

Aterosklerotická stenóza renální tepny – máme i nadále intervenovat implantací stentů?

Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Aterosklerotická stenóza renální tepny (ARAS)

Tato forma ischemické choroby ledvin se v důsledku stárnutí naší populace objevuje se stále vyšší prevalencí. U nemocných starších 66 let je její výskyt třikrát častější než u ostatní populace, ve věkové skupině nad 75 let se vyskytuje dokonce čtyřikrát častěji. Pokud není rozpoznána, má progredující charakter a může vést k terminálnímu renálnímu selhání. Příčinou je zejména zvýšená produkce reninu a angiotensinu II v ledvině postižené stenózou, což kromě hypertenze vede i ke zvýšené produkci reaktivních forem kyslíku a stimulaci zánětu. U ARAS postihující ≥ 60 % průsvitu tepny je až 7% pravděpodobnost, že do tří let dojde k uzávěru renální tepny. U stenózy ≥ 75 % je toto riziko mezi 12 a 40 %. V závislosti na věku je ARAS diagnostikována jako příčina selhání ledvin u 15–25 % nemocných vstupujících do dialyzačního léčení. Incidence není zcela zřejmá, ale některé postmortalitní studie udávají výskyt ARAS u 24 % případů, těžké stenózy (> 90 %) až uzávěru tepny u 5 % zemřelých (Alcazar et al., 2000). U neléčených nemocných s bilaterální ARAS dochází k poklesu renální funkce v průměru o 4 ml/min/rok (Baboolal et al., 1998). Pomalá progresse ARAS často vede k vývoji kolaterální cirkulace, která může i po úplném uzávěru tepny zajistit nutritivní průtok ledvinou. Většina těchto nemocných tedy umírá z jiných příčin, než je selhání ledvin v důsledku ARAS (Kalra et al., 2005). Vysoká roční mortalita těchto nemocných (až 17 %) je způsobena zejména současným aterosklerotickým postižením cév v jiných lokalitách (30% riziko rozvoje akutní koronární příhody, 19% riziko srdečního selhání a 18% riziko vzniku cévní mozkové příhody). Přítomnost dvou a více signifikantních stenóz koronárních tepen je spojena s vysokou pravděpodobností současné významné ARAS (senzitivita 0,88). Šedesát až devadesát sedm procent lézí postihuje ostiální část renální tepny (do 10 mm od odstupu z aorty) či její proximální třetinu, neostiálních lézí je jen 15–20 %. Bilaterální ARAS lze očekávat přibližně u 15–20 % pacientů starších 50 let s progredující renální insuficiencí.

Možnosti ovlivnění ARAS

Ovlivnit ARAS můžeme třemi způsoby: medikamentózní léčbou (včetně ovlivnění endoteliální dysfunkce), radiointervenční léčbou s provedením perkutánní transluminální angioplastiky stenotické tepny (PTA) s implantací stentu/bez ní či s chirurgickou intervencí (nejčastěji našitím aorto-renálního bypassu). Cílem léčebných opatření je především zabránit pokračujícím ztrátám renálního parenchymu a poklesu glomerulární filtrace. Nekompatibilní hypertenze nás dnes nutí vzhledem k dostupnosti řady účinných antihypertenziv k intervenčnímu řešení spíše výjimečně. Dříve než přistoupíme k intervenčnímu řešení, je třeba, abychom zvážili rizika a naopak přínos těchto postupů. Léčbu provádíme většinou u starších nemocných s generalizovanou aterosklerózou (AS), ICHS a řadou dalších komorbidit. Na druhé straně dojde-li u nich k terminálnímu selhání ledvin s nutností zahájit dialyzační léčení, přežívá tři roky na dialýze pouze 50 % z nich a pětileté přežití těchto pacientů je jen asi 20%. Některé práce ukazují, že vyšší mortalita

starších nemocných s ARAS se snižuje, pokud tito jedinci podstoupí PTA stenotické renální tepny. K revaskularizaci rozhodně nejsou vhodni všichni nemocní. O intervenci můžeme uvažovat za situací, které jsou uvedeny v tabulce.

Obecně je třeba zdůraznit, že intervence by neměla být prováděna za předpokladu, že velikost ledviny je menší než 8 cm v dlouhé ose či nejsou angiografické známky vaskularizace kolaterálními řečištěm, jelikož zde je minimální pravděpodobnost zlepšení funkce či kompenzace krevního tlaku (TK).

Perkutánní transluminální angioplastika renální tepny (PTRA)

Perkutánní transluminální angioplastika renální tepny je v současné době nejrozšířenější metoda revaskularizace renálních tepen, především pro relativně malé riziko morbidity a mortality (komplikace výkonu jsou popisovány u 5–10 % nemocných) v porovnání s chirurgickou intervencí. Bezprostředního technického úspěchu dosahuje PTRA u asi 80–90 % nemocných, dlouhodobá (šesti- až dvanáctiměsíční) úspěšnost u ARAS je ale nižší, zejména vzhledem k vysoké incidenci restenóz. Incidence restenóz, které se objevují nejčastěji do tří měsíců po angioplastice, se pohybuje mezi 5 a 38 %. Podstatně horší výsledky PTRA mají ostiální stenózy, kde jen 50 % PTRA lze považovat za úspěšné. Výsledky PTRA se zlepšily implantací expandibilních stentů (PTRAS) do místa stenózy bezprostředně po provedení balonkové angioplastiky (Topaz, 2010). Implantace stentů zvyšuje procento nemocných se zlepšením renální funkce na 66–99 % a současně klesá riziko restenóz k 10 %. Restenózy ve stentech jsou v naprosté většině případů způsobeny neointimální hyperplazií, které brání potahované stenty uvolňující antiproliferačně působící léky (*drug-eluting stents*, např. s rapamycinem či paclitaxelem). Tyto stenty našly poměrně široké uplatnění u koronárních revaskularizací; jejich většímu rozšíření i v aplikaci do renálních tepen brání především vysoká cena (více než dvojnásobek ceny běžného stentu).

Vliv revaskularizace na snížení TK je poměrně malý a k jeho maximálnímu poklesu dochází obvykle do 48 hodin od intervence. Kromě ovlivnění TK může revaskularizace přispět i ke snížení počtu podávaných antihypertenziv, což prokázala metaanalýza několika studií (Ives et al., 2003). Některé experimentální práce ukázaly, že revaskularizace může vést ke zlepšení glomerulární filtrace a endoteliální dysfunkce, úprava hemodynamických změn a mi-

Tabulka Kdy zvážit provedení endovaskulární revaskularizace u aterosklerotické stenózy renální tepny

Signifikantní stenóza renální arterie (> 70 %, respektive 80 %) <ul style="list-style-type: none"> ■ v solitární ledvině ■ bilaterálně
nebo
signifikantní stenóza unilaterálně spolu s obtížně korigovatelnou hypertenzí (minimálně tři antihypertenziva a více) a současně <ul style="list-style-type: none"> ■ progresivní zhoršování renální funkce (koncentrace kreatininu v séru > 150 $\mu\text{mol/l}$) ■ opakované plicní edémy ■ chronické srdeční selhávání s opakovanými dekompenzacemi

krovaskulatury v renálním parenchymu je ale po revaskularizaci jen částečná (Favreau et al., 2010). Další důkazy pro příznivý prognostický vliv časné revaskularizace ARAS přinesla retrospektivní analýza britských a německých pacientů srovnávající prognózu 561 časně revaskularizovaných pacientů a 347 pacientů léčených konzervativně (Kalra et al., 2010). Revaskularizace snížila mortalitu o 45 % a revaskularizovaní pacienti měli ve srovnání s pacienty léčenými konzervativně téměř třikrát větší šanci zlepšení renální funkce o alespoň 20 %. Některé menší studie ale takto pozitivní vliv revaskularizace ARAS na celkovou mortalitu neprokázaly, i když mírně pozitivní účinek na zlepšení renální funkce či kontrolu hypertenze byl popisován i u nich. Proto byly v posledních pěti letech zorganizovány dvě velké, multicentrické randomizované studie, které měly přinést odpověď na otázku, zda PTRAS jsou pro nemocné s ARAS přínosem. První byla studie ASTRAL, která byla publikována v roce 2009, recentně vyšla i studie CORAL (2013).

Studie ASTRAL

Positivní vliv PTRAS na zlepšení renální funkce (měřené jako sklon přímky proložené recipročními hodnotami sérového kreatininu) a na kontrolu krevního tlaku v porovnání s medikamentózní léčbou se snažila prokázat studie ASTRAL (The Angioplasty and Stenting for Renal Artery Lesions) (Wheatley et al., 2009). Ačkoli studie u 806 nemocných potvrdila mírně pozitivní účinek revaskularizace na renální funkci během pětiletého sledování (sklon křivky poměru 1/kreatinin byl u revaskularizované skupiny $-0,07$, zatímco v medikamentózní skupině $-0,13$ l/μmol/rok; $p = 0,06$; sérová koncentrace kreatininu byla v revaskularizované skupině o 1,6 μmol nižší než v medikamentózně léčené větvi), vliv revaskularizace na pokles krevního tlaku se neprokázal. Pacienti v intervenované skupině užívali po roce o něco méně antihypertenziv (2,77 vs. 2,99 v medikamentózní větvi; $p = 0,03$). Obě skupiny se nelišily ve výskytu kardiovaskulárních či renálních příhod. 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 u 6 % pacientů v medikamentózní 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, z nichž 19 bylo hodnoceno jako závažných: plicní edém a infarkt myokardu u jednoho pacienta, pět embolizací do ledviny, čtyři uzávěry renální tepny, čtyři perforace renální tepny, jedno aneurysma femorální tepny, tři 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 (dvě úmrtí ze srdečních příčin, čtyři hematomy v tříslích nebo krvácení vyžadující hospitalizaci, pět případů klinicky významného akutního selhání ledvin, jedna okluze renální tepny).

Relativně malý přínos intervence mohl být do značné míry ovlivněn uspořádáním studie a výběrem nemocných. Do studie byli zařazováni pacienti, u kterých si ošetřující lékař nebyl jist, zda u nich intervence bude prospěšná, a řada z nich nesplňovala současná kritéria pro intervenci (až 40 % z nich mělo normální renální funkci, průměrný počet antihypertenziv byl 2,8 a 41 % nemocných mělo stenózu < 70 %). Tato část nemocných tedy patří mezi ty nízkorizikové z hlediska další progresy ARAS, u kterých bychom intervenci velmi pravděpodobně neindikovali; naopak vysoce riziková nemocní (pacienti indikovaní k chirurgické

revaskularizaci, pacienti s vysokou pravděpodobností potřeby revaskularizace v nejbližších šesti měsících či pacienti, kteří již revaskularizaci podstoupili), kteří by velmi pravděpodobně z intervence měli užitek, do studie zařazeni nebyli. Na druhé straně ve studii byl i nemalý počet nemocných s bilaterální ARAS (53 %), sníženou renální funkcí či s rychlým poklesem glomerulární filtrace. Ale ani u této skupiny pacientů intervence nepřinesla výrazný přínos. Důvodem může být to, že současná medikamentózní léčba významným způsobem zpomaluje progresi ARAS.

Studie CORAL

Studie CORAL (Cardiovascular Outcomes in Renal Atherosclerotic Lesions) je otevřená, randomizovaná, multicentrická, prospektivní studie zahrnující 947 nemocných s ARAS, kteří měli současně systolickou arteriální hypertenzi i přes minimálně dvojkombinaci antihypertenziv nebo chronické onemocnění ledvin (Cooper et al., 2013). Systolická hypertenze byla definována jako systolický TK > 155 mm Hg i přes léčbu, chronické onemocnění ledvin jako glomerulární filtrace < 60 ml/min (stanoveno jako eGFR podle rovnice MDRD). Jako významná ARAS byla hodnocena stenóza v rozmezí 80–100 %, jako ARAS pak stenóza 60–79 % průsvitu tepny. Systolický tlakový gradient na stenóze musel být nejméně 20 mm Hg. Stanovení stenózy bylo možné jak na základě angiografie (cca v 68 % případů), duplexní sonografie (cca 25 %), MRI angiografie (cca 1,8 %) či pomocí angioCT (kolem 5 %). Kontraindikací zařazení do studie byla stenóza renální tepny při fibromuskulární dysplazii, těžká forma chronického selhání ledvin (CKD) s kreatininem > 4 mg/dl (354 μmol/l), délka ledviny < 7 cm a léze tepny, které nebylo možné ošetřit jen jedním stentem.

Primárním cílovým ukazatelem studie bylo prokázat, že provedení PTRAS spolu s medikamentózní terapií sníží riziko kardiovaskulárních a renálních příhod v porovnání se samotnou medikamentózní léčbou (složený cílový ukazatel úmrtí na KV či z renálních příčin, infarkt myokardu, cévní mozkovou příhodu, hospitalizace pro městnavé srdeční selhání, progresivní renální selhání či potřeby náhrady funkce ledvin). Medián sledování byl 43 měsíců (IR 31–55) a první pacienti byli zařazeni do studie v roce 2006 (tedy výrazně dříve, než byla publikována data ze studie ASTRAL). Jako povinná standardní léčba pro všechny nemocné (pokud neměli poškození ledvin [KI] či intoleranci léčby) byla kombinace candesartanu (s hydrochlorothiazidem nebo bez něj) a kombinovaného léku amlodipin + atorvastatin. Cílová hodnota TK byla < 140/90 mm Hg, u diabetiků a nemocných s CKD < 130/80 mm Hg.

V základních charakteristikách se obě skupiny pacientů nelišily. Z hlediska kompozitního cílového ukazatele nebyl na konci sledování zaznamenán signifikantní rozdíl mezi skupinami (medikamentózní + PTRAS vs. samotná medikamentózní): 35,1 % vs. 35,8 %; HR pro stenting 0,94 (95% CI 0,76–1,17), $p = 0,58$. Obě skupiny se také signifikantně nelišily ve výskytu jednotlivých dílčích cílových ukazatelů ani v celkové mortalitě. Nicméně u některých byl přece jen zaznamenán určitý trend (o 20 % méně celkových úmrtí, o 31 % méně cévních mozkových příhod a 14 % méně progresí CKD ve skupině PTRAS oproti medikamentózní léčbě; naopak bylo zaznamenáno skoro dvojnásobně vyšší riziko úmrtí z renálních příčin či nutnost trvalé náhrady funkce ledvin u skupiny léčené PTRAS v porovnání s medikamentózní skupinou). Během dlouhodobého sledování byl ve skupině s PTRAS zaznamenán mírný, ale konzistentně přítomný pokles v hodnotách systolického TK, kdy tento rozdíl dosahoval statistické významnosti ($-2,3$ mm Hg; 95% CI $[-4,4]$ – $[-0,2]$; $p = 0,03$). Autoři studie tedy své výsledky uza-

vřeli konstatováním, že stenting renální arterie u významné ARAS nepřináší přídátý užitek z hlediska složeného cílového ukazatele v porovnání se standardní medikamentózní terapií.

Nutno říci, že i studie CORAL měla řadu limitací. První je, že do studie byl zařazen určitý podíl nemocných se stenózou mezi 60 a 70 %, respektive 80 %, což je situace, kdy je velmi sporné, zda revaskularizaci provádět. Nicméně se ukázalo, že i v případě, že se kompozitní cílový ukazatel vyhodnocoval pouze u podskupiny s významnou stenózou (> 80 %), nebyly výsledky v porovnání s medikamentózní větví signifikantně lepší. Dalším nedostatkem byla skutečnost, že řada nemocných, u kterých se ošetřující lékaři domnívali, že by se u nich revaskularizace měla provést, nebyla do studie zařazena či byli během screeningu vyloučeni.

Komplikace PTRA a důvody selhání léčby

Mezi hlavní komplikace PTRA patří hematom v místě punkce arterie, disekce renální tepny s možností její trombózy či krvácení do retroperitonea, ateroembolizace do periferie ledviny. Závažnější komplikace, jako úmrtí, jsou uváděny zhruba u 1 % intervencí. V úvahu je třeba vzít i riziko podání kontrastní látky u nemocných se sníženou renální funkcí. I když se v dnešní době podávají především nízkomolekulární jodové či neionické kontrastní látky, je třeba nemocné před výkonem dostatečně hydratovat (nejlépe 500–1 000 ml fyziologického roztoku i.v.). Mezi důvody selhání PTRAS nejčastěji patří špatná indikace výkonu, např. u nemocných, kteří mají esenciální hypertenzi, renoparenchymatózní postižení ledvin či nadhodnocený rozsah ARAS a dále z důvodu vzniku restenózy. Riziko restenózy bývá největší u žen, nemocných starších 65 let, kuřáků a také tam, kde je stent expandován na < 6 mm.

Kdy tedy indikovat provedení PTRA?

Jednoznačnou indikací nadále zůstává signifikantní stenóza renální tepny u nemocných s fibromuskulární dysplazií, kteří z výkonu mají prospěch a dochází u nich ke zlepšení TK. Zde většinou postačuje provedení PTRA bez stentingu.

Pokud jde o nemocné s ARAS, je s ohledem na závěry výše citovaných studií obtížné PTRAS u většiny nemocných doporučovat, jelikož nepřináší přídátý užitek ani pro celkové, ani pro renální přežívání v porovnání se správně zvolenou a dodržovanou medikamentózní léčbou (kombinace sartan ± diuretikum, blokátor kalciových kanálů, statin a antiagregační léčba). Zdá se, že jedině, co může revaskularizace částečně ovlivnit, je TK a počet podávaných antihypertenziv. V recentně publikované metaanalýze, která zahrnovala řadu menších observačních a sedm větších randomizovaných studií (včetně studií EMMA, DRASTIC, STAR, ASTRAL a CORAL), byl prokázán velmi malý, ale statisticky signifikantní vliv revaskularizace na pokles diastolického TK (–0,21 mm Hg; 95% CI [–0,342]–[–0,078]; p = 0,002) a na počet podávaných antihy-

perenziv (–0,201; 95% CI [–0,302]–[–0,1]; p < 0,001). Na ostatní parametry revaskularizace vliv neměla (Caielli et al., 2014).

Revaskularizaci bychom tedy měli zvážit za situací, které jsou uvedeny v tabulce. Současně je třeba si uvědomit, že vliv intervence na další vývoj renální funkce je do značné míry závislý na úrovni renální funkce v době intervence. Nemocní s koncentrací kreatininu v séru < 130 μmol/l mají velmi dobrou prognózu a k progresi renální insuficience u nich dochází jen zřídka, a proto je zde revaskularizace indikována jen výjimečně. U skupiny nemocných s kreatininem v rozmezí 130–265 μmol/l lze intervencí dosáhnout stabilizace renální funkce. U pacientů s koncentrací kreatininu v séru > 265 μmol/l je prognóza renální funkce i po revaskularizaci velmi nejistá a více než polovina z nich přesto progreduje do renálního selhání. Navíc podání kontrastní látky spolu s možnou ateroembolizací do periferie ledviny může uspišit renální selhání (až dvojnásobné riziko nutnosti trvalé náhrady funkce ledvin, které bylo pozorováno ve studii CORAL).

Závěrem lze tedy konstatovat, že v některých specifických situacích se bez revaskularizace ledviny neobejdeme a nemocný z ní může profitovat, nicméně u většiny nemocných s ARAS je dostačující podávání správné, kombinované medikamentózní léčby. I když závěry některých studií a metaanalýz prokazují mírný pokles hodnot TK (ať systolického, nebo diastolického) po revaskularizaci, nemá toto snížení zásadní vliv ani na celkové, ani na kardiovaskulární či renální přežívání ani na výskyt jednotlivých dílčích cílových ukazatelů.

Literatura

- Alcazar JM, Rodicio JR. Ischemic nephropathy: clinical characteristics and treatment. *Am J Kidney Dis* 36;2000:883–893.
- Baboolal K, Evans C, Moore RH. Incidence of end-stage renal disease in medically treated patients with severe bilateral atherosclerotic renovascular disease. *Am J Kidney Dis* 31;1998:971–977.
- Caielli P, Frigo AC, Pengo ME, et al. Treatment of atherosclerotic renovascular hypertension: review of observational studies and meta-analysis of randomized clinical trials. *Nephrol Dial Transplant* 2014 Apr 16. [Epub ahead of print]
- Cooper CJ, Murphy TP, Matsumoto A, et al. Stent revascularization for the prevention of cardiovascular and renal events among patients with renal artery stenosis and systolic hypertension: Rationale and design of the CORAL trial. *Am Heart J* 2006;152:59–66.
- Cooper CJ, Murphy TP, Cutlip DE, et al, for CORAL Investigators. Stenting and medical therapy for atherosclerotic renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2014;370:13–22.
- Favreau F, Zhu XY, Krier JD, et al. Revascularization of swine renal artery stenosis improves renal function but not the changes in vascular structure. *Kidney Int* 2010;78:1110–1118.
- Ives NJ, Wheatley K, Stowe RL, et al. Continuing uncertainty about 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.
- Kalra A, Chrysochou C, Green D, et al. The benefit of renal artery stenting in patients with atheromatous renovascular disease and advanced chronic kidney disease. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2010;75:1–10.
- The Astral Investigators, Wheatley K, Ives N, Gray R, et al. Revascularization versus medical therapy of renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2009;361:1953–1962.
- Topaz O. Stenting for renal artery stenosis: effects of contested data on opposing management strategies. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010;75:11–13.