

## Spironolacton dále významně snižuje albuminurii u diabetiků 1. typu s nefropatií léčených inhibitory ACE nebo antagonisty angiotensinu

Schjoedt KJ, Rossing K, et al. Beneficial impact of spironolactone in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2005;68:2829–2836.

Zlepšení kontroly hypertenze a léčba inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (ACE) nebo blokátory receptorů  $AT_1$  pro angiotensin II významně (o 30–50 %) zpomalují progresi renální insuficience. K příznivému účinku léčby inhibitory ACE a/nebo blokátory receptorů  $AT_1$  pro angiotensin II může přispívat i inhibice syntézy aldosteronu. V experimentu má aldosteron prozánětlivé účinky, vyvolává endotelovou dysfunkci, glomerulosklerózu a poškození tubulů, a může tak hrát důležitou roli v progresi chronických nefropatií (Epstein, 2001).

Během léčby blokátory receptorů  $AT_1$  pro angiotensin II, resp. inhibitory ACE u diabetiků 1. typu (Schjoedt et al., 2004), resp. 2. typu (Sato et al., 2003), plazmatická koncentrace aldosteronu zpočátku klesá, ale až u 40 % pacientů se po určité době přes pokračující léčbu vrací k normě. U pacientů, u nichž došlo přes léčbu losartanem k vzestupu plazmatického aldosteronu, byla rychlost poklesu glomerulární filtrace větší než u pacientů s trvale sníženou plazmatickou koncentrací aldosteronu (Schjoedt et al., 2004). Otevřené, nekontrolované studie se spironolactonem nebo selektivním antagonistou aldosteronu eplerenonem ukázaly možný antiproteinurický účinek antagonistů aldosteronu, randomizované studie s antagonisty aldosteronu u chronických nefropatií zatím chyběly.

Do komentované studie bylo zařazeno 22 pacientů (16 mužů a 6 žen) s diabetickou nefropatií (s proteinurií > 300 mg/24 h). U všech nemocných šlo o perzistující proteinurii, všichni pacienti měli současně diabetickou nefropatii a neměli žádné známky jiného renálního onemocnění. Ze studie byli vyloučeni mj. pacienti s glomerulární filtrací < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, plazmatickou koncentrací kalie > 4,5 mmol/l nebo stenózou renální tepny. V průběhu studie byli vyřazeni pacienti se systolickým krevním tlakem < 100 mm Hg, vzestupem plazmatické koncentrace kreatininu o > 35 % během prvních dvou týdnů léčby nebo s plazmatickou koncentrací kalie > 5,5 mmol/l.

Komentovaná studie byla randomizovaná, dvojitě maskovaná, placebem kontrolovaná a zkřížená, tvořená dvěma léčebnými obdobími vždy o délce dvou měsíců bez vymývací periody. V každém období užívali pacienti v náhodném pořadí jednu tabletu obsahující 25 mg spironolactonu nebo jednu tabletu placeba jednou denně. Studovaná medikace byla přijata k dosavadní antihypertenzní léčbě včetně inhibitoru ACE (14 pacientů) nebo blokátoru receptorů  $AT_1$  pro angiotensin II (6 pacientů) v běžných dávkách. Všichni pacienti s výjimkou jednoho užívali diuretika. Dávka všech léků se během studie neměnila.

Primárním sledovaným parametrem byla albuminurie (měřená turbidimetricky), sekundárními sledovanými parametry byl 24hodinový krevní tlak (ambulantní monitorace krevního tlaku) a glomerulární filtrace (stanovená jako plazmatická clearance 51 Cr-EDTA). Po jednom, dvou a čtyřech týdnech od zahájení léčby byla stanovena plazmatická koncentrace kreatininu a kalie. Dva pacienti museli být ze studie vyřazeni, jeden pro hypotenzi, druhý pro hyperkalémii. U dalších dvou pacientů byla hyperkalémie (5,0–5,4 mmol/l) zvládnuta buď dietou s nízkým obsahem draslíku, nebo podáváním pryskyřice. U jednoho pacienta došlo k přechodnému vzestupu plazmatické koncentrace kreatininu o 33 %.

Při léčbě spironolactonem klesla ve srovnání s léčbou placebem albuminurie o 30 %. K poklesu albuminurie došlo u 17 z 20 pacientů. Během léčby spironolactonem byl zaznamenán statisticky nevýznamný trend k poklesu glomerulární filtrace o 3,4 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a k vzestupu plazmatické koncentrace kreatininu o 5 μmol/l. V důsledku toho došlo při léčbě spironolactonem k ještě výraznějšímu poklesu frakční exkrece albuminu (poměru mezi albuminurií a glomerulární filtrací o 35 %) než byl samotný pokles albuminurie. Při léčbě spironolactonem došlo ke statisticky významnému poklesu krevního tlaku ve dne (o 10/5 mm Hg), krevní tlak v noci se statisticky významně nezměnil. Léčba spironolactonem vedla k vzestupu plazmatického aldosteronu o 54 % a plazmatické reninové aktivity o 38 %. Plazmatická koncentrace sodíku a draslíku se při léčbě spironolactonem významně nezměnila. Pokles albuminurie koreloval s poklesem glomerulární filtrace a se změnou plazmatické reninové aktivity, ale nikoli se změnou krevního tlaku nebo plazmatického aldosteronu.

Léčbou spironolactonem lze tedy navodit u diabetiků 1. typu s nefropatií léčených inhibitory ACE nebo blokátory receptorů  $AT_1$  pro angiotensin II další významný pokles albuminurie.

### KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

*Aldosteron může přispívat k progresi chronické renální insuficience nezávisle na angiotensinu II svými účinky hemodynamickými (renální vazokonstrikcí) i nehemodynamickými (stimulace infiltrace renálního intersticia makrofágy, stimulace fibrózy intersticia prostřednictvím TGF-β1 a PAI-1).*

*Blokátory receptorů  $AT_1$  pro angiotensin II mohou blokovat účinky aldosteronu zprostředkované intracelulárním mineralokortikoidním receptorem, neovlivní však zcela např. aldosteronem indukovanou renální vazokonstrikci, která je alespoň zčásti na mineralokortikoidním receptoru a genomových mechanismech nezávislá. Mechanismus antiproteinurického účinku antagonisty aldosteronu není zcela jasný, ale korelace mezi poklesem albuminurie a glomerulární filtrace naznačuje ve shodě s experimentálními daty, že by spironolacton mohl snižovat glomerulární tlak.*



*Komentovaná randomizovaná studie potvrdila pozorování předchozích otevřených studií, že podáváním spironolactonu lze u pacientů s diabetickou nefropatií (včetně pacientů již léčených inhibitory ACE) snížit albuminurii (Chrysostomou et al., 2001; Sato et al., 2003; Rachmani et al., 2004). Výrazného antiproteinurického účinku lze dosáhnout u hypertenzních mikroalbuminurických pacientů s diabetem 2. typu i podáváním selektivního antagonisty aldosteronu – eplerenonu. Pokles plazmatického aldosteronu se může podílet i na renoprotektivním účinku inhibitorů ACE, antagonistů angiotensinu nebo jejich kombinace. Pokles plazmatické koncentrace aldosteronu je ale u části pacientů léčených inhibitory ACE nebo blokátory receptorů  $AT_1$  pro angiotensin II jen přechodný a právě únik aldosteronu z inhibice antagonisty angiotensinu či inhibitory ACE může vést k rezistenci na jejich účinek a progresi onemocnění. Antiproteinurický účinek spironolactonu může být pochopitelně závislý na podávané dávce, vyšší dávky než 25 mg denně však mohou i u pacientů s jen mírně až středně sníženou glomerulární filtrací výrazně zvýšit riziko hyperkalémie.*

*I když sekundární analýza studií IDNT a RENAAL ukázala, že krátkodobé snížení proteinurie o 50 % je spojeno se snížením rizika vývoje terminálního selhání ledvin také zhruba o 50 % (de Zeeuw et al., 2004; Atkins et al., 2005), bude třeba pochopitelně teprve ukázat, zda je i v případě spironolactonu jeho krátkodobý antiproteinurický účinek spojen s dlouhodobým účinkem renoprotektivním. Odpověď na tuto otázku by mohla poskytnout pouze dostatečně velká dlouhodobá prospektivní randomizovaná, placebem kontrolovaná studie srovnávající léčbu spironolactonem (nebo eplerenonem) u pacientů s chronickými nefropatiemi (diabetickou i nediabetickou) léčenými inhibitory ACE nebo antagonisty angiotensinu. Zatím lze spironolacton v nízké dávce použít opatrně u diabetických (i nediabetických) normokalemických pacientů s jen maximálně středně sníženou renální funkcí (sérovou koncentrací kreatininu < 200  $\mu\text{mol/l}$ ) a proteinurií reagující jen omezeně na podávání doporučené dávky inhibitoru ACE nebo blokátoru receptorů AT1 pro angiotensin II či jejich kombinaci. Opakované kontroly plazmatických koncentrací kalia a kreatininu jsou u těchto pacientů nutné.*

*Naděje vkládané do léčby spironolactonem, vyššími dávkami inhibitorů ACE a antagonistů angiotensinu nebo jejich kombinací ukazují, že současná léčba nevede k dostatečné inhibici systému renin-angiotensin-aldosteron. Agresivnější léčba může pravděpodobně dosáhnout většího antiproteinurického a potenciálně i renoprotektivního účinku, ale pochopitelně také za cenu vyššího rizika nežádoucích účinků (hypotenze, hyperkalémie, vzestup sérové koncentrace kreatininu u nemocných s nepoznanou stenózou renální tepny). Než tedy budeme takovou léčbu u diabetiků s nefropatií šířeji doporučovat, měli bychom mít k dispozici přesvědčivá data z velkých randomizovaných studií. Vzhledem ke svým rizikům patří taková léčba jistě zejména, ne-li výhradně do rukou nefrologa.*

#### Literatura

- Atkins RC, Briganti EM, Lewis JB, et al. Proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2005;45:281–287.
- De Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, et al. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lessons from RENAAL. *Kidney Int* 2004;65:2309–2320.
- Epstein M. Aldosterone and the hypertensive kidney: its emerging role as a mediator of progressive renal dysfunction. A paradigm shift. *J Hypertens* 2001;19:829–842.
- Chrysostomou A, Becker G. Spironolactone in addition to ACE inhibition to reduce proteinuria in patients with chronic renal disease. *N Engl J Med* 345:925–926.
- Rachmani R, Slavachevsky I, Amit M, et al. The effect of spironolactone, cizapril and their combination on albuminuria in patients with hypertension and diabetic nephropathy is independent of blood pressure reduction: a randomised controlled study. *Diabet Med* 2004;21:471–475.
- Sato A, Hayashi K, Naruse M, et al. Effectiveness of aldosterone blockade in patients with diabetic nephropathy. *Hypertension* 2003;41:64–68.
- Schjoed KJ, Andersen S, Rossing P, et al. Aldosterone escape during blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system in diabetic nephropathy is associated with enhanced decline in glomerular filtration rate. *Diabetologia* 2004;47:1936–1939.

## Jak častá je hypertrofie levé komory u nediabetiků s chronickou renální insuficiencí?

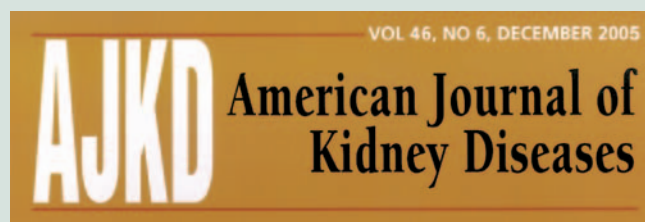
Paoletti E, Bellino D, Cassottana P, et al. Left ventricular hypertrophy in nondiabetic predialysis CKD. *Am J Kidney Dis* 2005;46:320–327.

**H**yertrofie levé komory je u dialyzovaných pacientů nezávislým prediktorem zvýšené mortality (Parfrey et al., 1996) a její regrese je spojena se sníženým rizikem kardiovaskulárních

přího a sníženou mortalitou (London et al., 2001). Vysoká prevalence hypertrofie levé komory u pacientů vstupujících do dialyzačního programu (Foley et al., 1995) ukazuje, že hypertrofie levé komory se u většiny pacientů vyvíjí ještě před zahájením dialyzační léčby. Studií zabývajících se prevalencí hypertrofie levé komory u pacientů s různým stupněm chronické renální insuficience je však jen několik (Levin et al., 1996), komentovaná studie je zatím studií největší.

Autoři vyšetřili průřezově 244 nediabetiků s chronickým onemocněním ledvin, dosud neléčených dialýzou: 57 pacientů (z nich 42 mužů, ve věku 20–78 let) mělo stadium 1 až 2 chronického onemocnění ledvin (clearance kreatininu > 60 ml/s), 83 pacientů stadium 3 (clearance kreatininu 30–59 ml/min), 61 pacientů mělo stadium 4 (clearance kreatininu 15–29 ml/s) a 43 nebylo dosud dialyzovaných pacientů s clearance kreatininu < 15 ml/min. Ze studie bylo mj. vyloučeno 35 diabetiků, 23 pacientů s echokardiografickými známkami ischemické choroby srdeční nebo chlopenní vady. Jako kontroly bylo vyšetřeno 52 normotenzních zdravých osob bez anamnézy renálního nebo srdečního onemocnění. Z vyšetřených pacientů s renálním onemocněním bylo 210 (86 %) na antihypertenzní terapii.

U všech pacientů byla vyšetřena 24hodinová ambulantní monitorace krevního tlaku a echokardiografie. Index hmotnosti levé komory (LVMi) byl vypočten dle Pennova vzorce, relativní tloušťka stěny (RWT) levé komory byla vypočtena jako podíl dvojnásobné tloušťky zadní stěny a enddiastolického průměru levé komory. To umožnilo klasifikovat nálezy do čtyř kategorií: 1) normální nález (RWT < 0,44, LVMi < 134 g/m<sup>2</sup> u mužů a < 110 g/m<sup>2</sup> u žen); 2) koncentrická remodelace levé komory (RWT > 0,44 a normální LVMi); 3) koncentrická hypertrofie levé komory (vyšší LVMi a RWT > 0,44); 4) excentrická hypertrofie levé komory (vyšší LVMi a RWT < 0,44).



Dále byly u všech pacientů stanoveny hodnoty hemoglobinu, sérové koncentrace lipidů a intaktní parathormon. Clearance kreatininu byla vypočtena podle vzorce Cockcrofta a Gaulta.

Průměrný věk vyšetřovaných pacientů byl 63 ± 14 let (rozmezí 17 až 78 let), zhruba dvě třetiny pacientů (164 osob) byli muži. Prevalence arteriální hypertenze, resp. hypertrofie levé komory srdeční byla ve vyšetřovaném souboru nemocných 66 %, resp. 74 %. Průměrný index hmotnosti levé komory byl 160 ± 50 g/m<sup>2</sup> tělesného povrchu a koreloval pozitivně s věkem pacienta, denním i nočním systolickým krevním tlakem a proteinurií a negativně s clearance kreatininu a hemoglobinem. U pacientů s chronickým onemocněním ledvin ve stadiu 1–2 byla prevalence hypertrofie levé komory 51 % (u kontrol to bylo méně než 10 %), u pacientů s chronickým onemocněním ledvin ve stadiu 3–5 78 % (stadium 3 – 71 %, stadium 4 – 80 %, stadium 5 až 84 %). U pacientů šlo prakticky výhradně o koncentrickou hypertrofii levé komory. Zatímco rozdíly v tloušťce septa a zadní stěny levé komory mezi kontrolními osobami a pacienty s chronickým onemocněním ledvin ve stadiu 3–5 byly statisticky významné, end-diastolický průměr levé komory ani systolická funkce levé komory se u pacientů významně nelišily od kontrol.

Prediktorem hypertrofie levé komory byly u vyšetřených pacientů s chronickým onemocněním ledvin věk, trvání arteriální hypertenze, pulsní tlak a proteinurie, zatímco u pacientů s chronickým onemocněním ledvin ve stadiu 3–5 byl jediným prediktorem vývoje hypertrofie levé komory srdeční pulsní tlak.

Výskyt hypertrofie levé komory srdeční u nediabetiků s chronickou renální insuficiencí byl tedy v této studii vyšší, než se před-