

Asymetrický dimethylarginin jako cíl farmakoterapie

Beltofski J, Kedra A. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) as a target for pharmacotherapy. *Pharmacol Rep* 2006;58:159–178.

Asymetrický dimethylarginin (ADMA) je syntetizován methylací argininu z proteinového zbytku enzymem protein-arginin-transferázou (PRMT), a vzniká tedy při proteolýze. ADMA je kompetitivní inhibitor NO syntázy a může významně snížit účinek NO. ADMA se vylučuje renální exkrecí nebo je metabolizován prostřednictvím dimethylarginin-dimethylaminohydrolázy (DDAH) na citrulin a dimethylamin. Vedle ADMA se PRMT účastní na syntéze dvou dalších methylargininů, tj. nomomethylargininu (L-NMMA) a syntetického dimethylargininu (SDMA). L-NMMA inhibuje také NO syntázu, ale jeho koncentrace v cirkulaci je mnohem nižší než u ADMA. SDMA je z tohoto aspektu inaktivní. Plazmatická koncentrace ADMA je významně zvýšena u nemocných v chronické renální insuficienci a selhání, ale také po transplantaci ledviny v závislosti na funkci ledviny.

Střední zvýšení ADMA bylo opakovaně popsáno u řady dalších chorob a metabolických odchylek, jako jsou hyperlipidémie, diabetes mellitus, arteriální hypertenze, hyperhomocysteinémie či srdeční selhání. Bylo opakovaně prokázáno, že zvýšená koncentrace ADMA pozitivně koreluje s markery aterosklerózy, jako je např. tloušťka intimy-media karotické arterie a má i prediktivní hodnotu pro akutní kardiovaskulární komplikace v prospektivních studiích.

Teoreticky může docházet ke zvýšení ADMA čtyřmi mechanismy: 1) zvýšenou methylací proteinů enzymem PRMT, 2) akcentovanou proteolýzou a vznikem preformovaných methylargininů, 3) porušenou renální exkrecí a 4) poruchou metabolismu DDAH.

Ke zvýšení ADMA může dojít po hypervolemických stavech, jakou jsou srdeční a renální selhání či zvýšený přísun soli. Také u hyperkatabolických stavů (např. endotoxémie, hyperparathyreóza, rhabdomyolýza) byly zjištěny zvýšené hodnoty plazmatické ADMA. Porušená renální eliminace vede k retenci a zvýšení hodnot ADMA při snížení funkce ledvin, ale může se také podílet na zvýšení ADMA při hemoragickém či septickém šoku. Zdá se však, že celkově je nejčastějším mechanismem vedoucím k akumulaci ADMA porušený metabolismus DDAH, na kterém se mohou podílet i aktivity prozánětlivých cytokinů, a vedou k vyšším hodnotám u nemocných s jaterní dysfunkcí.

NO, produkovaný kontinuálně endoteliálními buňkami, je základním antiaterogenním faktorem: inhibuje oxidaci LDL, redukuje adhezi monocytů k endotelium a proliferaci buněk hladké svaloviny či snižuje aktivitu krevních destiček. Naopak ADMA stimuluje řadu procesů spojených s aterosklerózou, jako je zvýšená adhezivita monocytů, exprese proinflammatických a chemotaktických faktorů, akumulace oxidovaných LDL v makrofázích apod. U nemocných v chronické renální insuficienci je zvýšení ADMA doprovázeno i zvýšením SDMA.

Účinek léků na metabolismus ADMA

- 1. Inhibitory ACE, blokátory receptorů AT₁, pro angiotensin II (ARB) a antagonisté aldosteronu** jsou látky určené hlavně k léčbě hypertenze, srdečního selhání a ovlivnění proteinurie u nefrologicky nemocných. Ačkoli bylo v řadě studií prokázáno, že podávání těchto látek snižuje plazmatickou koncentraci ADMA, mechanismus, jímž inhibitory RAAS ovlivňují metabolismus ADMA, není dosud jasný. Angiotensin II zvyšuje tvorbu ROS prostřednictvím cévní NADPH oxidázy. Po inaktivaci DDAH prostřednictvím ROS, inhibitorů ACE a ARB mohou ovlivnit ADMA snížením oxidačního stresu.
- 2. Statiny** jsou kompetitivní inhibitory 3-hydroxy-3-methylglutaryl-koenzym A reduktázy – limitního enzymu biosyntézy cholesterolu. Vedle snížení plazmatické koncentrace cholesterolu zvyšují expresi eNOS, inhibují adhezi leukocytů a destiček k endotelu, proliferaci buněk hladké svaloviny cév a snižují oxidační stres. Ačkoli tedy významně ovlivňují hyperlipidémii a ROS, nebyl dosud prokázán vliv na koncentraci ADMA v krátkodobější studii (jedinou výjimkou byl rosuvastatin v šestitýdenní studii s poklesem ADMA o 18 %).
- 3. Fibráty** – agonisté peroxisomového proliferativního receptoru α (PPAR- α) ovlivňující hladinu triglyceridů – neměly ve starších studiích prokazatelný vliv na hladinu ADMA. Nověji se ukázalo, že fibráty mohou koncentraci ADMA snížit. Podání niacinu ovlivňuje též hyperlipidémii; v dávce 1,5–2 g/den po dobu šesti týdnů snížil niacin ADMA o 8–12 %. Možným mechanismem je, že niacin redukuje syntézu methylargininů, protože při metabolismu niacinu je vysoce aktivní methylace (kompetice s methylací proteinů).
Thiazolidindiony, agonisté peroxisomového proliferativního aktivního receptoru γ (PPAR- γ), které se podílejí na kontrole diferenciaci adipocytů a sacharidovém metabolismu, mohou ovlivněním inzulinové rezistence ovlivnit i koncentrace ADMA (rosiglitazon 4 mg/den týdně + 8 mg/den po 8 týdnů snížil ADMA o 30 %).
- 4. Estrogeny** mohou významně ovlivnit metabolismus ADMA, což souvisí s jejich celkovým ochranným účinkem na kardiovaskulární aparát. Nicméně jejich praktické užití je nevelké a celkový dopad na procesy provázející endoteliální dysfunkci limitované. Fytoestrogeny neměly žádný prokazatelný účinek.
- 5. Kyselina acetylsalicylová** může svým antioxidačním účinkem snížit koncentraci ADMA. Podobný nálezný byl prokázán i při **podávání vitaminů ovlivňujících metabolismus homocysteinu**, především pak podávání kyseliny listové (5 g/den týdně, dále 1 mg/d po 37 týdnů). Plazmatická koncentrace homocysteinu klesla až o 5 % a ADMA až o 70 %. Při podávání **ω -3-polyneenasycených mastných kyselin a retinoidů** nebyl prokázán významnější vliv na hladinu ADMA. Naproti tomu, podávání **rekombinantního lidského erytropoetinu (EPO)** bylo spojeno se zvýšením ADMA ve spojení se zvýšenou tvorbou ROS. Tento nálezný však nebyl nověji prokázán.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Výzkum v problematice ADMA probíhá již téměř patnáct let a není pochyb v tom, že ADMA je syntetizován v savcích buňkách a ovlivňuje aktivitu NOS za fyziologických i patofyziologických podmínek. Nicméně, zvláště u nemocných v renální insuficienci není zcela jasné, zda ADMA je pouze retenčním produktem při snížené renální funkci, a tedy jeho metabolizaci, či je přímo uremickým toxinem ovlivňujícím rozvoj kardiovaskulárních komplikací. Studie u nemocných po transplantaci ledviny ukázaly, že s rozvojem renální funkce původně velmi zvýšená koncentrace ADMA klesá, ale při výborné funkci transplantované ledviny zůstává dvojnásobně až trojnásobně vyšší než u zdravých jedinců. (Podobné nálezy zjišťujeme i u některých adipocytokinů, jako je leptin či adiponektin, a u homocysteinu). Nepochybně zde tedy hrají roli další, ne dosud objasněné faktory, jako je např. inzulinorezistence, hypertenze, obezita a pravděpodobně též užívání imunosupresiv. Také samotné stanovení ADMA v plazmě neodpovídá jeho koncentraci v buňkách a významnou roli hraje i přísun či rozpad proteinů (arginin).

Přes všechna tato úskalí je zřejmé, že farmakologickému ovlivnění ADMA se věnuje velké úsilí. Uvedené skupiny léků mohou z tohoto hlediska hrát významnou roli, i když nejvíce podporujících důkazů bylo zatím spojeno s podáváním inhibitorů ACE, sartanů a estrogenů, zatímco studie s fibráty, thiazolidindiony, metforminem, ASA a ω -3 MK vyžaduje další potvrzení. V publikaci udávány nepříznivý účinek rHuEPO však nebyl na EDTA kongresu 2006 v prezentované experimentální studii skupiny prof. Flisera potvrzen.

Literatura

- Fleck C, Schweitzer F, Karge E, et al. Serum concentrations of asymmetric (ADMA) and symmetric (SDMA) dimethylarginine in patients with chronic kidney diseases. Clin Chim Acta, 2003, 336, 1–12.
- Ito A, Egashira K, Narishige T, et al. Angiotensin-converting enzyme activity is involved in the mechanism of increased endogenous nitric oxide synthase inhibitor in patients with type 2 diabetes mellitus. Circ J, 2002, 66, 811–815.
- Kielstein JT, Zoccali C. Asymmetric dimethylarginine: a cardiovascular risk factor and a uremic toxin coming of age? Am J Kidney Dis 2005;46:186–202.
- Lu TM, Ding YA, Leu HB, et al. Effect of rosuvastatin on plasma levels of asymmetric dimethylarginine in patients with hypercholesterolemia. Am J Cardiol 2004;94:157–161.
- Westphal S, Borucki K, Luley C, et al. Treatment with niacin lowers ADMA. Atherosclerosis, 2006, 184, 448–450.

„Nízká dávka“ dopaminu zhoršuje renální perfuzi u nemocných s akutním selháním ledvin

Lauschke A, Teichgräber UKM, Frei U, Eckart, KU. „Low-dose“ dopamin worsens renal perfusion in patients with renal failure. Kidney Int 2006;69:1669–1674.

Nízké, tzv. perfuzní dávky dopaminu se dosud často užívají na jednotkách intenzivní péče pro předpokládaný renoprotektivní efekt, ale řada prospektivních i retrospektivních studií v poslední době tento účinek nepotvrdila. Vzhledem k heterogenitě sledovaných pacientů chyběla dosud prospektivní, dvojitě slepá, randomizovaná

kontrolovaná studie s cross-over designem, kterou realizovali výše uvedení autoři v souboru celkem 40 nemocných: 10 nemocných bez známek akutního selhání ledvin (ARF) a 30 s ARF (z nichž 20 nedostávalo noradrenalin a 10 ano). Nemocní byli hospitalizováni na jednotce intenzivní péče Univerzitní kliniky v Charité v Berlíně. Základní diagnózy byly značně heterogenní (kardiovaskulární výkony, krvácení do GIT, akutní koronární syndrom a srdeční selhání komplikované močovou infekcí), dva nemocní byli ventilováni. Ve skupině ARF bylo ventilováno 73 % nemocných a základní diagnózy zahrnují sepsi, pankreatitidu, pneumonii, srdeční selhání, krvácení do GIT a CNS.

Jedenáct nemocných s ARF bylo oligoanurických. Pomocí dopplerovské sonografie byl měřen index rezistence (RI) a pulsatilní index (PI) při podávání dopaminu v dávce 2 μ g/kg/min a placebo ve čtyřech následujících periodách po 60 min u všech vybraných skupin.

Byl prokázán rozdíl mezi skupinou bez ARF, kde byl vasodilatační účinek částečně prokázán, a skupinou s ARF, kde podání dopaminu indukovalo paradoxně vasokonstrikci, a to především ve skupině nad 55 roků věku (22 nemocných) bez podávání noradrenalinu. Dle autorů studie jsou tak přineseny důkazy o tom, že nízké dávky dopaminu nevedou při ARF k vasodilataci, a tedy k podpoře perfuze i diurézy, ale naopak renální perfuzi zhoršují.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Dopamin je endogenní katecholamin, který ovlivňuje více katecholaminových receptorů v závislosti na podané dávce. Infuzní podávání dávky 2–5 μ g/kg/min má primárně dopaminergní účinek, zatímco u dávky převyšující 5 μ g/kg/min převažuje účinek β -adrenergní s ovlivněním účinku α -adrenergního. Déle než tři poslední desetiletí se tyto nízké dávky dopaminu (< 5 μ g/kg/min) široce užívaly v intenzivní medicíně s vizí pozitivního renoprotektivního účinku. Podkladem pro tyto hypotézy byly nálezy u zdravých jedinců a experimentálních zvířat, u nichž podávání nízkých dávek dopaminu vedlo k vasodilataci, vzestupu průtoku krve ledvinou a zvýšení diurézy. Předpokládalo se, že dopamin v této dávce může též snížit vasokonstrikci vyvolanou noradrenalinem, a to 1) stimulací dopaminergních receptorů-1 v renálních cévách, 2) dopaminergních receptorů-2 inhibujícími uvolnění noradrenalinu z presynaptického nervového zakončení a 3) ovlivněním receptorů-1 a -2 v tubulárních buňkách inhibujícími Na^+/K^+ ATPázu, a tím indukující natriurézu. V poslední době však byly tyto účinky u nefrologických nemocných zpochybnovány. Některé studie ukazovaly vliv alespoň na diurézu. Prospektivní randomizovaná kontrolovaná studie Australské a Novozélandské společnosti intenzivní péče však žádné pozitivní účinky nepotvrdila. Navíc ukázala, že nízké dávky dopaminu nezastaví rozvoj ARF a jeho reverzibilitu, ani neovlivní potřebu dialyzačního léčení. Z komentovaného článku navíc vyplývá, že je rozdíl v účinku dopaminu u nemocných bez ARF (částečný