Akutní pokles odhadované glomerulární filtrace po enalaprilu a mortalita a kardiovaskulární výsledné ukazatele u pacientů se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí

McCallum W, Tighiouart H, Ku E, et al. Acute declines in estimated glomerular filtration rate on enalapril and mortality and cardiovascular outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction.
Kidney Int 2019;96:1185–1194.

Je prokázáno, že léčba inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) zlepšuje prognózu u pacientů se srdečním selháním. Naopak snížená glomerulární filtrace u těchto pacientů je špatnou prognostickou známkou. Zahájení léčby ACEI nebo blokátorem angiotenzinových receptorů neboli sartanem (ARB) však obvykle vede k dalšímu snížení glomerulární filtrace a ke vzestupu koncentrace urey a kreatininu. Tento počáteční pokles je pravděpodobně zprostředkován hemodynamicky a neodráží poškození ledvinové tkáně. V placebové skupině se tento mechanismus samozřejmě neuplatňuje, a pokles glomerulární filtrace je tedy způsoben jinými nepříznivými vlivy. Dosavadní studie nalezly asociaci tohoto akutního poklesu jak s příznivější, tak s negativní prognózou. Přes tyto nejasnosti je zvýšení koncentrace urey a kreatininu často impulsem k vysazení blokátorů renin-angiotenzin-aldosteronového systému (RAAS) z medikace, a pacienti tedy nemají možnost profitovat z jejich příznivého vlivu.

Cílem autorů bylo zjistit, zda počáteční pokles glomerulární filtrace po léčbě ACEI je negativním prognostickým znamením, a pokud ano, zda existuje nějaká prahová hodnota.

Zkoumanou populací byli pacienti zařazení do dvou studií SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction), které byly publikovány začátkem 90. let. První studie sledovala vliv enalaprilu na přežití u pacientů se symptomatickým srdečním selháním a sníženou ejekční frakcí,[1] druhá zařadila asymptomatické pacienty se sníženou ejekční frakcí a sledovala vliv na mortalitu a rozvoj srdečního selhání (preventivní studie)[2]. Enalapril byl podáván v maximální tolerované dávce dvakrát denně v dávkovém rozpětí od 2,5 do 20 mg. Průměrná doba sledování v obou studiích přesahovala tři roky a enalapril měl příznivý vliv na morbiditu a mortalitu. Základní sledovanou veličinou v komentované práci byla odhadovaná glomerulární filtrace (počítaná podle Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration [CKD-EPI] z naměřené hodnoty kreatininu) při vstupu do studie, po dvou týdnech od začátku podávání studijní léčby nebo placeba a po šesti týdnech od zahájení terapie. Bylo hodnoceno celkem 6 245 pacientů z obou studií po dvou týdnech a 6 055 pacientů po šesti týdnech. Vyřazeni byli pacienti, u kterých nebyla k dispozici data ve stanovených časových bodech, a ti, kteří zemřeli před šestým týdnem od zahájení terapie. Průměrná glomerulární filtrace na začátku byla 73,4 ± 19,3 ml/min/1,73 m^2, tedy velmi dobrá, což bylo dáno i tím, že pacienti s hodnotou kreatininu převyšující 2,5 mg/dl (221 µmol/l) byli z původních studií vyloučeni.

Pro interpretaci základních hodnot byli pacienti rozděleni do čtyř kategorií: vzestup glomerulární filtrace o více než 5 %, změna v rozmezí –5 % až +5 %, pokles o 5–20 % a pokles o více než 20 %. Tyto skupiny se statisticky významně lišily například zastoupením mužů a žen, pacientů afrického původu, glomerulární filtrací (skupina se vzestupem hodnoty odhadované glomerulární filtrace [eGFR] měla na začátku výrazně nižší glomerulární filtraci než ostatní skupiny, zatímco skupina s poklesem o více než 20 % začínala s vyšší glomerulární filtrací), zastoupením symptomatických pacientů (skupina s nejvyšším poklesem eGFR měla větší zastoupení pacientů s NYHA III–IV a méně pacientů zařazených v preventivní studii), užíváním diuretik aj. Všechny tyto parametry byly zahrnuty do multivariační analýzy, a ve statistickém hodnocení se tedy s nimi počítalo.

Získaná data využili autoři k posouzení, zda pokles glomerulární filtrace po léčbě ACEI má vliv na prognó-

zu pacientů. Základní myšlenkou bylo vytvořit vhodnou skupinu pro komparaci. Autoři tedy vytvořili celkem tři modely s rozdílnými základními předpoklady:

- **Zvýšený odhad**: 0% pokles po léčbě enalaprilem byl způsoben hemodynamicky, tj. pokles glomerulární filtrace má v obou skupinách stejné příčiny. Komparační skupinu proto tvořili pacienti, kteří dostávali placebo a měli stejný pokles glomerulární filtrace. Poté, co došlo k 5% poklesu eGFR v rozmezí 5–40 %, byla populace rozdělena do dvou skupin – s léčbou enalaprilem a s podáváním placeba – a tyto skupiny byly mezi sebou srovnávány. V tomto případě byla celková úmrtnost i úmrtnost z kardiovaskulárních příčin nižší ve skupině enalaprilu než ve skupině placeba ve všech kategoriích poklesu a poměr rizik (HR) byl kolem 0,8. Nominálně se snižoval od nejnižší do nejvyšší kategorie, tedy čím hlubší pokles, tím byl lepší efekt enalaprilu. Ještě výraznější pokles nastal v počtu hospitalizací pro srdeční selhání, kde HR dosahoval kolem 0,55 %.
- **Konzervativní odhad:** 100% snížení po podávání enalaprilu bylo způsobeno hemodynamicky, tedy na poklesu glomerulární filtrace se nepodílela žádná jiná příčina. Všechny skupiny s poklesem eGFR po léčbě enalaprilem byly porovnávány se skupinou 0% poklesu při podávání placeba. Po dvou týdnech byl doložen signifikantní rozdíl v mortalitě jen u skupiny pacientů s poklesem o 5 a 10 % a po šesti týdnech u pacientů s poklesem o 5 %, jinak nebyly rozdíly statisticky signifikantní. Trend byl však opačný, po dvou týdnech v kategorii 5% poklesu byl HR 0,84 a v kategorii 40% poklesu 1,16, tedy výraznější pokles po podávání enalaprilu byl prognosticky horší, i když statisticky nevýznamně. Podobné výsledky byly zjištěny i po šesti týdnech. V počtu hospitalizací pro srdeční selhání byl HR signifikantně nižší po léčbě enalaprilem ve všech kategoriích, kromě poklesu o 40 % po dvou týdnech a o 35 % a 40 % po šesti týdnech, kdy se statisticky nelišil, ale nominální hodnota byla 0,85, tedy stále nižší než při podávání placeba.
- **Střední odhad:** 50% snížení po podávání enalaprilu bylo způsobeno hemodynamicky. Každá skupina s poklesem eGFR po léčbě enalaprilem byla tedy porovnávána s placebovou skupinou s polovičním poklesem glomerulární filtrace (10 % vs. 5 %, 15 % vs. 7,5 % atd.). Podle očekávání ležely výsledky HR mezi výsledky předchozích modelů jak pro mortalitu, tak pro hospitalizace z důvodu srdečního selhání.

Dále autoři porovnali rizika poklesu eGFR po podávání enalaprilu se skupinou s 0% poklesem po podávání enalaprilu. HR byl pro každou kategorii mortality celkové i z kardiovaskulárních příčin vyšší než 1, ale většinou nesignifikantně rozdílný. U nemocných hospitalizovaných pro srdeční selhání bylo vyšší riziko při poklesu eGFR o 25 % a více po dvou týdnech, ale pro hodnoty po šesti týdnech bylo toto riziko ve všech kategoriích nesignifikantní.

Autoři svá zjištění uzavírají prohlášením, že léčba ACEI snižuje mortalitu a morbiditu u pacientů se sníženou ejekční frakcí levé komory a žádný stupeň poklesu eGFR po této léčbě nevedl k prokazatelnému zhoršení prognózy. Pokles glomerulární filtrace by tedy neměl vést k vysazení medikace, pokud k němu nejsou další důvody.

Přínos studie spatřují autoři v použití dat po dvou a šesti týdnech, protože do dvou týdnů probíhala ještě titrace dávky enalaprilu a nemusel se ještě projevit maximální pokles glomerulární filtrace. Dalším přínosem je statistická analýza s použitím různých komparačních skupin.

Limitací studie je vyřazení pacientů s pokročilou renální insuficiencí. Dávka enalaprilu byla na začátku titrována na podkladě snášenlivosti, ale nebyl pro ni vytvořen striktní protokol, takže není jasné, zda někteří pacienti nedostávali nižší dávku právě z důvodu vzestupu koncentrace kreatininu. Dále nebyly k dispozici kvantitativní parametry jako srdeční výdej nebo periferní rezistence nebo stupeň městnání. V analýzách se také nepřihlíželo k původní randomizaci.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Věra Čertíková Chábová, Ph.D.

Publikovaná práce je velmi poučná z mnoha důvodů. Pro jednoduchost bude snazší začít důvody metodickými. Při použití metody zvýšeného odhadu byla po dvou týdnech posloupnost HR při poklesu od 5 do 40 % následující: 0,82 – 0,81 – 0,80 – 0,80 – 0,79 – 0,78 – 0,78 – 0,77, tedy jasně sestupná. Čím větší pokles glomerulární filtrace, tím přínosnější je pro pacienta užívání enalaprilu. Naproti tomu při konzervativním odhadu byla vzestupná: 0,84 – 0,87 – 0,91 – 0,95 – 1,00 – 1,05 – 1,11 – 1,16, a nasvědčuje zcela opačnému závěru. Obě statistická hodnocení vycházela ze zcela legitimních předpokladů, nebyla tedy žádným pokusem o ohýbání dat nebo falšování. Pokud by byl k dispozici větší soubor, mohl by rozdíl vycházet jako statisticky signifikantní, a ACEI by naopak při použití metody konzervativního odhadu nebyly u pacientů doporučovány.

Další metodickou překážkou, jejíž řešení je však ve větších studiích obtížné, je odhad glomerulární filtrace pomocí koncentrace kreatininu v séru. Odhad glomerulární filtrace z jednorázového měření nemusí být pro daného jedince reprezentativní. Navíc změny v produkci kreatininu a změna distribučního objemu mohou ovlivnit spolehlivost kalkulací.[3] Riziko takových změn je u pacientů s pokročilým srdečním selháním jistě vyšší, pravděpodobně se nebude lišit pro placebo a inhibici RAAS a mohlo by posouvat statistickou významnost směrem k augmentovanému odhadu.

Pokud jde o vliv výsledků studie na léčbu pacientů, nijak nezpochybňuje postavení ACEI jako základních léků přinášejících pacientům prospěch. Naopak posiluje jejich postavení ve chvíli, kdy by se uvažovalo o odnětí léčby čistě kvůli poklesu glomerulární filtrace. Přesto nelze tento závěr přijmout zcela jednoznačně z následujících důvodů:

- *Analýza používá data ze studií publikovaných před téměř 30 lety. Vzhledem k rozvoji možností léčby je to doba velmi „dávná" a farmakologická i nefarmakologická léčba pacientů se s výjimkou dvojice ACEI/placebo dnes jistě liší od tehdejších možností. Nové studie s ACEI oproti placebu se nedají očekávat, ale není jisté, zda by za dnešních okolností obstály stejně příznivě. Například nová molekula sakubitril/valsartan byla ve studii PARADIGM-HF testována proti enalaprilu u pacientů se srdečním selháním a sníženou ejekční frakcí, přičemž pacienti museli mít hodnotu glomerulární filtrace alespoň 30 ml/min (0,5 ml/s). Studijní populace byla tedy velmi podobná populaci ve studii SOLVD. Sakubitril/valsartan byl účinnější než enalapril, pokud jde o redukci mortality a počtu hospitalizací.[4] Snížení kardiovaskulárního rizika však nebylo doprovázeno signifikantním poklesem rizika renálního, které bylo definováno jako kombinace významného zhoršení funkce nebo rozvoj terminálního renálního selhání. Přesto po léčbě sakubitril/valsartanem došlo k pomalejšímu poklesu glomerulární filtrace v čase.[5]*
- *Studie klade rovnítko mezi inhibici renin-angiotenzin-aldosteronového systému a léčbu ACEI. Kardiální účinky sartanů rozhodně nebyly ve studiích tak přesvědčivé, naopak použití inhibitorů aldosteronu je považováno za jednoznačně kladné, přestože případná hyperkalemie může vést k závažným komplikacím.*
- *Vůbec není zohledněna dávka enalaprilu, kterou pacienti skutečně dostávali, a další současně používaná terapie. Z konkomitantní léčby jsou zmíněna pouze diuretika. V této souvislosti je zajímavé, že nejmenší procento pacientů léčených diuretiky bylo ve skupině se stabilní renální funkcí po podávání enalaprilu (36,8 %) a pacienti s poklesem eGFR o více než 20 % měli diuretika v největší míře, v 53,3 % případů. Tato frekvence jistě odráží závažnost příznaků srdečního selhání a také fakt, že stabilní pacienti trpěli nejméně hypertenzí (35,9 % u stabilní skupiny vs. 43,3 % u skupiny s největším poklesem), i když rozdíl nebyl statisticky významný. „Předléčení" diuretikem je asociováno s větším poklesem tlaku a glomerulární filtrace po zahájení léčby ACEI, což by mohlo ovlivnit statistické výsledky spíše směrem ke konzervativnímu odhadu, tento efekt se totiž u placeba neuplatní.*
- *Studie nezahrnují pacienty s pokročilejším renálním selháním a pouhá extrapolace výsledků zde není možná. Větší redukce glomerulární filtrace by mohla mít za následek nutnost dialýzy se všemi metabolickými a hemodynamickými komplikacemi.*

Závěr z komentované práce (bez přihlédnutí k jiným studiím) je tedy nejspíše takový, že léčba ACEI je pro pacienty se srdečním selháním příznivá, ale ideální je, pokud nevede k poklesu glomerulární filtrace. Jenom samotný tento pokles by přesto neměl být důvodem k přerušení či ukončení léčby.

LITERATURA

1. Yusuf S, Pitt B, Davis CE, et al., SOLD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. N Engl J Med 1991;325:293–302.
2. Lonn EM, Bosch J, López-Jaramillo P, et al. Blood-Pressure Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. N Engl J Med 2016;374:2009–2020.
3. Hermida-Cadahia EF, Lampon N, Tutor JC. Impact of creatinine production on the agreement between glomerular filtration rate estimates using cystatin C-derived, and 4- and 6-variable Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), and Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equations. Ups J Med Sci 2012;117:402–410.
4. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med 2014;371:993–1004.
5. Damman K, Gori M, Claggett B, et al. Renal Effects and Associated Outcomes During Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Heart Failure. JACC Heart Fail 2018;6:489–498.