

Multimodální strategie dlouhodobé léčby chronického onemocnění ledvin

Ruggenenti P, Perticucci E, Cravedi P, et al. Role of remission clinics in the longitudinal treatment of CKD. J Am Soc Nephrol 2008;19:1213–1224.

V průkopnických 80. letech minulého století bylo prokázáno, že antihypertenzní léčba vede ke zpomalení poklesu glomerulární filtrace (GF) u diabetické nefropatie 1. typu (Mogensen, 1976) a posléze i u dalších chronických onemocnění ledvin (CKD). Nedlouho poté byla jako další významný faktor spojený s poklesem ledvinných funkcí identifikována proteinurie. Přítomnost vyšší proteinurie (> 3 g/24 h) obvykle predikuje progresi CKD do stadia chronického selhání ledvin (CHSL) v průběhu měsíců. V 90. letech minulého století prokázaly výsledky studie REIN (Ramipril Efficacy in Nephropathy), že krátkodobá redukce proteinurie, nezávisle na redukci krevního tlaku, predikuje zpomalení poklesu glomerulární filtrace (GF) a rizika progresse do CHSL. Redukce proteinurie se tak stala vedle kontroly arteriální hypertenze dalším významným renoprotektivním opatřením, jehož prospěšnost byla potvrzena v řadě studií. Význam renoprotektivního působení přitom silně závisel na tom, jaké míry redukce proteinurie se po-

dařilo dosáhnout. Při redukci proteinurie jsou zvláště účinné látky ze skupiny inhibitorů angiotensin konvertujícího enzymu (ACE) a blokátorů receptoru AT₁ pro angiotensin II. Ke snížení proteinurie mohou být nezbytné vyšší dávky těchto látek (než pro léčbu arteriální hypertenze) a jejich vzájemná kombinace. Účinek může být potencován dodržením diety s nízkým obsahem soli a podáním diuretik. Pokles proteinurie mohou také způsobit non-dihydropyridinové blokátory kalciových kanálů a statiny, a to nezávisle na antihypertenzivním, resp. hypolipidemickém účinku. Integrace dostupných přístupů s cílem ovlivnit proteinurii coby klíčový cíl renoprotektivních taktik vedla k vytvoření multimodálního intervenčního protokolu označeného jako „remission clinic“, programu určeného pro všechny ambulantní pacienty s CKD a významnou proteinurií. Výsledky takto léčených pacientů byly porovnány s historickými výsledky u pacientů léčených konvenčním způsobem (titrace dle tlaku krve) s tím, že cílem bylo prokázat možnost realizace takového přístupu v běžné praxi, dosažitelnost poklesu těžké proteinurie rezistentní na běžnou terapii a prokázat, že redukce proteinurie může zpomalit progresi nefropatie. Vedlejší cílem bylo posoudit význam základního onemocnění, případně další faktory v odlišné reakci na léčbu.

Metody: Byl sledován pokles glomerulární filtrace – GF (eGF dle Cockcroftova a Gaultova vzorce) a progresi do CHSL u všech konsekutivně zařazených pacientů v letech 1999–2004 s významnou proteinurií a dále porovnán s historickým referenčním souborem nemocných (zohledněným na pohlaví, věk a proteinurii) léčených v letech 1992–2003 v rámci studie REIN a REIN-2 ramipilem. Vyřazeni byli pacienti léčení imunosupresivou a pacienti s předpokladem či průkazem spontánní remise (např. u idiopatické membránové glomerulonefritidy).

Léčba: Zařazeni byli pouze pacienti s proteinurií ≥ 3 g/den po dobu ≥ 6 měsíců přes léčbu inhibitory ACE či blokátory receptorů AT₁ pro angiotensin II v plných antihypertenzních dávkách. Tito nemocní byli léčeni dle sekvenčně uspořádaného, multimodálního protokolu zahrnujícího: dietu s obsahem Na⁺ 50–100 mEq/den a bílkovin 0,8 g/kg/den, dále ramipril (5–10 mg/den), losartan (50–100 mg/den), verapamil (80–120 mg/den), atorvastatin (10–20 mg/den) a případně další léky nutné k dosažení uspokojivého antihypertenzního účinku (TK $\leq 120/80$ mm Hg) a normokaliemie. Jednotlivé látky byly k základnímu léku (ramipril) přidávány postupně, s titrací na cílovou hodnotu proteinurie $< 0,3$ g/den. Pacienti byli kontrolováni v prvním a druhém měsíci léčby a poté v intervalu 3–6 měsíců. Dle dosažené zbytkové proteinurie/24 hodin byli pacienti zařazeni do tří kategorií na ≥ 1 g/24 h, $\geq 0,3/24$ h a < 1 g/24 h a $\leq 0,3$ g/24 h.

Výsledky: Studovaný soubor i referenční skupina se skládaly každý z 56 osob převážně mužského pohlaví (48/56) srovnatelného věku (průměrný věk 53,6, resp. 47,7 let) a srovnatelné vstupní proteinurie (průměr 5,8, resp. 5,1 g/24 h). Oba soubory se významně lišily zastoupením diabetiků (18/56, resp. 2/56) a vstupní eGF (72,7, resp. 58,6 ml/min/1,73 m²). Za dobu 60, resp. 39 měsíců došlo k významnému ($p < 0,0001$) rozdílu v poklesu eGF ($-0,17$ proti $-0,56$ ml/min/1,73 m² za měsíc), přičemž 2/56 studovaného souboru a 17/56 pacientů z referenční skupiny dospěli do chronického selhání ledvin.

Dosažená redukce proteinurie: U studované skupiny bylo dosaženo významně nižší zbytkové proteinurie proti referenční skupině (≥ 1 g: 30 vs. 50, $\geq 0,3$ a < 1 g: 14 vs. 3 a $\leq 0,3$ g: 12 vs. 3; $p < 0,0001$). Pokles GF u studované skupiny významně závisel na výši zbytkové proteinurie. U pacientů zařazených do programu aktivní komplexní léčby došlo rovněž k výraznějšímu poklesu krevního tlaku a cholesterolu v porovnání s referenční skupinou. Když byla modelována situace, která by nastala u studované skupiny v případě léčby konvenčním

způsobem (tj. extrapolace očekávaného průběhu před zařazením do komplexního programu) a porovnána s pozorovaným průběhem po zařazení do programu, bylo možno odhadnout přibližně 50% redukci predikovaného vzniku chronického selhání ledvin.

Typ základního renálního onemocnění významně ovlivňoval účinnost léčby (z hlediska proteinurie). Nejpriznivějších účinků bylo dosaženo u IgA nefropatie. Přítomnost diabetu byla spojena s rychlejším poklesem glomerulární filtrace a méně výraznější redukci proteinurie. Žádného pacienta nebylo třeba vyřadit ze studie z důvodu hyperkalemie.

Diskuse: Multimodální strategie léčby za použití látek se známou účinností na redukci proteinurie, řízená a titrovaná dle cílové proteinurie, může být bezpečně realizována v běžných podmínkách nefrologické ambulantní praxe s odůvodněnou nadějí, že lze takto významně zpomalit pokles glomerulární filtrace a progresi do chronického selhání ledvin u velké části nemocných s CKD, zvl. pokud nejsou postiženi diabetem 2. typu.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Miroslav Merta, CSc.

Výsledky Ruggenentiho studie patrně zaujmou každého nefrologa, který pečuje o pacienty s chronickým onemocněním ledvin a snaží se jim poskytnout optimální léčbu v rámci možností běžné klinické praxe. V určitém smyslu je koncepce Ruggenentiho multimodální strategie „Remission Clinics“ velmi jednoduchá – tj. byl stanoven postup, jak plánovitě a systematicky využít prakticky všech známých doporučení vedoucích k redukci proteinurie u nemocných s nefrotickou proteinurií, a dosáhnout tak uspokojivých hodnot proteinurie. Výsledný efekt se zdá být na první pohled překvapivě příznivý – ať již jej hodnotíme dle dopadu komplexního léčebného přístupu na zpomalení progresi CKD do CHSL, redukci proteinurie či jiných parametrů. Pozitivní skutečností je dobrá tolerance pacientů vůči nasazeným dietním i léčebným prostředkům. Hlavními výstupy z této studie, v souladu se stanovenými cíli, mohou být následující postuláty: a) standardizovanou, kombinační sekvenční léčbu titrovanou dle cílové proteinurie lze použít v běžné klinické praxi; b) tímto přístupem lze dosáhnout významného snížení či normalizace i závažné (nefrotické) proteinurie; c) redukce proteinurie do velmi nízkých/uspokojivých hodnot je spojena se stabilizací ledvinových funkcí a prevencí vzniku chronického selhání ledvin.

Nabízí se samozřejmě otázka, nakolik za celkový nefroprotektivní účinek (vyjádřený především zpomalením progresi chronického onemocnění ledvin do chronického selhání ledvin) odpovídá samotná redukce proteinurie. Aplikací dietních a léčebných opatření v rámci programu „Remission Clinics“ došlo totiž paralelně s poklesem proteinurie k výraznějšímu poklesu krevního tlaku a snížení hypercholesterolemie (proti konvenční léčbě). Oddělit a izolovat a poté vyhodnotit význam léčby jednotlivých faktorů (arteriální hypertenze, proteinurie, hypercholesterolemie) při dosažení nefroprotektivního účinku v této studii nelze přesně a beze zbytku. Avšak vzhledem k tomu, že různého stupně poklesu proteinurie v programu „Remission Clinics“ se dosáhlo při obdobné úrovni krevního tlaku a na podkladě dalších mnohorozměrových analýz, lze předpokládat, že antihypertenzní účinek nebyl primární determinantou dosažené nefroprotektivity. Výsledky studie tedy zřejmě potvrzují již dříve pozorované zkušenosti, že u CKD spojených s proteinurií je redukce proteinurie nejúčinnější způsob ochrany před vznikem CHSL (Gisen group, 1997; Ruggenenti, 1998) a že intenzifikovaný antihypertenzní účinek může vést k dodatečné renoprotekci u nemocných s významnou zbytkovou proteinurií, perzistující přes použití blokátorů systému renin-

angiotensin-aldosteron (Cameron, 1978; Mallick, 1987). Kromě dopadu na funkci ledvin je třeba dále upozornit na to, že komplexní léčebný přístup v rámci „Remission Clinics“ má zřejmě rovněž příznivý dopad i na další klinické parametry, a to především na kardiovaskulární příhody. Podobně jako vznik CHSL, také vývoj fatálních i nefatálních kardiovaskulárních příhod bylo možno pozorovat pouze u nemocných s významnou zbytkovou proteinurií (≥ 1 g). Potvrdil se tak význam proteinurie jako nezávislého rizikového faktoru pro vývoj kardiovaskulární morbidity/mortality. Limitace studie spočívají v několika rovinách: nejedná se o randomizovanou kontrolovanou studii, soubor či soubory nemocných jsou relativně malé, definice základního onemocnění ledvin, resp. klinická charakteristika pacientů je „suboptimální“ a dalekosáhlé interpolace z hlediska vývoje glomerulární filtrace a následné, z nich vyvozované interpretace skrývají nepochybně mnohá úskalí. Bez ohledu na tyto výhrady či spíše s vědomím limitací studie lze považovat Ruggenentiho práci za velmi zajímavou a inspirující především s ohledem na možnou realizaci popsaných metodických postupů v denní nefrologické praxi.

Literatura

Cameron JS, Turner DR, Ogg CS, et al. The long-term prognosis of patients with focal segmental glomerulosclerosis. Clin Nephrol 1978;10:213–218.

Mallick NP, Short CD, Hunt LP. How far since Ellis? The Manchester Study of glomerular disease. Nephrol 1987;46:113–124.

Mogensen CE: Progression of nephropathy in long-term diabetics with proteinuria and effect of initial anti-hypertensive treatment. Scand J Clin Lab Invest 1976;36:383–388.

Ruggenti P, Perna A, Gherardi G, et al. Renal function and requirement for dialysis in chronic nephropathy patients on long-term ramipril: REIN follow-up trial. Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia (GISEN). Ramipril Efficacy in Nephropathy. Lancet 1998;352:1252–1256.

The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia): Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. Lancet 1997;349:1857–1863.