

Vliv vysazení inhibitoru angiotenzin konvertujícího enzymu v porovnání s blokátorem angiotenzinových receptorů (studie STOP ACEi) u pacientů s pokročilým a progresivním chronickým onemocněním ledvin

Bhandari S, Mehta S, Khawaja A, et al. Evaluation of the stopping angiotensin converting enzyme inhibitor compared to angiotensin receptor blocker (STOP ACEi trial) in advanced and progressive chronic kidney disease.

Kidney Int 2024;105:200–208.

KLÍČOVÁ SLOVA: blokátor angiotenzinových receptorů - chronické onemocnění ledvin - inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu - pokles odhadované glomerulární filtrace

Inhibitory renin-angiotenzinového systému (RAS) zahrnují inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEi) a blokátory angiotenzinových receptorů (ARB) zpomalují pokles renální funkce u pacientů s mírným až středně závažným chronickým onemocněním ledvin (CKD). U pacientů s pokročilým CKD jejich ponechání nebo vysazení, na základě výsledků multicentrické randomizované kontrolované studie STOP ACEi, nemá vliv na rychlost poklesu renální funkce během tří let, na vývoj do terminálního selhání ledvin (ESRD) ani neovlivňuje čas nutnosti zahájení dialyzační léčby. Mechanismus účinku jednotlivých skupin léků je odlišný. ACEi snižují produkci angiotenzinu II a zabráňují degradaci vazopresinu bradykininu, ARB se vážou na angiotenzinové receptory I. Vzhledem k rozdílnému biologickému účinku je tedy možné, že efekt na progresi renální dysfunkce se mezi oběma skupinami liší. Cílem komentované subanalýzy studie STOP ACEi bylo posoudit efekt vysazení ACEi a ARB v každé skupině zvlášť.

V multicentrické nezaslepené randomizované kontrolované studii STOP ACEi byli pacienti s pokročilým a progresivním chronickým onemocněním ledvin randomizováni k vysazení nebo pokračování léčby inhibitory RAS. Primárním výsledným ukazatelem byla odhadovaná

glomerulární filtrace (eGFR) ve třetím roce. Sekundárním výsledným ukazatelem byl vývoj terminálního selhání ledvin, pokles eGFR o 50 % nebo zahájení dialyzační léčby, hospitalizovanost, vývoj krevního tlaku, fyzická výkonnost a kvalita života. Do studie byli zahrnuti pacienti starší 18 let s eGFR nižší než 0,5 ml/s/1,73 m², s poklesem eGFR o $\geq 0,03$ ml/s/1,73 m²/rok v předchozích dvou letech a užívající ACEi, ARB nebo obě léčiva déle než šest měsíců. Vylučovacími kritérii byly nekontrolovaná hypertenze, anamnéza infarktu myokardu nebo mozkové příhody v předchozích šesti měsících, onemocnění ledvin vyžadující léčbu imunosupresí nebo náhradou funkce ledvin včetně dialýzy nebo transplantace. Pro potřeby komentované subanalýzy byla alokační kritéria celkové randomizace ponechána, ale jednotlivé skupiny pacientů užívající terapii ACEi nebo ARB neměly randomizovanou kontrolní ramena, pouze v rámci celku. Primárním výsledným ukazatelem *post hoc* analýzy byla hodnota eGFR ve třetím roce vypočtená pomocí rovnice MDRD (Modification of Diet in Renal Disease). Sekundární výsledný ukazatel představovaly doba vývoje do ESRD a výsledný ukazatel složený z poklesu eGFR > 50 %, rozvoje ESRD nebo zahájení náhrady funkce ledvin (RRT), dále hospitalizovanost, kardiovaskulární příhody a mortalita. Intention-to-treat

analýza byla adjustována na parametry základní studie (věk, diabetes, střední arteriální tlak, proteinurie, eGFR). Osm pacientů z původní studie bylo vyřazeno pro nedostatek dat nebo pro souběžnou léčbu ACEI a ARB.

Do studie STOP-ACEi bylo randomizováno 411 pacientů, pro účely *post hoc* analýzy byla využita data 403 pacientů: 99 pacientů užívajících ACEI a 104 pacientů léčených ARB v rameni s vysazením RAS; 123 pacientů na ACEI a 77 užívajících ARB v rameni s pokračováním RAS. Vstupní charakteristiky ve všech čtyřech skupinách (léčba ACEI, ARB v obou ramenech [s RAS, bez RAS]) se nelišily. Medián věku byl 61,4–64,1 roku, průměrná hodnota kreatininu 312–322 $\mu\text{mol/l}$, průměrná eGFR 17,7–17,9 ml/min/1,73 m^2 . Odhadovaná eGFR ve třetím roce u 222 pacientů léčených při randomizaci ACEI byla $10,4 \pm 1,1 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ve skupině s přerušením léčby a $12,0 \pm 0,8 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ u pacientů pokračujících v léčbě. U 181 pacientů randomizovaných do ramene ARB byla u eGFR po 36 měsících $9,7 \pm 0,7 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ve skupině s ukončenou léčbou a $10,2 \pm 1,0 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ve skupině pokračující v léčbě. U pacientů po vysazení inhibitorů RAS byl patrný pokles eGFR o 9,1 ml/min/1,73 m^2 ; u těch, kde bylo v léčbě pokračováno, byl pokles podobný – 7,6 ml/min/1,73 m^2 . Průměrný rozdíl mezi skupinou s vysazenou léčbou inhibitory RAS ve srovnání s pokračující léčbou inhibitory RAS tak činil 0,5 $\text{ml/min/1,73 m}^2/\text{rok}$. V podanalýze skupin s ACEI a ARB byl pokles podobný. Do ESRD nebo RRT dospělo

během sledovaného tříletého období 65 % pacientů, kterým byl vysazen po randomizaci ACEI, v porovnání s 54 % pacientů, kterým byl ACEI ponechán. Ve skupině s ARB dospělo do terminálního selhání ledvin nebo RRT 60 % pacientů bez ohledu na to, zda byl ARB ponechán, či vysazen. Kompozitního výsledného ukazatele (vývoj ESRD, zahájení RRT nebo pokles eGFR $> 50 \%$) dosáhlo 71 % pacientů ve skupině s vysazením ACEI po randomizaci, 59 % s pokračující léčbou ACEI, 65 % pacientů po vysazení ARB a 69 % podstupujících léčbu ARB. Výskyt kardiovaskulárních příhod byl ve všech čtyřech skupinách podobný vyjma hypertenze, která byla častější ve skupinách pacientů s vysazeným ACEI nebo ARB. Hospitalizovanost byla vyšší u pacientů randomizovaných do ramene ACEI a pokračujících v terapii než u pacientů s vysazenými ACEI. V rameni s ARB byla naopak vyšší četnost hospitalizací u pacientů, u nichž byly ARB vysazen.

Závěrem, v *post hoc* analýze studie STOP ACEi nebyl nalezen vliv ponechání nebo vysazení ACEI ani ARB na rozdíl v poklesu eGFR během tříletého sledování u pacientů s pokročilou renální dysfunkcí. Rychlost poklesu eGFR mezi pacienty s pokračující nebo vysazenou léčbou ACEI i ARB se nelišila. Pacienti léčení ACEI po jejich vysazení dospěli do ESRD nebo k zahájení RRT častěji než pacienti, u kterých byla tato léčba ponechána. U pacientů léčených ARB nemělo vysazení či ponechání těchto léčiv vliv na vývoj renální dysfunkce.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Alena Paříková, Ph.D.

Inhibitory renin-angiotenzinového systému patří u pacientů s chronickým onemocněním ledvin a proteinurií mezi základní kameny léčby. Na základě robustních dat jsou inhibitory RAS v doporučeních pro léčbu arteriální hypertenze u pacientů s CKD a proteinurií (CKD G1–G4, A3) konzistentně uváděny jako antihypertenziva první volby zpomalující progresi chronického onemocnění ledvin. Ve studii RENAAL losartan u 1 513 diabetiků 2. typu s CKD a albuminurií zlepšil kompozitní výsledný ukazatel zdvojnásobení koncentrace kreatininu v séru, ESRD nebo úmrtí o 16 % proti placebo.¹ V Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial byla léčba irbesartanem u 1 715 diabetiků 2. typu s albuminurií a CKD spojena se zpomalením progresu CKD do ESRD oproti placebo nebo léčbě s amlodipinem.² Ramipril ve studii AASK podávaný Afroameričanům s vaskulární nefrosklerózou v porovnání s metoprololem nebo amlodipinem vedl ke snížení rizika výsledného ukazatele složeného z poklesu eGFR $> 50 \%$, ESRD nebo úmrtí o 22 %, respektive 38 %.³ Protektivní vliv blokády RAS na renální funkci u nediabetiků s CKD a mírnou albuminurií již není tak přesvědčivý, proto je preference léčby ACEI nebo ARB jako první linie léčby arteriální hypertenze u nediabetiků s CKD G1–G4, A2 pouze navrhována.⁴

O bezpečnosti a účinnosti léčby RAS u pacientů s pokročilým CKD bylo dlouho polemizováno. V malých observačních

studiích byl patrný vzestup glomerulární filtrace (GFR) po vysazení inhibitorů RAS, což vedlo k hypotéze, že pokračující léčba inhibitory RAS může u pacientů s pokročilou renální dysfunkcí vést k akceleraci vývoje do ESRD. Tyto domněnky byly podporovány hemodynamickým efektem inhibitorů RAS manifestujícím se při zahájení léčby, kdy přechodně může dojít ke změnám GFR. Jasně výsledky nepřinesla ani velká observační studie ze švédského registru, ve které sice vysazení inhibitorů RAS vedlo ke zvýšení mortality v pěti letech o 13,6 % a zvýšení rizika vzniku významných kardiovaskulárních příhod o 11,9 %, nicméně riziko nutnosti zahájení náhrady funkce ledvin kleslo o 8,3 %.⁵ V klinické praxi je léčba inhibitory RAS u pacientů s pokročilou dysfunkcí ledvin stále běžně ukončována. Významným mezníkem v této otázce byla studie STOP ACEi publikovaná v roce 2022.⁶ Jedná se o první randomizovanou studii zahrnující pacienty s pokročilým onemocněním ledvin s odhadovanou glomerulární filtrací nižší než 0,5 ml/s/1,73 m^2 , která se zaměřuje na vývoj renální funkce s ohledem na ponechání nebo vysazení inhibitorů RAS. Po vysazení inhibitorů RAS nedošlo u těchto pacientů ke klinicky významnému zvýšení eGFR ani v rámci celého souboru, ani v podskupinách pacientů s ohledem na diabetický status, proteinurií, krevní tlak, věk nebo závažnost renálního onemocnění při vstupu

do studie. Počet pacientů, kteří dospěli během tříletého sledování do ESRD, se mezi oběma skupinami nelišil, stejně tak frekvence kardiovaskulárních příhod nebo úmrtí.

V komentované post hoc analýze se autoři zaměřují na skupiny léků ACEI a ARB jednotlivě. Mechanismus účinku obou skupin se liší. Angiotenziny jsou peptidové hormony odvozené od proteinového prekursoru angiotenzinogenu. Syntéza angiotenzinu probíhá za přítomnosti angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE). Hlavním efektem renin-angiotenzinové kaskády je angiotenzin II, který může být syntetizován i bez účasti ACE. Angiotenzinogen je syntetizován v játrech a uvolňován do krevního systému, kde je pomocí reninu secernovaného juxtaglomerulárními buňkami ledvin rozštěpen za vzniku angiotenzinu I. Z angiotenzinu I v plicích reakcí katalyzovanou ACE vzniká angiotenzin II. ACE rozkládá i bradykinin. Dalším proteolytickým štěpením vzniká angiotenzin III a IV. Angiotenzinové receptory AT se nacházejí zejména v mozku, srdci, nadledvinách, ledvinách, cévách, ovarích a pravděpodobně v dalších tkáních. V ledvinách angiotenzin II stimuluje tubulární reabsorpci sodíku a vazokonstrikci eferentní arterioly. Zároveň inhibuje uvolňování reninu ledvinami. Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu a blokátory angiotenzinových receptorů jsou skupiny léků, které působí buď inhibicí produkce angiotenzinu II, nebo blokováním účinku angiotenzinu II na receptor AT₁. Inhibitory RAS mají řadu příznivých účinků na kardiovaskulární fyziologii včetně zlepšení endotelální funkce, snížení fibrózy myokardu, regrese hypertrofie levé komory a zlepšení systolické funkce levé komory. Užívání těchto tříd léků zlepšuje funkci a prognózu u celé řady kardiovaskulárních onemocnění včetně srdečního selhání, hypertenze, cévní mozkové příhody a ischemické choroby srdeční. ACEI inhibují formaci angiotenzinu II a degradaci bradykininu, což zvyšuje koncentraci angiotenzinu I a vede ke zvýšené aktivitě bradykininu. ARB selektivně brání vazbě angiotenzinu II na receptory AT₁, zvyšují expresi receptorů AT₂ a AT₄. Obě léčiva zabráňují negativnímu vlivu nadprodukce angiotenzinu II na kardiovaskulární systém. Stimulace receptorů AT₂ při léčbě ARB může zvyšovat riziko ruptury aterosklerotických plaků zvýšením hodnoty metaloproteinázy 1 a mít proinflamatorní účinky, aktivace receptorů AT₄ může prostřednictvím uvolňování aktivátoru plazminogenu typu 1 akcentovat výskyt akutního koronárního syndromu. Co se týče kardiovaskulární mortality a morbidity, je léčba ACEI upřednostňována. ARB redukují proteinurii, indukují dilataci eferentní arterioly v glomerulu.⁷ Protože k dilataci přispívá

i zvýšená koncentrace bradykininu způsobená ACEI, lze hypotetizovat, že by ARB mohly mít menší vliv na glomerulární hemodynamiku než ACEI. Tak by ARB mohly na jedné straně méně negativně ovlivňovat glomerulární filtraci než ACEI u pacientů s renálním poškozením, ale na straně druhé by mohly být méně efektivní ve zpomalení renálního poškození u pacientů s diabetem. Přes tyto teoretické hypotézy rozdílný vliv ACEI a ARB na redukci proteinurie a filtrační frakce nebyl potvrzen.

Metaanalýza 119 randomizovaných studií s téměř 65 tisíci účastníky s eGFR < 1 ml/s/1,73 m² porovnávající ACEI a ARB vzájemně, s placebem a s aktivními kontrolami ukázala snížení rizika selhání ledvin a vzniku kardiovaskulárních příhod. ACEI v porovnání s ARB významněji snižovaly riziko renálního selhání, mortality z kardiovaskulárních příčin a mortality ze všech příčin.⁸ Další metaanalýza 44 randomizovaných kontrolovaných studií u nedialyzovaných pacientů s CKD G3–G5 léčených inhibitory RAS publikovaných v síti MEDLINE, EMBASE a Cochrane Library Database ukázala, že monoterapie ACEI snižuje riziko renálních příhod (definovaných jako kompozit ze: zdvojnásobení koncentrace kreatininu v séru, 50% pokles v GFR, vývoj ESRD), kardiovaskulárních příhod (kompozit ze: fatální nebo nefatální infarkt myokardu, cévní mozková příhoda, srdeční selhání), úmrtí z kardiovaskulárních příčin či mortality ze všech příčin.⁹ Problémem je, že studované populace pacientů většiny dostupných studií jsou ve stadiu onemocnění ledvin CKD G3–G5 bez specifikace závažnosti onemocnění. V komentované studii jsou zahrnuti pacienti s pokročilou renální dysfunkcí, limitací nicméně je, že byli zahrnuti pacienti, kteří při vstupu do studie užívali inhibitory RAS, tudíž je vzhledem ke všeobecné praxi možné, že rizikovější pacienti s ohledem na progresi renálního onemocnění byli pro dřívější vysazení této medikace ze studie vyloučeni. V komentované studii bylo přerušeno léčení ACEI při porovnání s přerušeno léčení ARB asociováno s vyšší incidencí progresu do ESRD nebo nutností RRT. Toto nebylo patrné pro ukončení léčení ARB, což mohlo být ovlivněno malým počtem pacientů.

Post hoc analýza studie STOP ACEi podporuje příznivý vliv ponechání inhibitorů RAS v léčbě pacientů s pokročilým nebo progresivním chronickým onemocněním ledvin, který byl patrný ve výsledcích hlavní studie. Přestože rozdíl mezi pacienty léčenými ACEI a ARB nebyl významný, výsledky naznačují, že benefit pokračující léčby ACEI i s ohledem na mortalitu z kardiovaskulárních příčin je pravděpodobně vyšší než u ARB.

LITERATURA

1. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al.; RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;20:345:861–869.
2. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al.; Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851–860.
3. Wright JT Jr, Bakris G, Greene T, et al.; African American Study of Kidney Disease and Hypertension Study Group. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA* 2002;288:2421–2431.
4. Cheung AK, Chang TI, Cushman WC, et al. Executive summary of the KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2021;99:559–569.
5. Fu EL, Evans M, Clase CM, et al. Stopping Renin-Angiotensin System Inhibitors in Patients with Advanced CKD and Risk of Adverse Outcomes: A Nationwide Study. *J Am Soc Nephrol* 2021;32:424–435.
6. Bhandari S, Mehta S, Khwaja A, et al.; STOP ACEi Trial Investigators. Renin-Angiotensin System Inhibition in Advanced Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2022;387:2021–2032.

7. Goodfriend TL, Elliott ME, Catt KJ. Angiotensin receptors and their antagonists. *N Engl J Med* 1996;334:1649–1654.
8. Xie X, Liu Y, Perkovic V, et al. Renin-Angiotensin System Inhibitors and Kidney and Cardiovascular Outcomes in Patients With CKD: A Bayesian Network Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *Am J Kidney Dis* 2016;67:728–741.
9. Zhang Y, He D, Zhang W, et al. ACE Inhibitor Benefit to Kidney and Cardiovascular Outcomes for Patients with Non-Dialysis Chronic Kidney Disease Stages 3–5: A Network Meta-Analysis of Randomised Clinical Trials. *Drugs* 2020;80:797–811.