

Boření mýtu: použití blokátorů renin-angiotensinového systému u aterosklerotické renovaskulární choroby

Chrysochou C, Foley RN, Young JF, et al. Dispelling the myth: the use of renin-angiotensin blockade in atheromatous renovascular disease. Nephrol Dial Transplant. 2011 Oct 12. [Epub ahead of print]

Řada lékařů je značně zdrženlivá v používání léčiv blokujících systém renin-angiotensin v rutinní léčbě pacientů s renovaskulární chorobou aterosklerotického původu. Je přitom paradoxem, že právě tato skupina pacientů patří mezi ty, kteří mají největší prospěch z kardiovaskulárního a renálního protektivního účinku zprostředkovaného zablokováním renin-angiotensinové osy. Důvodem této „terapeutické zdrženlivosti“ je především obava z možného akutního zhoršení renální funkce. Autoři referované studie si vytyčili za úkol prostudovat, zda mohou být léčiva blokující systém renin-angiotensin bezpečně používána u pacientů s renovaskulární chorobou aterosklerotického původu a zda skutečně jejich aplikace vede ke zhoršení prognózy těchto nemocných.

Šlo o rozsáhlou prospektivní observační studii zahrnující všechny pacienty s renovaskulární chorobou aterosklerotického původu, kteří byli v letech 1999–2009 odesláni k vyšetření na pracoviště autorů se spádovou oblastí cca 1,5 milionu obyvatel. Tíže renovaskulární choroby aterosklerotického původu byla definována podle stupně stenózy renální tepny zjištěné při vstupním angiografickém vyšetření, a sice jako stenóza renální tepny < 60 %, stenóza renální tepny > 60 % a unilaterální či bilaterální postižení. Sledována byla základní klinická data (kouření, hypertenze, výskyt předcházejících kardiovaskulárních příhod), základní laboratorní hodnoty (kreatinin v séru, eGF, kvantitativní proteinurie/24 h) a medikace pacienta. Následné sledování pacienta bylo prováděno na základě jeho ročních prohlídek, které byly provedeny buď ambulantně, či jako součást jakékoli hospitalizace. Mimo změn zmíněných laboratorních hodnot byla zaznamenána nově zahájená léčba inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (ACE) či blokátory receptoru AT₁ pro angiotensin II (ARB), intolerance těchto léčiv, výskyt nových kardiovaskulárních příhod (nově vzniklá angina pectoris, ischemická choroba srdeční, infarkt myokardu, revaskularizační výkon na koronárních či periferních tepnách a hospitalizace pro městnavé srdeční selhání, ischemickou chorobu dolních končetin či cévní mozkovou příhodu) a konečně i vstup do chronické dialyzační léčby a mortalita.

Celkem bylo zahrnuto 634 pacientů, z nichž u 621 byla zajištěna data ze sledování. Průměrný věk činil 71,3 roku, 63 % bylo mužů, 33 % mělo diabetes 2. typu, 84 % bylo léčeno pro arteriální hypertenzi, 44 % pro ischemickou chorobu srdeční a 32 % pro ischemickou chorobu dolních končetin. U 38 % pacientů byla zjištěna stenóza renální tepny > 60 %, 10,5 % mělo bilaterální stenózu renální tepny > 60 % nebo úplnou okluzi renální tepny. Celkem 54 % pacientů bylo vstupně léčeno látkami blokujícími systém renin-angiotensin a bylo zjištěno, že tito pacienti byli mladší, s vyšší prevalencí hypertenze, diabetem, méně kouřili, s vyšší vstupní eGF, častěji s léčbou statinem či antiagregační terapií, ale nebyla zjištěna závislost mezi závažností stenózy renální tepny a pravděpodobností léčby látkami blokujícími systém renin-angiotensin. U 11 % pacientů byla vstupně zjištěna anamnéza předcházející intolerance léčby látkami blokujícími systém renin-angiotensin.

Medián následného sledování činil 3,1 roku (v rozsahu 0,2–10,6 roku). V prospektivním sledování byla zjištěna vysoká tolerance léčiv blokujících systém renin-angiotensin, a to u 357 (92 %) z 378 pacientů, kterým byla nově podána léčiva blokující systém renin-angiotensin, z čehož u 54 z 69 pacientů (78 %) šlo o případy s bilaterální stenózou renální tepny > 60 % nebo úplnou okluzí renální tepny. Důvody k přerušení podávání léčiv blokujících systém renin-angiotensin představovalo akutní selhání ledvin (n = 4), zhoršení renální funkce (11), hyperkalémie (2), kašel (1), alergické reakce (4). U 4 z 21 pacientů, kteří ve sledovaném období netolerovali nové podání léčiv blokujících systém renin-angiotensin, byl proveden revaskularizační výkon, jenž umožnil následné bezpečné použití léčby látkami blokujícími systém renin-angiotensin. Pokud jde o prognostické parametry této léčby, v provedené mnohorozměrné časově adjustované analýze byla zjištěna signifikantně nižší pravděpodobnost úmrtí (HR 0,61 [0,40–0,91]; p = 0,02) ve skupině nově léčených látkami blokujícími systém renin-angiotensin, jejichž medián přežití činil 73 měsíců (vs. 65 měsíců u neléčených). Tento účinek léčby látkami blokujícími systém renin-angiotensin přetrvával i po sjednocení všech cílových parametrů (úmrtí, dialýza, kardiiovaskulární příhody) (HR 1,636; IS 1,200–2,232; p = 0,002).

Autoři studie uzavírají, že léčiva blokující systém renin-angiotensin byla dobře tolerovaná, a to dokonce i u pacientů s těžkým stupněm stenózy renální tepny, a že tato léčba snížila mortalitu v početně rozsáhlé skupině pacientů s renovaskulární chorobou aterosklerotického původu. Doporučují proto, že pokud neexistují absolutní kontraindikace k léčbě látkami blokujícími systém renin-angiotensin, měla by u všech těchto pacientů být zvážena. Současně v případě rozvoje intolerance léčby látkami blokujícími systém renin-angiotensin by měl být zvážen revaskularizační výkon, který by umožnil její opětovné podání.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN

Aterosklerotická renovaskulární choroba patří mezi jedno z nejčastějších onemocnění ledvin, jehož výskyt se významně zvyšuje s věkem pacienta. Podle různých statistik (Kalra et al., 2010) je jeho incidence 3,09 případů na 1 000 pacientů-roků u populace seniorů ve Spojených státech amerických. Aterosklerotická renovaskulární choroba je dále významně sdružena s přítomností arteriální hypertenze, chronickým onemocněním ledvin a s výskytem dalších extrarenálních komplikací aterosklerotického postižení cév. Je tedy celkem zřejmé, že prognóza těchto pacientů je obecně špatná – mají třikrát vyšší mortalitu než pacienti bez aterosklerotické renovaskulární choroby a v případě dialyzační léčby dosahuje jejich roční mortalita 36 % (Guo et al., 2007).

Z mnoha různých studií vyplývá jasný důkaz o tom, že léčba látkami blokujícími systém renin-angiotensin, tj. inhibitory ACE či ARB, je u pacientů s chronickým onemocněním ledvin nezastupitelná (Ihle et al. 1996). Panuje obecný konsensus, že tato léčba vykazuje specifický renoprotektivní účinek, a proto je její použití vyjádřeno ve všech odborných doporučeních léčebných postupů (Casas et al., 2005). Randomizované kontrolované studie prokázaly na úrovni stupně evidence I, že u pacientů s chronickým onemocněním ledvin, a zejména u těch s proteinurií, vede léčba inhibitory ACE/ARB k signifikantnímu zpomalení progresu renální insuficience a snížení proteinurie, navíc s pozitivními souvislostmi danými současným snížením krevního tlaku (Jafar et al., 2001). Pacienti s aterosklerotickou renovaskulární chorobou vykazují významnou polymorbiditu, zejména kardiiovaskulár-

ni, jak bylo uvedeno výše. Je tedy mnoho důvodů, proč by tito pacienti měli mít prospěch ze zavedení léčiv blokujících systém renin-angiotensin, jak bylo koneckonců prokázáno např. ve studiích HOPE, EUROPA či nejnověji ve studii PEACE (Solomon et al., 2006). Tato léčba vedla nejenom ke zlepšení hodnot krevního tlaku, zejména v případě selhání léčby jinými třídami antihypertenziv, ale byla účinná i při podání nízkých léčebných dávek (Goldsmith et al., 2000). Podanalýza skupiny pacientů s aterosklerotickou renovaskulární chorobou a eGF < 1,0 ml/s provedená ve studiích HOPE a EUROPA prokázala účinnost léčby inhibitory ACE v prevenci výskytu kardiiovaskulárních příhod bez zvýšeného výskytu akutního zhoršení renální funkce. Na druhou stranu je zřejmé, že v široké obci odborníků i všeobecných lékařů trvá obava z nežádoucích účinků léčby látkami blokujícími systém renin-angiotensin (zhoršení renální funkce, vývoj hyperkalémie). Navíc prakticky ve všech souhrnech údajů (SPC) pro inhibitory ACE/ARB je zřetelně stanoveno, že tyto léky jsou kontraindikovány v případě bilaterální stenózy renální tepny či stenózy renální tepny u solitární ledviny.

Z obecného pohledu použití léčby látkami blokujícími systém renin-angiotensin u pacientů s chronickým onemocněním ledvin lze ještě zdůraznit čtyři body. Prvním je indikace k ukončení podávání léčby dle tíže elevace hodnot kreatininu v séru, resp. tíže zhoršení renální funkce. Podle přehledu zpracovaného na základě výsledků 12 studií (Ahmed et al., 2002) bylo uzavřeno, že touto hranicí je zvýšení kreatininu v séru o > 30 % oproti vstupním hodnotám. Podobně by mělo dojít i k paralelnímu zhoršení eGF a následnému zlepšení obou parametrů po ukončení léčby (resp. návratu ke vstupním hodnotám), které nepřímo potvrdí souvislost zhoršení s léčbou látkami blokujícími systém renin-angiotensin (Bakris et al., 2000). Tato data však ve sledované studii nejsou k dispozici. Druhým bodem je titrace dávek léčiv blokujících systém renin-angiotensin podle úrovně vstupní renální insuficience. Ani k tomuto se autoři studie nevyjadřují. Třetím bodem může být nesprávné hodnocení intolerance léčby látkami blokujícími systém renin-angiotensin, kdy důvodem zhoršení sledovaných parametrů je dehydratace pacienta s následnou zhoršenou perfuzí ledvin (průjem, neadekvátní léčba diuretiky) či použití potenciálně nefrotické medikace (typicky medikace nesteroidními antiflogistiky). Konečně, tato studie mj. ukázala, jak je důležité průběžné sledování klinického stavu pacienta i jeho biochemických hodnot při léčbě látkami blokujícími systém renin-angiotensin.

Literatura

- Ahmed A. Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with heart failure and renal insufficiency: how concerned should we be by the rise in serum creatinine? *J Am Geriatr Soc* 2002;50:1297–1300.
- Bakris GL, Weir MR. Angiotensin-converting enzyme inhibitor associated elevations in serum creatinine: is this a cause for concern? *Arch Intern Med* 2000;160:685–693.
- Casas JR, Chua W, Loukogeorgakis S, et al. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2005;366:2026–2033.
- Goldsmith DJ, Reidy J, Scoble J. Renal arterial intervention and angiotensin blockade in atherosclerotic nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2000;36:837–843.
- Guo H, Kalra PA, Gilbertson DT, et al. Atherosclerotic renovascular disease in older US patients starting dialysis, 1996 to 2001. *Circulation* 2007;115:50–58.
- Ihle BU, Whitworth JA, Shahinfar S, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition in nondiabetic progressive renal insufficiency: a controlled double-blind trial. *Am J Kidney Dis* 1996;27:489–495.
- Jafar TH, Schmid CH, Landa M, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med* 2001;135:73–87.
- Kalra PA, Guo H, Gilbertson DT, et al. Atherosclerotic renovascular disease in the United States. *Kidney Int* 2010;77:37–43.
- Solomon SD, Rice MM, Jablonski A, et al. Renal function and effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with chronic stable coronary disease in the Prevention of Events with ACE inhibition (PEACE) trial. *Circulation* 2006;114:26–31.