

## Revaskularizace nemá u pacientů se stenózou renální tepny příznivý vliv na kontrolu krevního tlaku, renální funkci ani kardiovaskulární prognózu

*The ASTRAL Investigators. Revascularization versus medical therapy of renal-artery stenosis. N Engl J Med 2009;361:1953–1962.*

**A**terosklerotická stenóza renální tepny je časté onemocnění s vysokou mortalitou (16 % ročně), které souvisí zejména s dalšími aterosklerotickými změnami v jiných cévních řečištích, které stenózu renální tepny provázejí (Cheung et al., 2002; Dworkin a Cooper, 2009). Pacienti s aterosklerotickou stenózou renální tepny jsou často hypertenzní a mají zvýšené riziko ztráty renální funkce.

Hemodynamicky významná stenóza renální tepny je stále častou indikací k revaskularizaci (perkutánní transluminální renální angioplastice, v současné době obvykle s implantací stentu), přestože tři malé studie publikované již před téměř deseti lety neprokázaly (Plouin et al., 1998; Webster et al., 1998; van Jaarsveld et al., 2000), že by revaskularizace významně zlepšila prognózu pacientů. Malá statistická síla těchto studií však nevylučovala mírný, ale potenciálně klinicky významný efekt revaskularizace na kontrolu krevního tlaku, vývoj renální funkce a kardiovaskulární morbiditu a mortalitu.

Cílem komentované studie ASTRAL (The Angioplasty and Stenting for Renal Artery Lesions) bylo definitivně rozhodnout, zda má u pacientů se stenózou renální tepny revaskularizace příznivý vliv na renální i kardiovaskulární prognózu. Do studie bylo v letech 2000–2007 (zejména ve Velké Británii, ale také v Austrálii a na Novém Zélandu) zařazeno celkem 806 pacientů s anatomicky významnou stenózou (na provedené přímé angiografii, CT angiografii nebo MR angiografii renálních tepen) alespoň jedné renální tepny potenciálně indikovaných k revaskularizaci, u nichž si lékař nebyl jist, zda by pacient z revaskularizace profitoval. Do studie nebyli zařazeni pacienti indikovaní k chirurgické revaskularizaci, pacienti, u nichž byla vysoká pravděpodobnost potřeby revaskularizace v nejbližších šesti měsících, pacienti, u nichž již revaskularizace pro stenózu renální tepny proběhla v minulosti, a pacienti s neaterosklerotickou stenózou renální tepny.

Pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 buď k revaskularizaci, nebo jen konzervativní léčbě. Pacienti byli při randomizaci stratifikováni dle sérové koncentrace kreatininu, odhadované glomerulární filtrace (dle Cockcrofta a Gaulta), závažnosti stenózy renální tepny, délky ledviny na renální sonografii a rychlosti progresu renální insuficience v posledním roce před randomizací do studie. Rychlá progresse byla definována jako vzestup sérového kreatininu o více než 20 % nebo o více než 100  $\mu\text{mol/l}$ . U pacientů randomizovaných k revaskularizaci měla být revaskularizace provedena optimálně do čtyř týdnů (samotná angioplastika nebo kombinace se stentováním v závislosti na místní praxi) bez opatření k prevenci periferní embolizace do ledvin (Dubel et al., 2008). Konzervativní léčba záležela opět na místní praxi a zahrnovala obvykle statiny, antiagregancia a optimální kontrolu krevního tlaku. Pacienti byli pravidelně sledováni po dobu až pěti let.

Primárním sledovaným parametrem byla změna renální funkce, která byla hodnocena jako průměrný sklon přímky proložené poměry 1/kreatinin v průběhu doby sledování. Sekundárním sledovaným parametrem byla kontrola krevního tlaku, čas do první

renální (nově vzniklé akutní selhání ledvin, zahájení dialyzační léčby, transplantace ledvin, nefrektomie nebo úmrtí související se selháním ledvin) a kardiovaskulární události (infarkt myokardu, cévní mozková příhoda, smrt z kardiovaskulárních příčin, hospitalizace pro anginu pectoris, převodnění nebo srdeční selhání, koronární nebo jiná periferní revaskularizace) a mortalita. Z hlediska bezpečnosti byly hodnoceny komplikace léčby a jiné závažné příhody v obou větvích studie.

U pacientů randomizovaných k intervenční léčbě se revaskularizace uskutečnila u 83 % pacientů a byla hodnocena jako technicky úspěšná u 95 % z nich (317 pacientů z 403 pacientů randomizovaných k revaskularizaci). Střední doba do revaskularizace byla 32 dní se širokým rozmezím od 0 do 520 dnů. U 95 % revaskularizovaných pacientů byl rovněž do stenotické renální tepny implantován stent. Ve větvi randomizované ke konzervativní léčbě byla nakonec provedena revaskularizace u 6 % pacientů po střední době 601 dnů. Střední doba sledování byla 33,6 měsíce, 5 % pacientů bylo ze sledování ztraceno.

Většina pacientů zařazených do studie měla hemodynamicky významnou stenózu renální tepny (59 % pacientů mělo stenózu více než 70 %) nebo významně sníženou renální funkci (sérovou koncentraci kreatininu  $> 150 \mu\text{mol/l}$  mělo 60 % pacientů). Průměrný věk pacientů byl 70 let (rozmezí 42–88 let), převládali muži (63 %), 20 % pacientů aktivně kouřilo, 55 % pacientů byli bývalí kuřáci, 30 % pacientů byli diabetici, 50 % pacientů mělo v době randomizace ischemickou chorobu srdeční, 40 % ischemickou chorobu dolních končetin, 18 % bylo po cévní mozkové příhodě. Průměrná koncentrace kreatininu byla 179  $\mu\text{mol/l}$ , 40 % pacientů mělo vstupně sérovou koncentraci kreatininu  $< 150 \mu\text{mol/l}$ , jen 7 % pacientů  $> 300 \mu\text{mol/l}$  a rychlý pokles glomerulární filtrace v posledním roce před randomizací mělo 12 % pacientů. Průměrná proteinurie byla 0,6 g/24 hodin (v širokém rozmezí 0–7,7 g/24 h). Průměrný krevní tlak byl 150/76 mm Hg, průměrný sérový cholesterol byl 4,7 mmol/l. Průměrná tíže stenózy renální tepny byla 75 %, více než 50% byla stenóza u 99 % pacientů a více než 70% u 60 % pacientů. Průměrná délka ledviny byla 9,8 cm. V žádném z těchto parametrů se pacienti randomizovaní k revaskularizaci a konzervativní léčbě nelišili.

Po roce od zařazení do studie byl počet antihypertenziv ve větvi léčené konzervativně mírně, ale statisticky významně vyšší než ve větvi randomizované k revaskularizaci (2,97 vs. 2,77;  $p = 0,03$ ). V revaskularizační větvi ale vstupně (47 % vs. 38 %;  $p = 0,02$ ) i po jednom roce (50 % vs. 43 %;  $p = 0,05$ ) statisticky významně více pacientů užívalo léky inhibující systém renin-angiotensin. Ve větvi indikované ke konzervativní léčbě užívalo více pacientů blokátory kalciových kanálů (68 % vs. 61 %;  $p = 0,05$ ). V ostatní medikaci nebyly mezi oběma větvemi významné rozdíly: 76 % pacientů užívalo antiagregancia, z nich 93 % kyselinu acetylsalicylovou, 80 % pacientů užívalo hypolipidemika, z nich 96 % statiny.

Během pětiletého sledování byl průměrný sklon poměru 1/kreatinin statisticky hraničně menší v revaskularizační větvi ( $-0,07$  vs.  $-0,13 \text{ l}/\mu\text{mol}/\text{rok}$ ;  $p = 0,06$ ). Během stejné doby byla průměrná sérová koncentrace kreatininu o 1,6  $\mu\text{mol/l}$  nižší v revaskularizační větvi než v konzervativně léčené větvi (statisticky nevýznamné;  $p = 0,64$ ). V primárním sledovaném renálním parametru (renální funkce) nebyl statisticky významný rozdíl mezi 317 pacienty, kteří podstoupili úspěšnou revaskularizaci a 379 pacienty léčenými konzervativně. Statisticky významný rozdíl nebyl zjištěn ani v předem definovaných podskupinách, ani při post hoc analýze (např. ani ve skupině 103 pacientů s bilaterální stenózou renální tepny

větší než 70 % nebo u pacientů s více než 70% stenózou solitární fungující ledviny).

Krevní tlak (systolický i diastolický) klesl během pětiletého sledování v obou skupinách (cca o 7/3 mm Hg) bez statisticky významného rozdílu mezi oběma skupinami (systolický TK byl statisticky nevýznamně – o 1,6 mm Hg – nižší v revaskularizační skupině,  $p = 0,06$ ; rozdíl v diastolickém TK byl 0,61 mm Hg ve prospěch revaskularizační větve, v tomto případě statisticky významný,  $p = 0,03$ ).

Obě větve se nelišily ani v počtu předem definovaných renálních ani kardiovaskulárních příhod, ani v čase do jejich dosažení, ani v celkové mortalitě (během sledování zemřelo 103 vs. 106 pacientů). Akutní selhání ledvin vzniklo v průběhu sledování u 7 % pacientů v revaskularizační větvi a 6 % pacientů v konzervativní větvi, dialýzu zahájilo v průběhu sledování v obou větvích 8 % pacientů.

Komplikace související s revaskularizací a do 24 hodin po revaskularizaci se vyvinuly u 9 % pacientů (38 komplikací u 31 pacientů), 19 komplikací bylo hodnoceno jako závažných, zahrnovaly: plicní edém a infarkt myokardu u jednoho pacienta, 5 embolizací do ledviny, 4 uzávěry renální tepny, 4 perforace renální tepny, 1 aneurysma femorální tepny, 3 případy ateroembolizace do periferních cév vedoucí ke gangréně a amputaci prstů či končetin. U některých pacientů se vyvinuly další komplikace (potenciálně související s revaskularizací) do měsíce po revaskularizaci (2 úmrtí ze srdečních příčin, 4 hematomy v tříselech nebo krvácení vyžadující hospitalizaci, 5 případů klinicky významného akutního selhání ledvin, 1 okluze renální tepny).

## ■ KOMENTÁŘ

**Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.**

Studie ASTRAL je největší studií, která srovnávala u pacientů s aterosklerotickou stenózou renální tepny účinek revaskularizace a konzervativní léčby. Studie neprokázala žádný klinicky významný efekt revaskularizace, a to ani na kontrolu krevního tlaku, mortalitu, ani na kardiovaskulární a renální prognózu. Minimální (byť statisticky významný) rozdíl v rychlosti progresu renální insuficience ve prospěch revaskularizace je klinicky bezvýznamný. Závěry studie ASTRAL jdou tedy ještě dále než metaanalýza (Ives et al., 2003) tří výše citovaných menších studií, v nichž bylo sledováno celkem jen 210 pacientů, ze které vyplývalo, že by revaskularizace mohla mít alespoň mírný vliv na zlepšení kontroly hypertenze (snížení počtu podávaných antihyperenziv).

Do studie ASTRAL byli zařazováni z etických důvodů jen pacienti, u nichž se jejich ošetřující lékař nedomníval, že by jasně profitovali z revaskularizace. Je tedy možné, že někteří pacienti, u nichž se všeobecně (i když nikoli na základě dokladů) předpokládá, že z revaskularizace profitují (např. pacienti s akutním selháním ledvin nebo prchavými plicními edémy), nebyli do studie zařazeni. Na druhé straně je zřejmé, že ve studii byli velmi významně zastoupeni pacienti s těžkou (i bilaterální) stenózou renální tepny, sníženou renální funkcí a rychlou progresí renální insuficience v posledním roce před zahájením studie a u žádné z těchto skupin nebyl prokázán významný efekt revaskularizace na jejich prognózu.

Pacienti v obou větvích studie ASTRAL měli průměrný pokles glomerulární filtrace výrazně menší než v některých starších studiích (Harden et al., 1997). I když by tento nález mohl ukazovat na to, že ve studii ASTRAL byli selektováni pacienti s méně závažným průběhem onemocnění, je pravděpodobnější, že důvodem pomalejší progresu renální insuficience v obou větvích je

spíše výrazné zvýšení účinnosti medikamentózní léčby v posledních deseti letech (zejména široké používání statinů).

V USA se v současné době revaskularizace provádí u 16 % pacientů s nově diagnostikovanou aterosklerotickou stenózou renální tepny (Kalra et al., 2005). Je pravděpodobné, že negativní výsledek studie ASTRAL povede k poklesu těchto intervencí, které jsou kromě omezené účinnosti spojeny i s potenciálně závažnými komplikacemi a přídatnými náklady. Pokud nemá smysl provádět angioplastiky ani významných aterosklerotických stenóz renálních tepen, je zřejmé, že nemá velký smysl ani provádět jejich screening, zejména u asymptomatických pacientů.

Studie ASTRAL bude tedy zřejmě mít velmi významný dopad na nefrologickou i radiologickou praxi. Její výsledky by tedy měly být diskutovány na odborných fórech organizovaných oběma těmito odbornostmi.

## Literatura

- Dubel GJ, Murphy TP. Distal embolic protection for renal arterial interventions. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2008;31:14–22.
- Dworkin L, Cooper CJ. Renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2009;361:1972–1978.
- Harden PN, MacLeod MJ, Rodger RS, et al. Effect of renal-artery stenting on progression of renovascular renal failure. *Lancet* 1997;349:1133–1136.
- Cheung CM, Wright JR, Shurab AE, et al. Epidemiology or renal dysfunction and patient outcome in atherosclerotic renal artery occlusion. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:149–157.
- Ives NJ, Wheatley K, Stowe RL, et al. Continuing uncertainty about the value of percutaneous revascularization in atherosclerotic renovascular disease: a metaanalysis of randomized trials. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:298–304.
- Kalra PA, Guo H, Kausz AT, et al. Atherosclerotic renovascular disease in United States patients aged 67 years or older: risk factors, revascularization, and prognosis. *Kidney Int* 2005;68:293–301.
- Plouin PF, Chatellier G, Darné B, et al. Blood pressure outcome of angioplasty in atherosclerotic renal artery stenosis: a randomized trial. *Hypertension* 1998;31:823–829.
- Van Jaarsveld BC, Krijnen P, Pieterman H, et al. The effect of balloon angioplasty on hypertension in atherosclerotic renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2000;342:1007–1014.
- Webster J, Marshall F, Abdall M, et al. Randomised comparison of percutaneous angioplasty vs continued medical therapy for hypertensive patients with atheromatous renal artery stenosis. *J Hum Hypertens* 1998;12:329–335.