

Diabetici 2. typu s akutním vzestupem koncentrace kreatininu v séru po zahájení léčby inhibítorem angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) by měli v léčbě ACEI pokračovat

Ohkuma T, Jun M, Rodgers A, et al.; ADVANCE Collaborative Group. Acute increases in serum creatinine after starting angiotensin-converting enzyme inhibitor-based therapy and effects of its continuation on major clinical outcomes in type 2 diabetes mellitus.

Hypertension 2019;73:84–91.

Inhibice systému renin–angiotenzin–aldosteron (RAAS) snižuje u pacientů trpících chronickým srdečním selháním a chronickým onemocněním ledvin (diabetiků i nediabetiků) kardiovaskulární i renální riziko.¹ Po zahájení léčby inhibitory RAAS však často dochází k akutnímu vzestupu koncentrace kreatininu v séru a k náhlému poklesu glomerulární filtrace, pravděpodobně v souvislosti s poklesem glomerulárního tlaku.² U pacientů, u kterých dojde k vzestupu koncentrace kreatininu v séru o $\geq 30\%$, se proto standardně doporučuje léčbu inhibitory RAAS přerušit.³ Dlouhodobým důsledkem ukončení léčby inhibitory RAAS ale může být vyšší kardioresnální riziko.

Až donedávna existovalo jen několik studií (navíc obvykle v selektovaných populacích, např. pacientů s dysfunkcí levé komory a chronickým srdečním selháním), které se zabývaly vztahem mezi akutním vzestupem koncentrace kreatininu v séru po zahájení léčby inhibitory systému renin–angiotenzin (RAS) a dlouhodobou prognózou pacientů. Jejich výsledky nebyly jednoznačné a nebylo možno je automaticky aplikovat na širší populace, např. všech pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem.⁴

Starší sekundární analýza studie RENAAL (losartan vs. placebo u pacientů s diabetem 2. typu a nefropatií) např. ukázala, že u pacientů léčených inhibicí RAS je akutní vzestup koncentrace kreatininu v séru spojen s dlouhodobým zpomalením progresu renální insuficience.⁵ Jiné nedávné studie naopak ukázaly vyšší riziko kardiovaskulárních i renálních příhod u pacientů se vstupním vzestupem koncentrace kreatininu v séru.⁶

V komentované sekundární analýze studie ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation) byl

studován vztah mezi akutním vzestupem koncentrace kreatininu v séru po zahájení léčby inhibitory systému renin–angiotenzin a přerušením léčby či pokračováním v léčbě a dlouhodobou kardioresnální prognózou.

Studie ADVANCE randomizovala pacienty s diabetem 2. typu k léčbě kombinací perindopril/indapamid nebo placebem a ke dvěma úrovním kontroly glykemie a sledovala vliv obou intervencí na jejich kardiovaskulární prognózu.⁷ Nejprve 12 877 pacientů prošlo šestitýdenní run-in periodou, ve které byli všichni pacienti léčeni kombinací ACEI (perindoprilu – 2 mg) a diuretika (indapamidu – 0,625 mg). Na perindopril byli také převedeni pacienti, kteří užívali jiný ACEI; v další medikaci, včetně dalších inhibitorů RAS (např. blokátorů receptoru AT₁ pro angiotenzin II [ARB]), bylo možno dle rozhodnutí ošetřujícího lékaře pokračovat.

Jedenáct tisíc sto čtyřicet pacientů s diabetem 2. typu ve věku ≥ 55 let s vysokým kardiovaskulárním rizikem, kteří prošli s dobrou adherencí i tolerancí šestitýdenní run-in periodou perindoprilu-indapamidu, bylo randomizováno k léčbě fixní kombinací perindopril (2 mg) a indapamid (0,625 mg) nebo placebem a k léčbě gliklazidem (s modifikovaným uvolňováním) s cílem dosáhnout hodnoty glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}) $< 6,5\%$ nebo ke standardní kontrole hodnoty HbA_{1c} dle lokální praxe. Tři měsíce po randomizaci byla u pacientů randomizovaných k aktivní léčbě dávka perindoprilu i indapamidu zdvojnásobena.

Primárním sledovaným parametrem byl kompozit závažných kardiovaskulárních příhod (nefatálního a fatálního infarktu myokardu, nefatální a fatální cévní mozkové příhody nebo úmrtí z kardiovaskulárních příčin), nové

nebo horšící se nefropatie (s vývojem makroalbuminurie, zdvojnásobením koncentrace kreatininu v séru na $\geq 200 \mu\text{mol/l}$, potřebou náhrady funkce ledvin nebo úmrtí z renálních příčin) a celkové mortality. Sekundárními sledovanými parametry byly závažné kardiovaskulární příhody, nová nebo horšící se nefropatie a celková mortalita.

Do komentované sekundární analýzy bylo zařazeno 11 066 pacientů (99,3 %), kteří měli alespoň dvě měření koncentrace kreatininu v séru před run-in periodou a během ní (tři týdny od sebe). Akutní vzestup koncentrace kreatininu v séru byl hodnocen na základě těchto dvou měření a pacienti byli rozděleni do čtyř skupin: se vzestupem koncentrace kreatininu v séru $0 < 10 \%$, $10\text{--}19 \%$, $20\text{--}29 \%$ a $\geq 30 \%$. Koncentrace kreatininu v séru byla poté ještě měřena po 4 a 12 měsících po randomizaci a poté v ročních intervalech a na konci studie.

Průměrný věk pacientů byl 66 let, 42,5 % tvořily ženy, 32,1 % mělo v anamnéze kardiovaskulární příhodu. Průměrná vstupní hodnota odhadované glomerulární filtrace (eGFR) (dle rovnice ze studie CKD-EPI [Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration]) byla $75 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ a střední hodnota albuminurie $15 \mu\text{g/min}$. Ve studii bylo 21,7 % pacientů s eGFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

K vzestupu koncentrace kreatininu v séru $0 < 10 \%$, $10\text{--}19 \%$, $20\text{--}29 \%$ a $\geq 30 \%$ došlo u 75 %, respektive 16 % a 5 % pacientů. Průměrný vzestup koncentrace kreatininu v séru činil $2,4 \mu\text{mol/l}$. Pacienti s vyšším vzestupem koncentrace kreatininu v séru byli častěji ženy ($p < 0,001$), měli vyšší hodnotu glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}) ($p = 0,003$), vyšší eGFR ($p < 0,001$) a vyšší tepovou frekvenci ($p < 0,001$). Koncentrace kreatininu v séru v průběhu dalšího sledování nebyla u pacientů s různým akutním vzestupem této hodnoty významně odlišná. Pacienti, kteří byli již před vstupem do studie léčeni ACEI, měli vyšší

vstupní koncentraci kreatininu v séru. Ta byla také v průběhu studie vyšší u pacientů randomizovaných k léčbě perindoprilem/indapamidem ve srovnání s pacienty randomizovanými k podávání placeba.

Prediktory akutního vzestupu koncentrace kreatininu v séru byly vyšší věk, delší trvání diabetu, přítomnost makrovaskulárního onemocnění, vyšší vstupní hodnota eGFR a vyšší poměr albumin/kreatinin (pro všechny parametry, $p < 0,001$).

Průměrná doba sledování byla 4,4 roku, během této doby byl zaznamenán u 1 669 pacientů (15,1 %) primární sledovaný parametr (u 8,9 % makrovaskulární příhoda, u 3,6 % nová nebo horšící se nefropatie a u 7,7 % úmrtí).

Akutní vzestup koncentrace kreatininu v séru byl asociován se zvýšeným rizikem vývoje primárního sledovaného parametru ($p < 0,001$).

Ve srovnání s pacienty se vzestupem koncentrace kreatininu v séru $0 < 10 \%$ bylo riziko vývoje primárního sledovaného parametru u pacientů se vzestupem této hodnoty $0\text{--}19 \%$ 1,11 (0,97–1,28), u pacientů s vzestupem koncentrace kreatininu v séru $20\text{--}29 \%$ 1,34 (1,07–1,66) a u pacientů s jejím vzestupem $0 \geq 30 \%$ 1,44 (1,15–1,81). Tyto rozdíly přetrvávaly i po adjustování na pokles systolického krevního tlaku a podobná asociace byla i mezi akutním vzestupem koncentrace kreatininu v séru a jednotlivými sekundárními sledovanými parametry, tj. závažnými kardiovaskulárními příhodami, novou nebo horšící se nefropatií a celkovou mortalitou.

Léčba kombinací perindopril/indapamid významně snížila riziko primárního cílového ukazatele (relativní riziko 0,89, 0,82–0,98) a celkové mortality (relativní riziko 0,85, 0,75–0,97). Efekt byl konzistentní bez ohledu na vstupní akutní vzestup koncentrace kreatininu v séru a zůstával konzistentní i po adjustaci na vstupní hodnotu eGFR a předchozí užívání ACEI.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., FASN, FERA

Komentovaná studie tedy ukázala, že akutní vzestup koncentrace kreatininu v séru byl u pacientů s diabetem 2. typu a s vysokým kardiovaskulárním rizikem spojen s horší prognózou. Příznivý vliv léčby kombinací perindoprilu/indapamidu byl ale na druhé straně podobný u všech pacientů bez ohledu na vstupní vzestup koncentrace kreatininu v séru, včetně pacientů se vzestupem koncentrace kreatininu v séru $0 \geq 30 \%$. Znamená to tedy, že pokračování v léčbě ACEI je i u pacientů s významným akutním vzestupem koncentrace kreatininu v séru spojeno se zlepšením prognózy. Lékaři by tak měli být při vysazování ACEI pro akutní vzestup koncentrace kreatininu v séru velmi opatrní.

Nedávná velká populační studie (122 363 britských pacientů v primární péči v letech 1997–2014)⁸ ukázala (v rozporu se staršími a menšími studiemi)⁵ zvýšenou incidenci kardiovaskulárních i renálních příhod u pacientů, u kterých došlo

k akutnímu vzestupu kreatininu v séru $0 \geq 30 \%$ po zahájení léčby inhibítorem ACE nebo blokátorem receptoru AT_1 pro angiotenzin II. Incidence terminálního selhání ledvin vyžadujícího náhradu funkce ledvin byla u pacientů s akutním vzestupem koncentrace kreatininu v séru $0 \geq 30 \%$ významně vyšší než u pacientů, u kterých byl vzestup koncentrace kreatininu v séru $0 < 30 \%$ (relativní riziko 3,43; 2,40–4,91). Vyšší byla i incidence infarktu myokardu (relativní riziko 1,37; 1,16–1,84), srdečního selhání (relativní riziko 1,37; 1,14–1,65) a mortalita (relativní riziko 1,84; 1,65–2,05).

Komentovaná studie podporuje data z této velké populační studie pro pacienty s diabetem 2. typu a s vysokým kardiovaskulárním rizikem.

Důvody pro rozdíl v renální prognóze u pacientů s akutním vzestupem koncentrace kreatininu v séru ve studii ADVANCE

a ve studii RENAAL⁵ nejsou jasné, pacienti ve studii RENAAL ale měli významně nižší odhadovanou glomerulární filtraci (40 ml/min/1,73 m²).

Žádná z předchozích studií ale nesledovala vliv léčby inhibitory RAS na prognózu pacientů ve vztahu k akutnímu vzestupu koncentrace kreatininu v séru. Nedávná sekundární analýza studií ONTARGET a TRANSCEND (u pacientů trpících diabetem nebo kardiovaskulárním onemocněním)⁶ ukázala u 9 340 pacientů, že změny odhadované glomerulární filtrace po dvou týdnech po zahájení léčby telmisartanem nebo ramipriem byly spojeny se zvýšeným (většinou ale statisticky nevýznamným) vzestupem výskytu kardiovaskulárních a renálních příhod. V podskupině pacientů léčených telmisartanem se nelišil dlouhodobý účinek telmisartanu v závislosti na akutním vzestupu koncentrace kreatininu v séru. I pacienti s akutním vzestupem koncentrace kreatininu v séru tak měli z léčby telmisartanem podobný užitek jako pacienti, u kterých k akutnímu vzestupu koncentrace kreatininu v séru nedošlo.

Ve studii ACCORD, ve které byli pacienti s diabetem 2. typu randomizováni k intenzivnímu (< 120 mm Hg) nebo standardnímu (< 140 mm Hg) snížení systolického krevního tlaku, byl po korekci na možné interferující faktory prokázán v obou větvích studie vztah mezi akutním vzestupem koncentrace kreatininu v séru a primárním cílovým ukazatelem (složeným z celkové mortality, závažných kardiovaskulárních příhod a srdečního selhání).⁹ Nižší cílový krevní tlak však nebyl spojen s vyšším kardiovaskulárním a renálním rizikem, a akutní vzestup koncentrace kreatininu v séru tak nebyl pokládán za důvod k redukci antihypertenzní medikace.

Ve studii Val-HeFT,¹⁰ ve které byli pacienti se srdečním selháním randomizováni k duální inhibici RAS kombinací valsartanu a inhibitoru ACE nebo k podávání placeba, měli pacienti s akutním zhoršením renální funkce vyšší mortalitu z kardiovaskulárních příčin a vyšší riziko hospitalizací pro srdeční selhání, ale i tito pacienti měli užitek z inhibice systému RAS.

Metaanalýza studií s inhibitory RAS u pacientů se systolickou dysfunkcí ukázala, že akutní zhoršení renální funkce bylo spojeno s vyšší celkovou mortalitou, ale toto riziko bylo významně nižší u pacientů léčených inhibitory RAS opět se závěrem, že akutní vzestup koncentrace kreatininu v séru by neměl být důvodem k vysazení inhibitoru RAS.¹¹

Recentní metaanalýza srovnávala vliv akutního zhoršení renální funkce u pacientů se srdečním selháním se sníženou a zachovanou ejekční frakcí.¹² Akutní zhoršení renální funkce se vyskytovalo častěji u pacientů léčených inhibitory RAS (jak u pacientů se sníženou, tak u pacientů se zachovanou ejekční frakcí). U pacientů se sníženou ejekční frakcí byl akutní vzestup koncentrace kreatininu v séru spojen při léčbě inhibicí RAS s méně výrazným vzestupem mortality, než tomu bylo při užívání placeba. Při zachované ejekční frakci byla naopak u pacientů s akutním zhoršením renální funkce mortalita vyšší při léčbě inhibitory RAS než při podávání placeba. Inhibice RAS tedy nejenže nepřináší pacientům se srdečním selháním se zachovanou ejekční frakcí významný užitek, ale dokonce u pacientů

s akutním vzestupem koncentrace kreatininu v séru zvyšuje mortalitu.

Je tedy zřejmé, že inhibice RAS přináší užitek většině pacientů s akutním vzestupem koncentrace kreatininu v séru s výjimkou pacientů se srdečním selháním se zachovanou ejekční frakcí.

Jaké je možné vysvětlení pro souvislost mezi akutním vzestupem koncentrace kreatininu v séru po zahájení léčby ACEI a dlouhodobým zvýšeným rizikem kardiovaskulárních a renálních příhod? Akutní vzestup koncentrace kreatininu v séru může ukazovat na preexistující renovaskulární a systémové vaskulární onemocnění, které je spojeno se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem. Větší akutní vzestup koncentrace kreatininu v séru také může ukazovat na zvýšený bazální glomerulární filtrační tlak (tj. hyperfiltraci), který také může být spojen s vyšším kardiovaskulárním a renálním rizikem. V komentované studii byl opravdu pozorován vztah mezi anamnézou kardiovaskulárního onemocnění, vstupní odhadovanou glomerulární filtrací a akutním vzestupem koncentrace kreatininu v séru. Glomerulární filtrace může být u těchto dvou skupin pacientů závislá na vyšším glomerulárním filtračním tlaku v důsledku konstriktce eferentní arterioly vyvolané angiotenzinem II s větší odpovědí glomerulární filtrace na pokles glomerulárního tlaku indukovaný inhibicí RAS. Akutní vzestup koncentrace kreatininu v séru tak může být markerem kardiovaskulárního rizika.

Hlavní předností komentované studie je dostupnost dat od velkého počtu pacientů s možností analýzy vztahu mezi akutním efektem (vzestupem koncentrace kreatininu v séru) a dlouhodobým kardiovaskulárním a renálním rizikem u pacientů léčených kombinací perindoprilu/indapamidu a placebem.

Nedostatkem je, že ve studii byli pouze diabetici 2. typu, je tedy nejisté, zda lze její závěry aplikovat i na nediabety. Pacienti ve studii měli nízké renální riziko (78,3 % pacientů mělo vstupní odhadovanou glomerulární filtraci ≥ 60 ml/min/1,73 m², terminální selhání ledvin vyžadující náhradu funkce ledvin se vyvinulo jen u 0,1 % pacientů), což výrazně limitovalo možnost posoudit vztah mezi akutním vzestupem koncentrace kreatininu v séru a tvrdým renálním cílovým ukazatelem. Dalším nedostatkem může být to, že do studie byli zařazeni i pacienti, kteří již užívali ACEI (43 % pacientů). Tito pacienti se ale z hlediska akutního vzestupu koncentrace kreatininu v séru i dlouhodobé odpovědi na léčbu kombinací perindopril/indapamid chovali stejně jako pacienti, kteří před zařazením do studie inhibitory ACE neužívali. Je také třeba zdůraznit, že část vlivu na akutní vzestup sérové koncentrace kreatininu mohla být způsobena diuretikem (indapamidem), a nutno připustit, že účinek samotného ACEI či ARB nebo kombinace ACEI nebo ARB s blokátorem kalciových kanálů může být odlišný.

Hlavním poselstvím komentované studie je, že akutní vzestup koncentrace kreatininu v séru léčených kombinací perindopril/indapamid je sice u diabetiků 2. typu s vysokým kardiovaskulárním rizikem spojen se zvýšeným rizikem vzniku klinicky významných příhod, včetně závažných kardiovaskulárních příhod, renálních příhod a celkové mortality, pokračující léčba kombinací perindopril/indapamid má ale u pacientů

s akutním vzestupem koncentrace kreatininu v séru podobně příznivý vliv jako u pacientů, u kterých k akutnímu vzestupu koncentrace kreatininu v séru po zahájení léčby kombinací perindopril/indapamid nedošlo.

V léčbě ACEI bychom tedy měli pokračovat i u pacientů s diabetem 2. typu, u kterých dojde po zahájení léčby k vzestupu koncentrace kreatininu v séru o $\geq 30\%$, protože i u těchto nemocných přínos léčby převyšuje její riziko.

LITERATURA

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2018. *Diabetes Care* 2018;41:S1–S159.
2. Apperloo AJ, de Zeeuw D, de Jong PE. A short-term antihypertensive treatment-induced fall in glomerular filtration rate predicts long-term stability of renal function. *Kidney Int* 1997;51:793–797.
3. 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.
4. Testani JM, Kimmel SE, Dries DL, et al. Prognostic importance of early worsening renal function after initiation of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with cardiac dysfunction. *Circ Heart Fail* 2011;4:685–691.
5. Holtkamp FA, de Zeeuw D, Thomas MC, et al. An acute fall in estimated glomerular filtration rate during treatment with losartan predicts a slower decrease in long-term renal function. *Kidney Int* 2011;70:282–287.
6. Clase CM, Barzilay J, Gao P, et al. Acute change in glomerular filtration rate with inhibition of the renin-angiotensin system does not predict subsequent renal and cardiovascular outcomes. *Kidney Int* 2017;91:683–690.
7. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al.; ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 2007;370:829–840.
8. Schmidt M, Mansfield KE, Bhaskaran K, et al. Serum creatinine elevation after renin-angiotensin system blockade and long term cardiorenal risks: cohort study. *BMJ* 2017;356:j792.
9. Collard D, Brouwer TF, Peters RJG, et al. Creatinine rise during blood pressure therapy and the risk of adverse clinical outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *Hypertension* 2018;72:1337–1344.
10. Lesogor A, Cohn JN, Latini R, et al. Interaction between baseline and early worsening of renal function and efficacy of renin-angiotensin-aldosterone system blockade in patients with heart failure: insights from the Val-HeFT study. *Eur J Heart Fail* 2013;15:1236–1244.
11. Clark H, Krum H, Hopper I. Worsening renal function during renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor initiation and long-term outcomes in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Eur J Heart Fail* 2014;16:41–48.
12. Beldhuis IE, Streng KW, Ter Maaten JM, et al. Renin-angiotensin system inhibition, worsening renal function, and outcome in heart failure patients with reduced and preserved ejection fraction: a meta-analysis of published study data. *Circ Heart Fail* 2017;10(2). Pii: e003588.