

# Čo hovoria nové odporúčania o liečbe hypertenzie u pacientov s nefropatiou?

S. Krčméry, R. Tahotný, K. Soláriková, Z. Gábrišová, E. Palfy

## Súhrn

Optimálne kombinácie liečiv sa významným spôsobom podieľajú na orgánovej protekcii. Niektoré skupiny antihypertenzív sú podľa odporúčaní K/DOQI preferované u pacientov s nefropatiou. Viaceré klinické štúdie naznačujú, že kombinovaná terapia ACEI a sartanmi môže byť účinnejšia ako monoterapia v redukcii proteinúrie a v spomalení progresie renálnej insuficiencie. V svetle súčasných poznatkov sú kandidátmi na liečbu touto kombináciou len niektoré skupiny chorých s chronickou nefropatiou (pacienti s proteinúriou > 1 g/24 hod, s rýchlo postupujúcim úbytkom glomerulovej filtrácie v rámci aktivity chronickej glomerulonefritídy, diabetickej nefropatie, apod.). Potenciálnymi rizikami kombinácie ACEI a sartanov sú hlavne zhoršenie renálnej anémie a hyperkaliémie.

## Kľúčové slová

ACE-inhibítory – sartany – kombinovaná liečba

## Summary

**The new guidelines on the treatment of hypertension in patients with nephropathy.** Organ protection may be significantly facilitated by the use of appropriate drug combinations. According to K/DOQI, patients with nephropathy should be treated with a selected group of antihypertensives. Several clinical studies suggest that combination therapy with ACEI and sartans might be more effective than monotherapy in reducing proteinuria and delaying progression of renal insufficiency. According to current knowledge, only certain groups of patients with chronic nephropathy (patients with proteinuria > 1 g/24 hrs with fast progressing fall in glomerular filtration consequent to chronic glomerulonephritis, diabetic nephropathy etc.) are suitable for this combination therapy. Potential risks of the ACEI and sartan combination include worsened renal anaemia and hyperkalaemia.

## Keywords

ACE inhibitors – sartans – combination therapy

## ÚVOD

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

Tak ako v ostatných rozvinutých krajinách, aj na Slovensku sme svedkami

nárastu počtu pacientov s chronickým ochorením obličiek. Kým však pacienti s diabeticou nefropatiou, i pacienti s rôznymi nediabetickými chronickými ochoreniami obličiek dospejú do štádia, v ktorom potrebujú dialýzu, je u nich možné pozorovať progresívne zhoršovanie funkcie obličiek, ktoré väčšinou trvá niekoľko rokov.

Prvým klinickým príznakom progresie nefropatie je proteinúria (viac ako 200 mg bielkovín v moči/24 hod). Zvlášť pri diabetickej nefropatii sa rozoznáva jej incipientné štádium – mikroalbuminúria (20 – 200 mg albumínu v moči/24 hod). V mnohých štúdiách bolo dokázané, že proteinúria je významný nezávislý prediktor progresie renálnej insuficiencie [1–3]. Navyše už pacienti s mikroalbuminúriou majú významne

zvýšené riziko kardiovaskulárnych príhod [1,4]. Preto oddialenie vzniku alebo spomalenie progresie proteinúrie je kľúčovým cieľom liečby zameranej na ochranu obličiek a ochranu srdca.

Okrem toho 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 [2,5–7].

Cievne zmeny patria medzi rozhodujúce faktory, ktoré podmieňujú biologický vek jedinca. S pribúdajúcim vekom dochádza k dysfunkcii endotelu a fibrotické zmeny média znižujú poddajnosť ciev. Hypertenzia patrí k ochore-

niam, 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.

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

### ACE-INHIBITORY

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

Štúdií s ACE-inhibítormi u diabetikov 2. typu je celkovo málo, v štúdií UKPDS síce bolo zaznamenané spomalenie v progresii proteinúrie, ale v tomto efekte nebol rozdiel medzi kontrolnou skupinou liečenou betablokátorom, čiže priaznivý účinok v tomto prípade mala len samotná kontrola krvného tlaku [5]. V štúdií BENEDICT u 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 (ACE-inhibítory alebo sartany), keďže je dostatok dôkazov o ich účinnosti v primárnej prevencii (nielen diabetickej nefropatie, ale aj celkovej kardiovaskulárnej mortality).

### ZÁSADY LIEČBY ACE-INHIBITORMI

Predtým, ako začneme terapiu ACE-inhibítormi, musíme poznať minimálne tlak

krvi, renálne funkcie (urea, kreatinín, úroveň glomerulovej filtrácie), hepatálne funkcie, kaliému [7]. Pacient musí byť dobre hydratovaný. U rizikových pacientov je vhodná kontrola sérového kreatinínu a kália na 5. – 7. deň liečby, kde vzostup kreatinémie by nemal prevyšovať 45  $\mu\text{mol/l}$  alebo 50 % východiskovej hodnoty. Pri vzniku hyperkaliémie je nutné liečbu upraviť alebo prerušiť [8–11].

Spôsob eliminácie sa u jednotlivých ACE-inhibítorov odlišuje – 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. Optimálne kombinácie liečiv sa významným spôsobom podieľajú na orgánovej protekcii. V štúdií STAR v skupine pacientov liečených kombináciou trandolapril + verapamil došlo k významnej redukcii hladiny postprandiálnej glykémie (v priemere o 0,22  $\text{mmol/l}$ ), zatiaľ čo v skupine liečenej kombináciou losartan + hydrochlorotiazid došlo k zvýšeniu postprandiálnej glykémie o 1,44  $\text{mmol/l}$ . Ďalším veľmi dôležitým výsledkom štúdie STAR bolo zníženie rizika vzniku diabetes mellitus 2. typu u pacientov liečených kombináciou trandolapril-verapamil oproti druhej skupine [2].

Táto štúdia preukázala, že použitie tiazidových diuretík zhoršuje inzulínovú rezistenciu a kontrolu glykémie. Bolo zistené, že aj nižšia dávka tiazidového diuretika zhoršila postprandiálnu glykémiu a kombinácia s inhibítorom receptorov pre angiotenzín II, t.j. s losartanom, nekompenzovala negatívny účinok tiazidového diuretika, ako sa predtým predpokladalo. U pacientov s viacerými rizikovými faktormi treba vyberať 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 + 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 redukovat' aj vplyv hypertenzie na kardiovaskulárnu mortalitu a morbiditu. Z hľadiska prevencie kardiovaskulárnych endpointov (mozgové, koronárne a i.) rozhodujú najmä tieto mechanizmy:

1. hemodynamický – ovplyvnenie krvného tlaku a frekvencie srdca
2. metabolický (prevencia negatívneho účinku na metabolizmus tukov a glukózy)
3. 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 patogenéze 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 [12].

### Kombinácia ACE-inhibítorov a blokátorov AT1 receptorov

Obe skupiny látok poskytujú blokádu toho istého systému, ale v zásade inými mechanizmami účinku. Kombinácia ACE-inhibítorov a blokátorov AT1 receptoru má jednoznačne racionálny podklad, a to nielen pre dokonalejšiu blokádu RAS, ale aj pre vzájomnú kompenzáciu nedostatkov. Čo je však najpodstatnejšie, takáto terapia je výsledkom klinickej potreby. Viacero štúdií potvrdilo,

**Tab. 1. 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 candesartan	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 candesartan	30% redukcia proteinúrie nezávisle na TK
Rossing et al (2002)	[25]	ACEI (lisinopril vs enalapril vs captopril) + 8 mg candesartan	25% pokles proteinurie + pokles TK
Berger et al (2002)	[26]	ACEI + 8 mg candesartan	30% pokles proteinúrie + pokles TK
Laverman et al (2002)	[27]	40 mg lisinopril/100 mg losartan	10% redukcia proteinurie
Jacobsen et al (2002)	[28]	ACEI (lisinopril vs enalapril vs captopril) + 300 mg irbesartan	16% redukcia proteinurie + pokles TK
Kincaid-Smith et al (2002)	[29]	rôzne ACEI + 8 mg candesartan	18% pokles proteinurie + 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 candesartan	34% redukcia proteinúrie oproti monoterapii nezávisle na poklese TK

že kombinovaná terapia je potentnejšia v redukcii proteinúrie u pacientov s rôznymi renálnymi ochoreniami ako príslušné monoterapie.

### Doterajšie klinické skúsenosti s kombinovanou liečbou

Ako sme už spomínali, klinické štúdie s viacerými blokátormi AT1 receptorov (hlavne s irbesartanom) potvrdili ich účinnosť v prevencii a redukcii mikroalbuminúrie a proteinúrie u pacientov s 2. typom diabetu. Neodpovedali však na otázku, či sú sartany rovnako alebo viac účinné v prevencii progresie renálnej insuficiencie ako ACE-inhibítory, resp. či ich kombinácia s ACE-inhibítormi má vyššiu účinnosť než monoterapie. Počet klinických štúdií porovnávajúcich efektivitu kombinácie ACE-inhibítorov a blokátorov AT1 receptorov s príslušnými monoterapiami u pacientov s rôznymi renálnymi ochoreniami začal narastať po roku 2000 (tab. 1). Tieto štúdie vzhľadom na svoj rozsah nemohli sledovať dlhodobý vývoj renálneho ochorenia, ale pri väčšine z nich došlo k re-

dukcii proteinúrie, ktorá bola výraznejšie redukovaná pri použití kombinovanej liečby oproti príslušným monoterapiám. Niekedy sa význam kombinácie ACE-inhibítorov a sartanov u pacientov s renálnymi ochoreniami spochybňuje výsledkami štúdie ONTARGET, ktorá sledovala dodatočnú orgánovú protekciu po pridaní telmisartanu k ACE-inhibítoru ramiprilu u pacientov s artériovou hypertenziou [33]. V tejto štúdií sa ukázal byť telmisartan 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 ramipril a telmisartan v tejto štúdií 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 „renálnu dysfunkciu“
- priemerné hodnoty systolického a diastolického krvného tlaku pacientov pri zaradení do štúdie nedosahovali hodnoty, pri ktorých by bolo možné očakávať benefit kombinácie ACE-inhibítora a sartanu.

Teda ani výsledky štúdie ONTARGET nič nemenia na tom, čo ukázali výsledky väčšiny klinických štúdií sumarizovaných v tab. 1 [15–32]:

- dvojité blokáda systému RAAS (ACE-inhibítory + sartany) prináša u indikovaných pacientov významné zníženie proteinúrie a zároveň v mnohých prípadoch spomalenie progresie renálnej insuficiencie [14]
- aditívny antiproteinurický účinok bol potvrdený u diabetickej i nediabetickej nefropatie
- kľúčová úloha kontroly krvného tlaku a zároveň zníženia proteinúrie pre zachovanie obličkovej funkcie u nefrologických pacientov je nespochybniteľná.

## Aké sú riziká kombinácie ACE-inhibítorov a sartanov?

V prvom rade treba konštatovať a potvrdili to aj výsledky viacerých štúdií v tab. 1, že táto kombinácia je lepšie tolerovaná, ako sa pôvodne myslelo, a riziko zhoršenia obličkovej funkcie je pri dodržaní obvyklých zásad minimálne. Známy je súvis podávania ACE-inhibítorov a zhoršenia renálnej anémie u pacientov s renálnou insuficienciou. V nedávno publikovanej štúdií [16] došlo k signifikantnému poklesu hladiny hemoglobínu u pacientov liečených kombináciou ramipril + irbesartan oproti skupine pacientov liečených samotným irbesartanom. V niektorých štúdiách uvedených v tab. 1 boli zaznamenané vyššie hodnoty draslíka v sére u pacientov liečených kombináciou ACEI + sartan oproti pacientom liečeným monoterapiou. Preto všetci pacienti by 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 antagonisti aldosterónu (spironolaktón, eplerenon) [14].

## ZÁVER

Inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu ako aj blokátory AT1 receptorov majú jednoznačne priaznivý vplyv na progresiu diabetickej i nediabetickej nefropatie v akomkoľvek štádiu ochorenia. ACE-inhibítory používame pri liečbe pacientov s nediabetickým chronickým renálnym ochorením a s diabetickou nefropatiou u diabetes mellitus 1. a 2. typu, a to aj v prípade, že sa jedná o normotenzných pacientov bez artériovej hypertenzie.

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

Sú teda všetci pacienti s chronickou renálnou insuficienciou kandidátmi na kombináciu ACE-inhibítorov a sartanov? 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 hod, 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 ACE-inhibítorom alebo sartanom a vyžadujú kombináciu antihypertenzív. Takíto pacienti s terapiou, napriek ktorej pretrváva výrazná proteinúria, majú vysoké riziko progresie renálneho ochorenia a budú z kombinovanej terapie profitovať najviac.

## Literatúra

1. Mikeš Z. Valsartan a hydrochlorotiazid - výhodná kombinácia v ambulantnej liečbe hypertenzie seniorov. *Geriatria* 2007, 1: 5-11.
2. Rosolová H. Studie STAR. *Lékařské listy* 2008; 4: 7-8.
3. Krčméry S, Tahotný R, Soláriková K. Využitie nefroprotektívnych účinkov ACE-inhibítorov a sartanov - kedy ich indikovať? *Interná medicína* 2006; 6: 525-530.
4. Krčméry S, Dukát A, Murín J. Aktuálne problémy internej medicíny - nefrológie. *Via Practica* 2007; 4(11): 540-542.
5. Ďuriš I, Hulín I, Bernadič M. Princípy internej medicíny. Bratislava: SAP 2001: 588-596, 1253-1257.
6. The BENEDICT Group. The BERgamo Nephrologic Diabetes Complications Trial. *N Engl J Med* 2004; 351(19): 1934-1936.
7. Gajdoš M. Miesto inhibítorov angiotenzín konvertujúceho enzýmu v klinickej praxi. *Edukafarm medinews* 2005; 2: 122-125.
8. Vítovec J, Špinar J et al. *Farmakoterapie kardiovaskulárních onemocnění*. 2nd ed. Praha: Grada Publishing 2004.
9. Databáza AISLP [on-line]. Dostupné z: www.aislp.cz.
10. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension - European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertension* 2003; 21(2): 1011-1053.
11. Phillips PA, Hodsman GP, Johnston CI. Neuroendocrine mechanisms and cardiovascular homeostasis in the elderly. *Cardiovasc Drugs Ther* 1991; 4 (Suppl 6): 1209-1213.
12. Voors AA, Ruilope LM. Angiotensin receptor blockers in 2005. An expanding area in cardiovascular and renal disease. Utrecht: Academic Pharmaceuticals Productions 2005.
13. Momba S, Kaplan NM. *Hypertension and renin angiotensin system*. New York: Pergamon Press 1998.
14. 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.
15. 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(9352): 117-124.

16. Iodice C, Balletta MM, Minutolo R et al. Maximal suppression of renin-angiotensin system in nonproliferative glomerulonephritis. *Kidney Int* 2003; 63(6): 2214-2221.
17. National kidney foundation K/DOQI guidelines 2010 [on-line]. Dostupné z: [http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines\\_bp/guide\\_7.htm](http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines_bp/guide_7.htm).
18. Prehodnotenie Európskych odporúčaní manažmentu hypertenzie: Dokument Pracovnej skupiny Európskej hypertenziologickej spoločnosti, *Kardiológia* 2010; 19(2):147-153.
19. National kidney foundation K/DOQI guidelines 2010 [on-line]. Dostupné z: [http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines\\_bp/guide\\_11.htm](http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines_bp/guide_11.htm).
20. Zoccali V, Valvo E, Russo D et al. Antiproteinuric effect of losartan in patients with renal diseases. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 234-235.
21. Russo D, Pisani A, Balletta 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.
22. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I et al. Randomised 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.
23. Russo D, Minutolo R, Pisani A et al. Co-administration of losartan and enalapril exerts additive antiproteinuric effects in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2001; 38(1): 18-25.
24. 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.
25. Rossing K, Christensen PK, Jensen BR et al. Dual blockade of the renin-angiotensin system in diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2002; 25(1): 95-100.
26. 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.
27. 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.
28. Jacobsen P, Andersen S, Rossing 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.
29. 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.

30. 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.

31. Renke M, Tylicki L, Rutkowski P et al. Low-dose angiotensin II receptor antagonists and angiotensin II-converting enzyme inhibitors alone or in combina-

tion for treatment of primary glomerulonephritis. *Scand J Urol Nephrol* 2004; 38(5): 427-433.

32. 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 Cir J* 2007; 37(4):173-179.

33. 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: 1547-1559.

doc. MUDr. Silvester Krčméry, CSc.  
MUDr. Rastislav Tahotný  
prim. MUDr. Klára Soláriková  
MUDr. Zuzana Gábríšová  
MUDr. Ella Palfy

II. Klinika geriatric LF UK a UNsP  
Milosrdní bratia, Bratislava  
skrcmery@milosrdni.sk