

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 savčích 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 dvoj- 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 udáváný 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 zahrnujely 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 ohledu na systémovou hemodynamiku, a dále u 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 inhibujících uvolnění noradrenalinu z presynaptického nervového zakončení a 3) ovlivněním receptorů-1 a -2 v tubulárních buňkách inhibujících $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATPázu}$, a tím indukující natriurézu. V poslední době však byly tyto účinky u nefrologických nemocných zpochybňovány. 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

vliv) a s ARF (zhoršená perfuze), a to i vzhledem k věku (horší výsledky nad 55 roků věku).

Je tedy zřejmé, že systematické podávání nízkých dávek dopaminu u nemocných s koncentrací kreatininu $> 200 \mu\text{g/l}$ nemá prokazatelně žádné krátko- ani dlouhodobé pozitivní účinky.

Literatura

Bellomo R, Chapman M, Finfer S, et al. Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomised trial. Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group. Lancet 2000;356:2139–2143.

Carcoana OV, Hines RL. Is renal dose dopamine protective or therapeutic? Yes. Crit Care Clin 1996;12:677–685.

Denton MD, Chertow GM, Brady HR. 'Renal-dose' dopamine for the treatment of acute renal failure: scientific rationale experimental studies and clinical trials. Kidney Int 1996;50:4–14.

Léčba IgA nefropatie

Barratt J, Feehally J. Treatment of IgA nephropathy. Kidney Int 2006;69:1934–1938.

Nefropatie s ukládáním depozit z imunoglobulinu A (IgAN) je nejčastější idiopatickou glomerulonefritidou ve všech zemích, kde se provádějí renální biopsie, a představuje důležitou příčinu konečného selhání ledvin. Proto má léčba tohoto onemocnění vedoucí ke zpomalení progresu choroby zásadní medicínsko-ekonomický dopad. Přibližně 25 až 30 % nemocných s IgAN progreduje během 20–25 let trvání onemocnění do stadia terminálního selhání ledvin. Jen asi 10 % neléčených nemocných může spontánně stabilizovat či znormálnízovat patologický nále v močovém sedimentu. Na progresi onemocnění má jistě vliv nejen histologický nále v renální biopsii, ale i kontrola krevního tlaku a velikost proteinurie (i když podle některých studií mohou tyto faktory ovlivňovat progresi IgAN jen ze 30 %).

Bohužel, k dispozici je stále velmi málo randomizovaných terapeutických studií, které by navíc měly dobře navržené uspořádání (včetně definování cílových parametrů a stratifikace pacientů) a zahrnovaly některé nezbytné kroky, požadované pro současné studie. Důvodem může být nejspíše pomalá progres IgAN, což vyžaduje nemocné sledovat v dlouhém časovém intervalu, navíc by studie zahrnující větší počet nemocných musela mít nepochybně mezinárodní rozměr. Autoři této práce si dali za cíl kriticky zhodnotit dostupné randomizované kontrolované studie a vytvořit určité doporučení pro léčbu nemocných s IgAN.

Klinicky se IgAN manifestuje asymptomatickou mikroskopickou hematurií s proteinurií či bez ní. S postupujícím věkem se zvyšuje pravděpodobnost současného výskytu zhoršené renální funkce a hypertenze jako první manifestace onemocnění. Makroskopická hematurie, nastupující po infekci horních cest dýchacích, se typicky vyskytuje ve druhé až třetí dekádě života, a prakticky nikdy se s ní nesetkáme po 40. roce života. Nefrotický syndrom (často při koincidenci IgAN s minimálními změnami glomerulů), stejně jako akutní renální selhání u IgAN, je popisován zhruba u 5 % nemocných. Akutní renální selhání může být způsobeno současně přítomnou akutní tubulární nekrozou či srpkovitou formou nefritidy.

Léčebné strategie IgA nefropatie	
Klinické projevy IgAN	Doporučená terapie
Opakované makroskopické HU se zachovanou renální funkcí	Bez specifické terapie (ATB ani tonsilektomie neovlivňují průběh)
Proteinurie $< 1 \text{ g/24 h} \pm$ mikroskop. HU	Bez specifické terapie
Proteinurie $> 1 \text{ g/24 h} \pm$ mikroskop. HU	Kombinace inhibitorů ACE + sartanů
Akutní renální selhání Akutní tubulární nekróza Srpkovitá IgAN (s malými a ne chronickými změnami) Indukce (~ 8 týdnů)	Podpůrná léčba Prednison 0,5–1 mg/kg/den + cyklofosfamid 2 mg/kg/den Prednison v sestupné dávce + azathioprin 2,5 mg/kg/den
Udržovací léčba	
Nefrotický syndrom S minimálními změnami dle ELMI	Prednison 0,5–1 mg/kg/den 8 týdnů, dále dle odezvy
Se strukturálními změnami glomerulů	Bez specifické léčby
Hypertenze	Cílový TK u nemocných s proteinurií $> 1 \text{ g/24 h}$ by měl být 125/75 mm Hg Nejlépe inhibitory ACE + sartany

Stále neexistuje léčba, která by zabránila mesangiální depozici IgA, a tak se **většina léčebných opatření** zaměřuje na redukci imunitní a zánětlivé odpovědi v glomerulech a tubulo-intersticiu. Základní přehled léčebné strategie je shrnut v tabulce.

Rekurentní makroskopická hematurie. Její epizody spontánně vymizí většinou do dvou až tří dní. Jsou spouštěny infekcemi postihujícími hlavně sliznice horních cest dýchacích. Profylaktická terapie antibiotiky neovlivní dobu trvání hematurie ani celkovou prognózu nemocných. Dříve hojně prováděná tonsilektomie má nyní zastánce především v Japonsku, odkud pocházejí i dvě randomizované studie. Závěry těchto studií ale nejsou z hlediska dlouhodobé prognózy onemocnění jednoznačné.

Izolovaná mikroskopická hematurie bez/s malou proteinurií. Je obecně akceptováno, že tito nemocní s proteinurií $< 1 \text{ g/den}$ nevyžadují specifickou terapii, pouze sledování.

Srpkovitá forma IgAN. Tato forma IgAN má i přes podávání kombinované imunosupresivní terapie horší prognózu než srpkovité formy ANCA-asociovaných vaskulitid. Udává se, že renální přežívání srpkovité IgAN je 50 % v prvním roce a jen 20 % v pátém roce od stanovení diagnózy. Pro léčbu této formy IgAN chybějí randomizované kontrolované studie. Ojedinelé práce doporučují kromě kombinované imunosuprese provádět i plazmaferézy. Podle doporučení autorů článku by ke kombinované léčbě vysokými dávkami kortikosteroidů a cyklofosfamidem měli být indikováni nemocní s více než 10 % srpků v renální biopsii, s aktivními známkami glomerulárního či tubulo-intersticiálního poškození a bez známek chronického poškození, u nichž dochází k rychlému zhoršování renální funkce.

Nefrotický syndrom u IgAN. Terapeutický zásah se v tomto případě musí striktně opírat o výsledek renální biopsie. Velkou proteinurií totiž může způsobit koincidenci IgAN s minimálními změnami glomerulů, ale i těžké strukturální poškození glomerulů (popřípadě intersticiální změny), vedoucí k progresivní renální dysfunkci. V prvním případě je indikována léčba kortikosteroidy, ve druhém jen léčba symptomatická.