

Je blokáda systému RAAS přínosem i v predialýze (stadium CKD 4–5)?

Ahmed AK, Kamath NS, El Kossi M, Al Nahas AM. The impact of stopping inhibitors of the renin-angiotensin system in patients with advanced chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:3977–3982.

Inhibice systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) je zásadním léčebným postupem nejen v léčbě hypertenze, ale také z hlediska snížení proteinurie a zpomalení progresu průběhu chronických nefropatií (nefroprotektce). Lze použít inhibitory ACE (ACEI) či blokátory receptorů AT_1 pro angiotensin II (ARB); nově i přímý inhibitor reninu. Je nepochybné, že jde o základní léčebný postup a že i v budoucnu bude cesta inhibice RAAS zásadní (Vilayur, 2009).

V této malé, čistě klinicky zaměřené studii ze Sheffieldu chtěli autoři ověřit, zda je farmakologická inhibice RAAS opravdu nefroprotektivní i ve stádiích CKD 4–5. Skupina 52 pacientů (21

žen) v průměrném věku 73,3 let a léčených ACEI/ARB byla sledována po dobu jednoho roku. V té době jejich glomerulární filtrace (eGF) klesala. Poté byla léčba ACEI/ARB ukončena a krevní tlak byl kontrolován jinými antihypertenzivy. Funkce ledvin (eGF) a proteinurie (UPCR, poměr bílkovina/kreatinin ve vzorku moči) byly pravidelně sledovány dalších 12 měsíců. Výsledky byly překvapivé – glomerulární filtrace se zlepšila a proteinurie se nezvýšila. Dialyzační léčba byla zahájena u necelých 10 % osob. Při ukončení léčby ACEI/ARB byla průměrná eGF 16,38 ml/min (SD = 1), za 12 měsíců po ukončení léčby ACEI/ARB se zvýšila na 26,6 ml/min ($p < 0,0001$). U 61 % pacientů byl patrný vzestup o více než 25 % a u jedné třetiny pacientů dokonce o více než 50 % původní hodnoty.

Proteinurie při léčbě ACEI/ARB byla průměrně 77 mg/mmol (mg bílkovin vztaženo na mmol kreatininu v moči) a po 12 měsících po ukončení farmakologické blokády RAAS byla 121 mg/mmol (SD 33; n.s.); mezi diabetiky a nediabetiky nebyl rozdíl. Střední hodnota krevního tlaku (MAP; tj. diastol. TK plus 1/3 rozdílu mezi systol. TK a diastol. TK) zůstala v cílovém rozmezí u více než 50 % pacientů, avšak v průměru se zvýšila z 90 na 94 mm Hg ($p < 0,02$). V žádném z ukazatelů nebyl pozorován rozdíl mezi diabetiky a nediabetiky.

Jde o první systematické a relativně dlouhodobé (12 měsíců) sledování pacientů s velmi pokročilým chronickým postižením ledvin (eGF < 20 ml/min, tj. stadium CKD 4–5) po ukončení léčby ACEI/ARB, které ukazuje, že užívání přípravků z těchto lékových skupin není vždy jednoznačně přínosné.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.

Studie je metodicky nenáročná – „pouhých“ 52 pacientů bylo sledováno po dobu dvou let a data z konce prvního roku byla jednoduchou statistikou porovnávána s daty konce druhého roku. Přesto byla uveřejněna ve významném nefrologickém časopise. Její pozoruhodně silnou stranou je totiž nápad, resp. otázka, kterou si položila. Tu otázku vlastně známe všichni: je správné pokračovat v terapii ACEI/ARB i ve stadiu CKD 4–5?

Prakticky nikdo dosud nezkoumal, zda obligatorní pokles glomerulární filtrace při jinak nefroprotektivní a kardioprotektivní léčbě ACEI/ARB není předčasnou vstupenkou do dialyzačního programu (byť v dobré víře, že je takovou léčbou poskytnuta širší orgánová ochrana včetně kardioprotektce). Pilotní data autorů ukazují, že dopad ACEI/ARB na glomerulární filtraci v predialyzačním období může být negativní, a to výrazně více, než bychom očekávali. Naopak, obava z neposkytnutí kardioprotektivních vlastností těchto léčiv se v daném souboru a v daném intervalu sledování nepotvrdila.

Byly výsledky očekávané? Nebyly, přinejmenším v dopadu na proteinurii (žádná statistická změna). Zvýšení eGF jako takové sice překvapivé nebylo, ale rozhodně autoři neočekávali, že nárůst eGF bude průměrně o 10 ml/min (u jedné třetiny dokonce o ≥ 50 % původní hodnoty) a že se toto zvýšení udrží přinejmenším po dobu 12 měsíců. Jinými slovy, že jen pět ze 47 přeživších osob s clearance kreatininu 16 ml/min vstoupí během 12 měsíců do dialyzační léčby.

Je možné tyto výsledky zevšeobecnit? Není, a to ze dvou důvodů. Prvním je složení souboru: pacienti byli pokročilého věku (průměr 73 let) a měli hypertenzi, řada z nich pravděpodobně i ischemickou nefropatií, která je na léčbu ACEI/ARB obzvláště citlivá. Je tedy možné, že u mladších osob s jinou základní diagnózou by byl účinek jiný. Druhý důvod je rovněž pádný –

jde o pilotní pozorování na velmi malém souboru. Z tohoto důvodu doplňkové nálezy (např. žádný rozdíl mezi diabetiky či nediabetiky; pozorování nejvyššího přínosu u těch osob, kde v předchozím období funkce ledvin klesala nejstrměji) jsou jen hrubě orientační.

Máme zde však první konkrétní informaci, která sice musí být na mnohem větších souborech ověřena, ale již teď nás může motivovat k individuálnímu pečlivému zvažování, zda je náš postup péče o daného pacienta v prediálýze skutečně optimální.

V kontextu dat je vhodné ještě zmínit zcela nedávno uveřejněnou úvahu o tom, že vztah mezi dávkou a účinkem (dose-dependent response) může být jiný u cílových (terapeutických) účinků než u účinků nežádoucích. Doporučená dávka léku je z hlediska terapeutické indikace odvozena od vztahu mezi dávkou a pozitivním účinkem. Některý lék či léková skupina však může vykazovat více cílových účinků (např. nefroprotektivita a kardioprotektivita ACEI/ARB) a může se stát, že hranice mezi účinností a bezpečností je rozdílná pro rozdílné cílové účinky léku. Dále se může stát, že individuální situace se významně liší od průměrné. Dalším komplikujícím prvkem je skutečnost, že tento vztah nemusí být lineární (vyšší dávky sice mohou, ale nemusejí mít vyšší účinek, ať již kladný, či záporný). Farmakologická blokáda systému RAAS je pravděpodobně oblastí, kde se všechny tyto kombinace uplatňují (de Zeeuw, Lambers-Heerspink, 2009).

Literatura

Vilayur E. Emerging therapies for chronic kidney disease: what is their role? *Nature Rev Nephrol* 2009;5:379.

de Zeeuw D, Lambers-Heerspink H. Drug dosing for renoprotection: may be it's time for drug efficacy-safety score? *J Am Soc Nephrol* 2009;20:688–689.