

Krevní tlak v časných stadiích autosomálně dominantního polycystického onemocnění ledvin

Schrier RW, Abebe KZ, Perrone RD, et al., HALT-PKD Trial Investigators. Blood pressure in early autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2014;371:2255–2266.

Autosomálně dominantní polycystické onemocnění ledvin (ADPKD) je charakterizováno postupným zvětšováním cyst během let. Až poté dochází k poklesu renálních funkcí. Hypertenze je spojena se zvětšeným objemem polycystických ledvin a progresí renální insuficience. Hlavní patogenetickou roli v hypertenzi u ADPKD hraje systém renin-angiotensin-aldosteron (RAAS). Aktivace RAAS podporuje svým mitogenním působením růst cyst.

Šlo o randomizovanou, dvojité zaslepenou, placebem kontrolovanou studii. Byl zkoumán účinek a bezpečnost podávání kombinované léčby inhibitory enzymu konvertujícího angiotensin (ACE) lisinopilem s blokátorem angiotensinového receptoru telmisartanem oproti monoterapii lisinopilem. Dále byli pacienti rozděleni na skupinu se standardní kontrolou krevního tlaku (120–130/70–80 mm Hg) a na skupinu se striktně kontrolovaným krevním tlakem (95–110/60–75 mm Hg). Od února 2006 do června 2009 bylo 558 pacientů s ADPKD s hypertenzí ve věku 15–49 let a s odhadovanou glomerulární filtrací (eGF) > 60 ml/min/1,73 m² randomizováno do skupiny se standardní kontrolou krevního tlaku (284 nemocných, 140 pacientů užívalo lisinopril + telmisartan, 144 pacientů lisinopril + placebo) a do skupiny se striktní kontrolou krevního tlaku (274 nemocných, 133 pacientů užívalo lisinopril + telmisartan, 141 pacientů lisinopril + placebo). Krevní tlak si pacienti měřili v domácích podmínkách.

Primárním cílovým ukazatelem byla roční procentuální změna v objemu polycystických ledvin hodnocená magnetickou rezonancí (MR). Magnetická rezonance byla prováděna na začátku studie, za 24, 48 a 60 měsíců. Za monitorování koncentrace kaloria a kreatininu v séru byly dávky léků titrovány do maximální dávky, eventuálně byla následně přidána antihypertenziva z ostatních skupin, aby bylo dosaženo cílového TK skupiny. Jako sekundární cílové ukazatele byly hodnoceny změny v eGF, dále změny ve vyřazování aldosteronu a albuminu v moči. Magnetická rezonan-

ce byla použita i k hodnocení indexu hmotnosti levé komory a průtoku krve ledvinami.

Studii dokončilo 423 pacientů (75,8 %) podle protokolu. Signifikantně nižší adherence k léčbě byla ve skupině pacientů užívajících kombinovanou léčbu lisinopril s telmisartanem (72,1 %) ve srovnání se skupinou užívající jen lisinopril (79,5 %). Ve skupině se striktní kontrolou TK si pacienti častěji stěžovali na vertigo a mírnou bolest hlavy. Výskyt závažných nežádoucích účinků (jako hyperkalémie, akutního renálního selhání, úmrtí) se ve skupinách nelišil.

Po pěti letech studie byl v průměru objem ledvin ve skupině se striktně kontrolovaným TK 1 636 ml (1 489–1 782 ml) a ve skupině se standardní kontrolou TK 1 788 ml (1 639–1 938 ml). Roční procentuální nárůst objemu ledvin byl 5,6 % u striktní kontroly TK ve srovnání s 6,6 % u standardní kontroly TK ($p = 0,006$). Nebyl rozdíl, jestli pacienti užívali lisinopril plus telmisartan nebo lisinopril plus placebo. Největší vliv se prokázal u striktní kontroly TK u mužů mladších 30 let, s objemem ledvin nad 75. percentilem věkové skupiny.

Celkové změny v hodnotách eGF mezi skupinami nebyly statisticky významně odlišné. První čtyři měsíce byl pokles eGF významně vyšší u skupiny se striktní kontrolou TK (–3,1 versus 0,5 ml/min/1,73 m²). Roční pokles eGF při hodnocení celé studie se pohyboval na hranici významnosti, pomalejší byl u skupiny se striktní kontrolou TK (–2,7 versus –3,1 ml/min/1,73 m²/1 rok; $p = 0,55$). Významný byl i vliv striktní kontroly TK na mikroalbuminurii a redukci hmotnosti levé komory. Sledované primární ani sekundární cílové ukazatele se nelišily, ať pacienti užívali kombinaci inhibitoru ACE se sartanem, nebo jen inhibitor ACE.

Duální blokáda RAAS je u pacientů s ADPKD v CKD 1 a 2 bezpečná, ale neovlivňuje nárůst objemu polycystických ledvin ani pokles eGF. Striktní kontrola TK (do 110/70 mm Hg) je u těchto pacientů bezpečná, vede ke zpomalení nárůstu objemu polycystických ledvin a ke zlepšení rizikových faktorů kardiovaskulární mortality (mikroalbuminurie, hmotnosti levé komory). Jednoznačně pozitivní vliv na pokles eGF v pětileté studii prokázán nebyl.

■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

V případě onemocnění ADPKD se hypertenze vyskytuje u 70 % pacientů již ve fázi, kdy mají ještě normální nebo jen hraničně sníženou renální funkci, nejčastěji ve věku okolo 30 let (Ecder et Schrier, 2001).

Expanze cyst vede k intrarenální ischemii, aktivaci RAAS a ke vzniku a udržování hypertenze u ADPKD. Zvětšování cyst je u dospělých pacientů s ADPKD spojeno s aktivací cirkulujícího i intrarenálního RAAS. Angiotensin přispívá nejen k hypertenzi, ale i k proliferaci a expanzi cyst, zvyšuje sympatickou nervovou aktivitu, aktivitu endotelinu, oxidační stres a renální fibrózu.

Hypertenze koreluje u nemocných s ADPKD s velikostí ledvin, proteinurií, kardiovaskulárními komplikacemi a progresí do terminálního selhání ledvin. Hypertenze je asociována s přítomností mutace v genu PKD1, s mužským pohlavím, sníženým průtokem krve ledvinou, proteinurií a se zvýšeným objemem ledvin a jeho dalším růstem v průběhu času.

Studie HALT zahrnovala největší kohortu 558 pacientů s ADPKD ve stadiu CKD 1 a CKD 2 a část B – 486 pacientů s ADPKD ve stadiu CKD 3, která byla systematicky studována. U pacientů ve studii HALT-PKD při hodnocení vstupních parametrů koreloval objem ledvin korigovaný na výšku pozitivně s albuminurií a negativně s eGF. Větší objem ledvin měli muži a osoby s větším tělesným po-

vrchem (Torres et al., 2012). V rámci části skupiny B studie HALT byli hodnoceni pacienti s ADPKD ve stadiu CKD 3. Cílový TK byl 110/70–130/80 mm Hg. Pacienti dostávali lisinopril plus placebo nebo lisinopril plus telmisartan. U těchto pacientů nebyl ovlivněn pokles eGF ani mikroalbuminurie dle podávané lékové kombinace. I u pacientů s ADPKD ve stadiu CKD 3 však byla kombinace inhibitoru ACE se sartanem bezpečná, výskyt závažných nežádoucích účinků, jako byly hyperkalémie a akutní renální selhání, se mezi oběma skupinami nelišil (Torres et al., 2014).

Tato velká studie u 558 mladých hypertenzních pacientů trpících ADPKD prokázala bezpečnost blokády RAAS a striktní kontroly TK (do 110/75 mm Hg) u této skupiny nemocných. Mírné vertigo a bolest hlavy se u skupiny se striktní kontrolou TK vyskytovaly častěji. Adherence k léčbě byla nižší ve skupině užívající lisinopril plus telmisartan než ve skupině užívající lisinopril plus placebo. Důležité je určitě i včasné zahájení léčby antihypertenzivy, často již od adolescentního věku, aby se pacienti na nižší hodnoty TK lépe adaptovali.

U pacientů se striktní kontrolou TK došlo k nárůstu objemu ledvin o 38 %, zatímco u pacientů se standardní kontrolou TK o 44,2 %. Nejdůležitější je tedy cílová hodnota krevního tlaku, podání sartanu do kombinace s inhibitorem ACE nárůst objemu ledvin více nezpomaluje, a naopak může přispívat k horší compliance pacientů. Výraznější pokles eGF první čtyři měsíce ve skupině se striktní kontrolou TK byl očekávaný, následně se obě skupiny v poklesu eGF významně nelišily (rozdíl byl 0,4 ml/min/1,73 m²/1 rok). Otázkou je, jaký bude vývoj eGF při delším sledování. Faktory ovlivňující kardiovaskulární mortalitu, která je nejčastější příčinou úmrtí pacientů s ADPKD, byly významně více ovlivněny u skupiny se striktní kontrolou TK.

Tato studie tedy potvrdila jednoznačně pozitivní vliv striktní kontroly TK u mladých pacientů s ADPKD v CKD 1 a 2 na faktory kardiovaskulární mortality a pozitivní vliv na zpomalení nárůstu objemu polycystických ledvin. Pokles eGF však jednoznačně zpomalen nebyl a pravděpodobně u této skupiny pacientů budou nutná sledování ještě delší než pět let. Kombinace sartanu s inhibitorem ACE nevede ke zlepšení prognózy pacientů s ADPKD, je však bezpečná.

Literatura

- Ecder T, Schrier RS. Hypertension in autosomal-dominant polycystic kidney disease: early occurrence and unique aspects. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:194–200.
- Torres VE, Chapman AB, Perrone RD, et al. Analysis of baseline parameters in the HALT polycystic kidney disease trials. *Kidney Int* 2012;81:577–585.
- Torres VE, Abebe KZ, Chapman AB, et al.; HALT-PKD Trial Investigators. Angiotensin blockade in late autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2014;371:2267–2276.