

Jsou inhibitory protonové pumpy pro ledviny nebezpečné?

Xie Y, Bowe B, Li T, et al.

Proton Pump Inhibitors and Risk of Incident CKD and Progression to ESRD. J Am Soc Nephrol 2016;27:3153–3163.

Vztah mezi užitím inhibitorů protonové pumpy (PPI) a rizikem vzniku akutního poškození ledvin (AKI) či akutní (polékové, alergické) tubulointersticiální nefritidy (ATIN) byl opakovaně popsán v řadě publikací.^{1–4} Je tedy nepochybné, že PPI jsou relativně běžnou příčinou vzniku ATIN. Zatímco u většiny nemocných dochází k úplné úpravě renálních funkcí, může u části nemocných přetrvávat reziduální poškození s následným rozvojem chronického onemocnění ledvin (CKD).^{5,6} Cílem studie bylo zjistit, zda se expozice PPI projeví na incidenci CKD, na progresi CKD a/nebo na vývoji chronického selhání ledvin (CHSL).

Šlo o retrospektivní sledování, kdy data do studie byla získána z národní databáze veteránů (Department of Veterans Affairs), která byla použita pro vytvoření primární kohorty nových uživatelů PPI ($n = 173\,321$) a nových uživatelů blokátorů histaminových H_2 receptorů (H_2 blokátorů, $n = 20\,270$). Pacienti v primárních kohortách byli sledováni po dobu pěti let a následně byl metodou Coxovy regresní analýzy vyhodnocen vztah mezi užitím PPI a H_2 blokátorů a vývojem vybraných cílových parametrů (incidence CKD, progresi CKD a vývoj CHSL) za předpokladu, že tito nemocní byli při vstupu do studie bez poškození ledvin (odhadovaná glomerulární filtrace [eGF] > 60 ml/min/1,73 m²). Další ověřovací a upřesňující analýzy byly uskutečněny za pomoci metody propensity score. Touto metodou bylo jednak analyzováno riziko vzniku AKI u souboru pacientů léčených PPI a dále byly vytvořeny kohorty pacientů s léčbou PPI v porovnání s léčbou H_2 blokátory (v poměru 1 : 1) a kohorty s léčbou PPI v porovnání s kontrolní skupinou (v poměru 1 : 1) ověřeny výsledky získané pomocí Coxovy regresní analýzy.

V adjustovaných Coxových modelech přežívání bylo možno prokázat výskyt zvýšené incidence nižší eGF (eGF < 60 ml/min/1,73 m²) u uživatelů PPI ve srovnání s uživateli H_2 blokátorů (HR = 1,22; 95% CI 1,18–1,26) a také incidence CKD (definována jako dvě měření eGF < 60 ml/min/1,73 m² v rozmezí 90 dnů) byla u pacientů léčených PPI vyšší ve srovnání s pacienty léčenými H_2 blokátory (HR = 1,28; 95% CI 1,23–1,34). Riziko vzniku

incidentní eGF < 60 ml/min/1,73 m² bylo odhadnuto na 1,83 % a riziko vzniku incidentního CKD na 1,11 % při počtu pacientů nutném k poškození (tzv. NNH) = 55, respektive 90.

V adjustovaných modelech přežívání bylo riziko zdvojení vstupní hodnoty sérového kreatininu a dosažení více než 30% poklesu eGF významně vyšší u pacientů léčených PPI ve srovnání s pacienty léčenými H_2 blokátory (HR = 1,53; 95% CI 1,42–1,65, respektive HR 1,32; 95% CI 1,28–1,37). Riziko vývoje CHSL bylo rovněž významně vyšší u pacientů léčených PPI ve srovnání se skupinou léčenou H_2 blokátory (HR = 1,96; 95% CI 1,21–3,18); těmto údajům odpovídalo riziko vzniku CHSL 0,01 % při NNH = 6 780 pacientů.

U pacientů s nově nasazenou léčbou PPI bylo také možno prokázat závislost mezi délkou léčby PPI a rizikem vzniku renálního poškození. Ve srovnání s iniciálním intervalem léčby (≤ 30 dní) došlo u sledovaných parametrů renálního poškození k jejich odstupňovanému dalšímu vzestupu v intervalech 91–108, 181–360 a 360–720 dní, nikoli však v dalším období. To tedy znamená, že nejrizikovější je léčba PPI v intervalu 30 dní až dva roky, dále se již riziko chronického poškození ledvin nezvyšuje.

Upřesňující analýzy současně potvrdily zvýšený výskyt AKI u pacientů léčených PPI (HR = 2,15; 95% CI 2,0–2,32), dále, že riziko renálního poškození u pacientů léčených PPI zůstává vysoké i přes adjustaci na AKI, a konečně, že užívání PPI představuje vyšší riziko renálního poškození v porovnání s léčbou H_2 blokátory a samozřejmě také v porovnání s pacienty bez léčby antacidy (s kontrolní skupinou).

Výsledky studie tedy potvrzují, že expozice PPI je spojena se zvýšeným rizikem vzniku incidentního CKD, s progresí CKD a se vznikem CHSL, což je v souladu s již dříve publikovanými sděleními.⁷ Z hlediska klinické praxe bude patrně třeba při léčbě PPI věnovat zvýšenou pozornost riziku chronického poškození ledvin a vývoje CKD. Mechanismy vedoucí k chronickému poškození ledvin nejsou jednoznačně známy, nicméně nejpravděpodobnějším vysvětlením se jeví rozvoj CKD nasedající na primární akutní poškození navozené polékovou ATIN.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Blokádou protonové pumpy lze dosáhnout téměř úplného potlačení sekrece kyseliny chlorovodíkové v žaludku. Účinek PPI je proto výrazný a rychlý, metabolizace probíhá jaterní cestou, takže není třeba upravovat dávkování u pacientů se sníženou funkcí ledvin, a další výhodou léků z této skupiny je velmi dobrý bezpečnostní profil. Z těchto důvodů jsou PPI úspěšně užívány v široké škále indikací a v klinické praxi již prakticky úplně nahradily H_2 blokátory a jsou dnes řazeny k základním léčebným látkám (například omeprazol je na seznamu WHO zařazen mezi esenciální léky). V průběhu doby od zavedení PPI do klinické praxe v roce 1989 byly pozorovány různé nežádoucí účinky PPI na ledviny, převážně akutního charakteru: hyponatrémie, hypomagnezémie, interakce s kalcineurinovými inhibitory a zvláště ATIN.⁵ Prevalence ATIN se v souborech neselektovaných biopsií nativních ledvin udává kolem 2–6 % a představuje 13–16 % u biopsií provedených z indikace AKI. Ačkoli pouze u malé části konzumentů PPI dochází ke vzniku ATIN, představuje ATIN navozená léčbou PPI (PPI-ATIN) jeden z nejčastějších typů lékové navozených ATIN,⁸ a to z důvodu velmi vysokého počtu léčených pacientů, kteří jsou často léčeni dlouhodobě či trvale. PPI-ATIN se považuje za buněčnou hypersenzitivní imunologickou reakci na alergen ze skupiny PPI; je patrně nezávislá na dávce a vzniká po různě dlouhé časové expozici alergenů.⁹ Asociace mezi užíváním PPI a vznikem ATIN byla poprvé popsána začátkem 90. let minulého století¹⁰ a následně byly v řadě publikací dokumentovány základní charakteristiky této nozologické jednotky. Reakce PPI-ATIN probíhá často bez zřetelnějších klinických příznaků, takže snadno uniká pozornosti, není na ni pomýšleno a není včas diagnostikována. Důležitá je i skutečnost, že klinický obraz a klinické projevy PPI-ATIN jsou poněkud atypické a odlišují se jak od relativně zřetelných projevů alergie pozorovatelných u ATIN navozené antibiotiky, tak i od zcela asymptomatických projevů akutního poškození ledvin způsobeného nesteroidními antiflogistiky.¹¹ Takzvaná klasická triáda alergických projevů typických pro alergickou ATIN (febrilie, rash, eosinofilie) se u pacientů s PPI-ATIN vyskytuje jen relativně vzácně (< 5–10 % pacientů).¹²

Podle některých údajů se PPI-ATIN vyskytuje častěji u starších pacientů. V recentní novozélandské studii bylo riziko vzniku ATIN u jedinců starších 60 let přibližně 0,2/1 000 pacientských roků, bylo tedy výrazně vyšší než ve věkové kategorii 15–49 let, ve které riziko činilo 0,02/1 000 pacientských roků. Také v jiné recentní observační studii zaměřené na charakteristické projevy ATIN byl v souboru 133 pacientů s ATIN pozorován u starších pacientů ve věku nad 60 let v porovnání s jedinci věkově mladšími (18–64 let) významně vyšší výskyt polékové ATIN (87 % vs. 64 %) a konkrétně také vyšší výskyt reakce PPI-ATIN (18 % vs. 6 %).¹³ V porovnání s další častou ATIN, tj. ATIN navozenou antibiotiky, bývá expozice vyvolávající látky (tj. PPI) delší, průběh akutního poškození ledvin mírnější, avšak vyhojení v časovém období šesti měsíců méně časté. Zda je zvýšený výskyt PPI-ATIN ve vyšším věku

odrazem určité specifické vnímavosti na látky typu PPI ve stáří, či spíše je důsledkem masivnějšího užívání léků z této skupiny u starších osob, nelze jednoznačně určit.

Zatímco donedávna se zdály být různé projevy renálního poškození po podávání PPI omezeny na akutně probíhající inzulty, naznačily výsledky tří recentně publikovaných studií,^{7,14,15} že užívání PPI může být spojeno s významně vyšším rizikem CKD. Důvodem může být to, že značná část PPI-ATIN probíhá relativně inaparentně, je diagnostikována pozdě či není diagnostikována vůbec, případně léčbou není docíleno úplného vyhojení akutního tubulointersticiálního poškození, které se v následujícím období rozvine do chronické intersticiální fibrózy. Silnou stránkou komentované studie je především kvalitní zdroj dat z veteránských databází a důkladná statistická metodologie, slabou stránkou je nepochybně omezení souboru na převážně bělošskou a mužskou populaci. Závěrem lze uvést, že tyto nové poznatky o možném riziku vzniku CKD při užívání PPI, nejspíše mechanismem fibrotizace tubulointersticia po proběhlé PPI-ATIN, by měly vést nejen k realizaci dalších výzkumných projektů s cílem ověřit a upřesnit toto riziko, ale také k formulaci určitých klinických doporučení. Z hlediska preventivního je racionální omezit užívání PPI pouze na vhodné indikace, omezit léčbu na nezbytnou dobu a na nejnižší nutné dávkování a věnovat větší pozornost situacím, které by mohly naznačovat vznik ATIN (příznaky alergie, neočekávaný pokles glomerulární filtrace apod.). V případě podezření na ATIN je třeba rychle stanovit diagnózu (obvykle cestou renální biopsie) a v případě potvrzení diagnózy PPI-ATIN učinit patřičná léčebná opatření (vysazení PPI, léčba kortikoidy). Po ukončení léčby je potřebné pacienty sledovat, jelikož jsou ohroženi zvýšeným rizikem možného přechodu do chronicity.

LITERATURA

1. Antoniou T, Macdonald EM, Hollands S, et al. Proton pump inhibitors and the risk of acute kidney injury in older patients: a population-based cohort study. *CMAJ Open* 2015;3:E166–E171.
2. Klepser DG, Collier DS, Cochran GL. Proton pump inhibitors and acute kidney injury: a nested case-control study. *BMC Nephrol* 2013;14:150. doi: 10.1186/1471-2369-14-150.
3. Blank ML, Parkin L, Paul C, et al. A nationwide nested casecontrol study indicates an increased risk of acute interstitial nephritis with proton pump inhibitor use. *Kidney Int* 2014;86:837–844.
4. Praga M, González E. Acute interstitial nephritis. *Kidney Int* 2010;77:956–961.
5. Brewster UC, Perazella MA. Proton pump inhibitors and the kidney: critical review. *Clin Nephrol* 2007;68:65–72.
6. Perazella MA, Markowitz GS. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Nat Rev Nephrol* 2010;6:461–470.
7. Lazarus B, Chen Y, Wilson FP et al. Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Chronic Kidney Disease. *JAMA Intern Med* 2016;176:238–246.
8. Muriithi AK, Leung N, Valeri AM, et al. Biopsy-proven acute interstitial nephritis, 1993–2011: A case series. *Am J Kidney Dis* 2014;64:558–566.

9. Härmark L, van der Wiel HE, de Groot MC, et al. Proton pump inhibitor-induced acute interstitial nephritis. *Br J Clin Pharmacol* 2007;64:819–823.
10. Ruffenach SJ, Siskind MS, Lien YH. Acute interstitial nephritis due to omeprazole. *Am J Med* 1992;93:472–473.
11. Moledina DG, Perazella MA. Proton pump inhibitors and CKD. *J Am Soc Nephrol* 27; 2926–2928.
12. Geevasinga N, Coleman PL, Webster AC, Roger SD. Proton pump inhibitors and acute interstitial nephritis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:597–604.
13. Muriithi AK, Leung N, Valeri AM, et al. Clinical characteristics, causes and outcomes of acute interstitial nephritis in the elderly. *Kidney Int* 2015;87:458–464.
14. Arora P, Gupta A, Golzy M, et al. Proton pump inhibitors are associated with increased risk of development of chronic kidney disease. *BMC Nephrol* 2016;17:112–120.
15. Xie Y, Bowe B, Li T, et al. Proton Pump Inhibitors and Risk of Incident CKD and Progression to ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2016;27:3153–3163.