

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 širěji 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, cilazapril and their combination on albuminuria in patients with hypertension and diabetic nephropathy is independent of blood pressure reduction: a randomized 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.

Schjoedt 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?

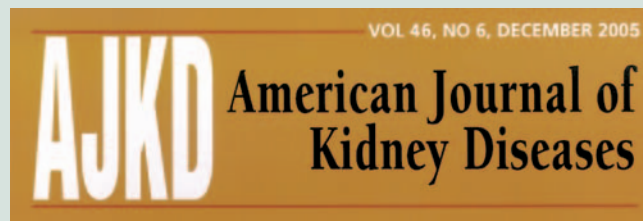
Paoletti E, Bellino D, Cassottana P, et al. Left ventricular hypertrophy in nondiabetic predialysis CKD. *Am J Kidney Dis* 2005;46:320–327.

**H**ypertrofie 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. Studii zabývajících se prevencí 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 nálezy (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 rozdíl 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-

pokládalo na základě dřívějších studií, hypertrofie levé komory byla přítomna již v časných stádiích chronického onemocnění ledvin. Rozhodujícím faktorem vedoucím k rozvoji hypertrofie levé komory byla u pacientů s chronickým onemocněním ledvin arteriální hypertenze, u pacientů s pokročilou chronickou renální insuficiencí a chronickým selháním ledvin (stadium 3–5 chronického onemocnění ledvin) byla pro vývoj hypertrofie levé komory srdeční rozhodující snížená poddajnost stěny elastických tepen projevující se zvýšeným pulsním tlakem.

## KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Prevalence hypertrofie levé komory byla v komentované studii nejen výrazně častější než v běžné populaci (Levy et al., 1988), ale také významně vyšší než v předchozích studiích u pacientů s chronickou renální insuficiencí (Levin et al., 1996; Tucker et al., 1997; McMahon et al., 2004), a byla srovnatelná s prevalencí hypertrofie levé komory u pacientů vstupujících do dialyzačního programu (Foley et al., 1996). Prevalence hypertrofie levé komory byla vysoká již u pacientů v časných stádiích chronického onemocnění ledvin (stadium 1–2).

Hlavním rozdílem mezi italskou populací vyšetřovanou v této studii a dalšími studiemi byl vyšší věk a častější výskyt hypertenze u italské populace. Věk i krevní tlak (včetně pulsního) jsou přítom v běžné populaci nejvýznamnějšími rizikovými faktory vývoje hypertrofie levé komory srdeční. Hlavním rizikovým faktorem pro vývoj hypertrofie levé komory byl v této studii pulsní tlak, který byl zvýšen již u pacientů s chronickým onemocněním ledvin ve stadiu 1–2, tedy s normální nebo jen mírně sníženou glomerulární filtrací. U této populace je zřejmě snížená poddajnost cévní stěny elastických arterií způsobena věkem a hypertenzí, k posouzení účinku chronického selhání ledvin by bylo optimální porovnat výskyt hypertrofie levé komory v této populaci s hypertenzními kontrolami srovnatelného věku bez onemocnění ledvin.

Na rozdíl od jiných studií (Levin et al., 1996) nebyl v této studii hemoglobin nezávislým rizikovým faktorem vývoje hypertrofie levé komory. Proti významu anémie mluví také praktická absence excentrické hypertrofie levé komory srdeční ve vyšetřovaném souboru nemocných. Komentovaná studie je studií průřezovou, nepodává tedy žádné informace o vývoji echokardiografického nálezu, ani o vztahu mezi indexem hmotnosti levé komory srdeční a mortalitou.

Komentovaná studie dle mého názoru přináší více otázek než odpovědí. Vzhledem k tomu, že hlavním rizikovým faktorem vývoje hypertrofie levé komory srdeční byla u vyšetřených pacientů hypertenze, je jisté zásadní, jak dobře byla hypertenze u pacientů v předchozím období kontrolována, jak velká část nemocných byla léčena inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu nebo blokátory receptorů  $AT_1$  pro angiotensin II a zejména by bylo třeba mít k dispozici vhodné kontroly a data z longitudinálního sledování pacientů. Naléhavě potřebné je proto vytvoření dostatečně velkých (alespoň stovky pacientů), dlouhodobě prospektivně sledovaných kohort nemocných s chronickou renální insuficiencí, u kterých by bylo pravidelně opakováno echokardiografické vyšetření za současného monitorování vývoje hlavních rizikových faktorů.

Studie nicméně ukazuje, že všichni pacienti s clearance kreatininu nižší než 60 ml/min by měli být vyšetřeni echokardiograficky. Echokardiografické vyšetření by se mělo opakovat zejména v případě patologického vstupního nálezu, suboptimální kontroly hypertenze nebo progresu chronické renální insuficience.

## Literatura

Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, et al. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int* 1995;47:186–192.

Levin A, Singer J, Thompson CR, et al. Prevalent left ventricular hypertrophy in predialysis population: identifying opportunities for intervention. *Am J Kidney Dis* 1996;27:347–354.

Levy D, Anderson KM, Savage DD, et al. Echocardiographically detected left ventricular hypertrophy: prevalence and risk factors. *The Framingham Heart Study. Ann Intern Med* 1988;108:7–13.

London GM, Pannier B, Guerin AP, et al. Alterations of left ventricular hypertrophy in and survival of patients receiving hemodialysis: follow-up of an interventional study. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2759–2767.

McMahon LP, Roger SD, Levin A, for the Slimheart Investigators Group. Development, prevention, and potential reversal of left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1640–1647.

Parfrey PS, Foley RN, Harnett JD, et al. Outcome and risk factors for left ventricular disorders in chronic uremia. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:1277–1285.

Tucker B, Fabbian F, Giles M, et al. Left ventricular hypertrophy and ambulatory blood pressure monitoring in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:724–728.

## Komplement a ledviny

Berger SP, Roos A, Daba MR. Complement and the kidney: What the nephrologist needs to know in 2006? *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:2613–2619.

Cílem přehledového článku bylo shrnout nové poznatky o cestách aktivace komplementu, o roli komplementu u ledvinových onemocnění a o diagnostických metodách v této oblasti.

### Mechanismy aktivace komplementu

Tři cesty aktivace komplementu se stýkají na úrovni složky C3 komplementu.

1. **Klasická cesta aktivace komplementu** je zahájena vazbou rozpoznávací molekuly C1q na imunitní komplexy (IK) či molekuly s nábojem. Tím dochází k aktivaci serinových proteáz C1r a C1s. C1s štěpí C4 a C2, které se následně spojují v C4b2 enzymový komplex – C3 konvertázu. Kromě vazby na imunitní komplexy (tvořené IgG či IgM) může dojít k aktivaci C1q také působením apoptotických buněk a proteinů akutní fáze.
2. **Lectinová cesta aktivace komplementu.** Rozpoznávací roli hrají lectin (tzv. MBL – mannose-binding lectin) či ficoliny (sekretorické proteiny), které rozpoznávají vzorky sacharidových ligand, vyskytujících se na povrchu řady mikroorganismů a navazují se na ně (Turner, 2003). Po vazbě MBL na ligandy dochází k aktivaci serinových proteáz MASP-2, štěpení C4 a C2, a podobně jako u klasické cesty k tvorbě C4b2a.
3. **Alternativní cesta aktivace komplementu.** Tato cesta je iniciována spontánní hydrolyzou C3 v plazmě, vedoucí k tvorbě C3(H<sub>2</sub>O). Tato molekula se váže na faktor B. Následná aktivace faktorem D ústí v tvorbu C3(H<sub>2</sub>O) Bb. Tento komplex štěpí další množství složky C3 trvalou a nízkou rychlostí na C3a a C3b. Za přítomnosti aktivačních povrchů (např. bakteriální stěny) je C3b chráněn před inaktivací a vytváří se konvertáza C3Bb.

Terminální fáze aktivace komplementu se již neliší. Inkorporace C3b do C3 konvertázy má za následek tvorbu C3bBbC3b u alternativní cesty a C4b2a3b u klasické a lectinové cesty aktivace. Tyto C5 konvertázy zahajují tvorbu membránového útočného komplexu (tzv. MAC – membrane attack complex) tím, že dochází ke štěpení C5 na C5a a C5b. C5b vytváří trimolekulární komplex s C6 a C7. Složky C8 a C9 se včlení do buněčné membrány a poté se navazují na komplex, a vytvářejí tak MAC. Při vyšší koncentraci MAC dochází ke smrti buňky, nižší koncentrace MAC mohou naopak vést k aktivaci buňky. Kromě aktivace MAC se komplement uplatňuje při tvorbě chemoatrakčních anafylatoxinů, C3a a C5a. Důležitá je také úloha štěpných produktů komplementu (C3b, C4b) při odstraňování imunitních komplexů a také role MBL a C1q při odstraňování apoptotických buněk.