selhání ledvin a nutnost náhrady funkce ledvin dialýzou nebo transplantací ledviny. Mezi nejdůležitější léčbou ovlivnitelné faktory progresu patří účinná kontrola krevního tlaku a snížení proteinurie. Opatřením prvé volby je farmakologická blokáda systému renin-angiotenzin inhibitory ACE nebo AT₁ blokátory, která je, ve srovnání s jinými antihypertenzivy, účinnější při ovlivnění progresu jak nediabetických, tak také diabetických renálních onemocnění. Kromě účinného snížení krevního tlaku a proteinurie se na zpomalení progresu účastní specifické renoprotektivní působení inhibitorů ACE a AT₁ blokátorů, které je nezávislé na jejich antihypertenzním a antiproteinurickém působení (20). Tento specifický účinek spočívá v hemodynamickém účinku inhibitorů ACE a AT₁ blokátorů (dilatace eferentní arterioly) a inhibici zvýšené produkce a usnadnění degradace extracelulární matrix.

Literatura

1. Kaplan NM, Flynn JT. Kaplan's clinical hypertension, 9th ed., Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006: 518 s.
2. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis 2002; 39(Suppl 1): S1–S266.
3. Coresh J, Astor BC, Greene T, et al. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. Am J Kidney Dis 2003; 41: 1–12.
4. De Zeeuw D, Hillege HL, de Jong PE. The kidney, a cardiovascular risk marker and a new target for therapy. Kidney Int 2005; Suppl 98: 25–29.
5. Franklin SS, Polez VA, Wong ND, et al. Prevalence, treatment, and control of hypertension in U. S. adults, 2001–2002, overall and individually among high cardiovascular disease risk groups. J Hypertens 2006; 24(Suppl 6): S41.
6. Coresh J, Wei L, McQuillan G, et al. Prevalence of high blood pressure and elevated serum creatinine level in the United States. Arch Intern Med 2001; 161: 1207–1216.
7. Levey AS, Coresh J, Balk E, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease. Evaluation, classification, and stratification. Ann Intern Med 2003; 139: 137–147.

8. Widimský J Jr, Cífková R, Špinar J, Filipovský J, Grundmann M, Horký K, Linhart A, Monhart V, Rosolová H, Souček M, Vítovec J, Widimský J sr. za Českou společnost pro hypertenzi. Doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze – verze 2007. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. Cor et Vasa 2008; 50(1): K005–020.
9. 2007 Guidelines for the Management of Arterial HypertensionThe Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Journal of Hypertension 2007; 25: 1105–1187.
10. Monhart V. Hypertenze a ledviny. 2. rozšířené a přepracované vydání. Praha: Triton, 2007: 207 s.
11. Garcia de Vinuesa S, Luno J, Gómez-Campdera F, et al. Effect of strict blood pressure control on proteinuria in renal patients treated with different antihypertensive drugs. Nephrol Dial Transplant 2001; 16(Suppl 1): 78–81.
12. Tesaf V. Farmakoterapeutické přístupy k diabetické nefropatii. Remedia 2004; 14: 142–151
13. Misra M, Reams GP, Bauer JH. Hypertension in patients on renal replacement therapy. In: Oparil S, Weber MA (eds). Hypertension: A companion to Brenner and Rector's The Kidney. Philadelphia: WB Saunders Company, 2000: 531–539.
14. Zieglsmeier M, Hein T. Lékové interakce. Farmakoterapie v klinické praxi. Praha: Triton, 2006: 318 s.
15. Expert Consensus Document on ACE Inhibitors in Cardiovascular Disease. Eur Heart J 2004; 25: 1454–1470.
16. Jacobsen P, Andersen S, Rossing K, et al. Dual blockade of the renin-angiotensin system versus maximal recommended dose of ACE inhibition in diabetic nephropathy. Kidney Int 2003; 63: 1874–1880.
17. Nakao N, Yoshimura A, Morit 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.
18. MacKinnon M, Shurraw S, Akbari A, et al. Combination therapy with an angiotensin receptor blocker and an ACE inhibitor in proteinuric renal disease: a systematic review of the efficacy and safety data. Am J Kidney Dis 2006; 48: 8–20.
19. Bakris GL, Weir MR, Secic M, et al. Differential effects of calcium antagonist subclasses on markers nephropathy progression. Kidney Int 2004; 65: 1991–2002.
20. Maschio G, Marcantonio C, Bernich P. Lessons from large interventional trials on antihypertensive therapy in chronic renal disease. Nephrol Dial Transplant 2002; 17(Suppl 11): 47–49.

prof. MUDr. Václav Monhart, CSc.
Interní klinika 1. LF UK a ÚVN, KlinLab s. r. o.
U Vojenské nemocnice 1200, 169 02 Praha 6-Štřešovice
monhart@uvn.cz