

Porovnání účinnosti inhibitorů renin-angiotenzinového systému s blokátory kalciových kanálů u pacientů s pokročilým chronickým onemocněním ledvin: národní observační studie

Fu EL, Clase CM, Evans M, et al. Comparative Effectiveness of Renin-Angiotensin System Inhibitors and Calcium Channel Blockers in Individuals With Advanced CKD: A Nationwide Observational Cohort Study. *Am J Kidney Dis* 2021;77:719–729.

Inhibitory renin-angiotenzinového systému (RAS) jsou u pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD) s glomerulární filtrací kategorie 1–3 (G1–G3) a proteinurií se současnou přítomností diabetu nebo bez současné přítomnosti diabetu považovány na základě klinických doporučení za terapii první volby. Je jasně prokázáno, že inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) nebo blokátory angiotenzinového receptoru (ARB) u pacientů s méně pokročilým onemocněním ledvin významně zpomalují progresi CKD v porovnání s ostatními běžně používanými antihypertenzivy, jako jsou diuretika, betablokátory nebo blokátory kalciových kanálů. Evidence o přínosu léčby týkající se pacientů s pokročilým CKD kategorie G4–G5 je ale stále nedostatečná. Spolu s předpokladem o negativním vlivu protražované inhibice systému RAS na hemodynamiku glomerulu u pacientů s pokročilým onemocněním ledvin vede k nízkému využití této léčby u pacientů s CKD G3–G5. Recentní studie ukazují, že na základě neopodstatněných obav je u významné části pacientů léčba inhibitory RAS záměrně vynechána. Mezi preferovaná antihypertenziva u pacientů s CKD patří blokátory kalciových kanálů (BKK). Cílem komentované studie bylo porovnání rizika progresu CKD do terminálního stadia s nutností náhrady funkce ledvin (renal replacement therapy, RRT), mortality a závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod (MACE) při léčbě inhibitory RAS a BKK u pacientů s pokročilým CKD v běžné klinické praxi.

Jedná se o observační studii dat Švédského renálního registru. Jde o národní registr, do kterého jsou odesílána data pacientů všech stupňů CKD v nefrologické péči. Zahrnuje informace o ambulantních kontrolách včetně klinických i laboratorních dat. Do registru přispívá 96 %

nefrologických pracovišť ve Švédsku, poskytuje data 75–90 % pacientů v nefrologické péči s pokročilostí CKD G4–G5. Do analýzy byli zahrnuti pacienti s odhadovanou glomerulární filtrací (eGFR) < 30 ml/min/1,73 m², u kterých byla v období mezi lednem 2007 a prosincem 2016 zahájena léčba inhibitory RAS nebo BKK. Podmínkou byla absence této medikace v předchozích 12 měsících. Prevalentní pacienti s touto léčbou byli ze studie vyloučeni, stejně jako pacienti s anamnézou transplantace ledviny, eGFR > 30 ml/min/1,73 m² nebo ti, u nichž došlo k zahájení léčby oběma přípravky současně. Analyzována byla všechna dostupná laboratorní a klinická data od vstupu do studie do smrti, odcestování ze země nebo zahájení RRT. Studována byla základní demografická data při vstupu do studie (věk, pohlaví, eGFR, komorbidita – diabetes, ischemická choroba srdeční, infarkt myokardu, srdeční selhání, arytmie, periferní onemocnění cév, cerebrovaskulární onemocnění), medikace – betablokátory, thiazidová, kličková, kalium šetřící diuretika, vazáče draslíku, nesteroidní antirevmatika, statiny, systémový tlak, močový poměr albuminu/kreatininu (albumin creatinine ratio, ACR), kalemie, rychlost poklesu eGFR před zahájením a po zahájení terapie, výskyt kardiovaskulárních komplikací s nutností hospitalizace v šesti měsících před zařazením do studie, hospitalizovanost rok před inkluzí, anamnéza záchytní hyperkalemie, anamnéza akutního poškození ledvin (AKI). Primárním cílovým ukazatelem byla iniciace RRT definovaná jako zahájení pravidelné dialyzační léčby nebo transplantace ledviny. Sekundárním cílovým ukazatelem byla analýza mortality ze všech příčin a MACE definovaných jako úmrtí z kardiovaskulární příčiny, hospitalizace z důvodu cévní mozkové příhody nebo infarktu myokardu. Pro analýzu byl užit multivariantní regresní

model, data byla adjustována na plazmatickou koncentraci draslíku a ACR.

Z celkem 21 tisíc pacientů v nefrologické péči s eGFR < 30 ml/min/1,73 m² bez anamnézy transplantace ledviny jich 66 % bylo léčeno inhibitory RAS nebo BKK. Po vyloučení pacientů, kteří antihypertenziva vůbec neužívali, nebo naopak je obě skupiny užívaly současně, bylo do studie zahrnuto celkem 4 800 nemocných. Ve skupině s inhibitory RAS bylo 2 458 (51 %) pacientů, ve skupině léčené BKK 2 345 (49 %) pacientů. Pacienti ve skupině s inhibitory RAS byli nejčastěji léčeni enalapilem (37 %), dále kandesartanem (23 %), losartanem (21 %) a ramipilem (10 %). Pět pacientů ve skupině bylo léčeno duální blokádou RAS s ACEI a ARB. Pacienti ve skupině s BKK užívali nejčastěji amlodipin (55 %) nebo felodipin (37 %). Medián věku pacientů byl 74 (64–81) let, medián eGFR 20 (15–21) ml/min/1,73 m², ACR 28 (7–108) mg/mmol. Nejčastěji se vyskytující komorbidity představovaly diabetes (34 %), ischemická choroba srdeční (26 %) a srdeční selhání (19 %). Mezi oběma skupinami nebyl významný rozdíl v žádném z demografických parametrů. Stejně tak současná léčba betablokatory u 63 % pacientů, klíčovými diuretiky u 63 % pacientů a statiny u 50 % pacientů byla srovnatelná v obou skupinách. Pacienti ve skupině léčené inhibitory RAS měli při zahájení léčby nižší systolický tlak a ACR, vyšší eGFR a vyšší prevalenci komorbidit (DM, srdeční selhání, arytmie) než pacienti ve skupině léčené BKK.

Medián sledování byl 4,1 roku, nejdelší sledování trvalo 10,4 roku. Riziko renálního selhání po pěti letech bylo ve skupině s RAS signifikantně nižší (35 % vs. 39 % u pacientů léčených BKK; rozdíl rizika –3,3 % v jednom roce, –4,4 % ve třech letech) (poměr rizik [hazard ratio, HR] 0,79). Pětileté riziko mortality bylo 49,5 % ve skupině s BKK a 48,3 % ve skupině s RAS. Pětileté riziko MACE se u obou skupin nelišilo (25 %). U 18 % pacientů léčených

RAS proběhla hospitalizace pro hyperkalemii, 3,4 % muselo být hospitalizováno pro rozvoj akutního selhání ledvin. Ve skupině s BKK bylo hospitalizováno pro hyperkalemii 0,8 % pacientů a 3,1 % pro AKI.

U pacientů léčených RAS byla patrná pomalejší progresse renální dysfunkce oproti pacientům léčeným BKK bez ohledu na pohlaví, přítomnost nebo absenci diabetu, míru albuminurie, eGFR, přítomnost nebo nepřítomnost srdečního selhání nebo korekci systémového tlaku. Významná interakce byla zaznamenána v souvislosti s věkem, u pacientů mladších 70 let vedlo užití RAS k významnému zpomalení alterace renální funkce v porovnání s pacienty léčenými BKK, po 70. roce života již vliv na renální funkce nebyl zřejmý. Co se týče mortality a významných kardiovaskulárních komplikací, pacienti se srdečním selháním a přítomným onemocněním ledvin CKD G4–G5 léčení inhibitory RAS měli vyšší riziko úmrtí a MACE v porovnání s pacienty léčenými BKK ($p < 0,01$). Napříč celou kohortou po adjustaci na všechny sledované parametry (demografická data, medikace, laboratorní parametry, systémový tlak, komorbidity) bylo u pacientů léčených RAS riziko vývoje renálního onemocnění do terminálního stadia oproti pacientům léčeným BKK významně nižší (HR 0,79 [0,69–0,89]). Vliv na mortalitu a MACE byl srovnatelný (HR úmrtí 0,97 [0,88–1,07], HR MACE 1,0 [0,88–1,15]).

Lze uzavřít, že terapie inhibitory renin-angiotenzinového systému v porovnání s léčbou blokády kalciových kanálů vedla u pacientů s pokročilým chronickým onemocněním ledvin CKD G4–G5 ke zpomalení progresse do terminálního stadia s nutností RRT. Riziko úmrtí a MACE bylo srovnatelné. I u pacientů s pokročilou renální dysfunkcí dosud nedialyzovaných může stále léčba inhibitory RAS spolu s antihypertenzním účinkem mít i protektivní vliv na progresi do renálního selhání s možností oddálení nutnosti zahájení náhrady funkce ledvin.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Alena Paříková, Ph.D.

Více než 15 % pacientů s arteriální hypertenzí trpí rovněž chronickým onemocněním ledvin. Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu a blokády angiotenzinového receptoru představují pro pacienty s albuminurií antihypertenziva první volby. Patří mezi několik málo klinicky potvrzených léčiv zpomalujících progresi renální dysfunkce u pacientů s albuminurií. Zatímco data potvrzující renální a kardiovaskulární benefit ACEI a ARB u pacientů s lehkým poškozením ledvin (CKD G1–G3), zvláště u pacientů s diabetem, jsou dostatečná, dat podporujících jejich přínos i u pacientů s pokročilým onemocněním ledvin CKD G4–G5 je málo.

Inhibitory RAS (ACEI/ARB) vedou ke ztrátě kontraktility eferentní glomerulární arterioly, což přispívá ke snížení intraglomerulárního tlaku a následně k akutnímu poklesu

glomerulární filtrace. Pokles filtrace v tomto kontextu je reflexí hemodynamických změn. Zmírnění hyperfiltrace tímto mechanismem přispívá k benefitům inhibitorů RAS. Akutní hemodynamické změny glomerulární filtrace mohou, ale nemusejí nutně znamenat nastartování dlouhodobých změn v renální dynamice směřující k progresi renálního postižení.

Podle klinických doporučení pro léčbu arteriální hypertenze po zahájení léčby inhibitory RAS by měla být monitorována koncentrace kreatininu v séru a v případě vzestupu na hodnotu 30 % a více by měla být dávka přinejmenším redukována nebo léčba inhibitory přerušena. Post hoc analýza klinických studií ONTARGET (Ongoing Telmisartan alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a TRANSCEND (Telmisartan Randomized Assessment Study

in ACE-intolerant Subjects With Cardiovascular Disease) nenašla asociaci mezi poklesem eGFR ≥ 15 % a progresí CKD. Na druhou stranu, ve studii ADVANCE (Action of Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation) byl vzestup koncentrace kreatininu spojen s novým vznikem nebo s progresí stávající nefropatie. Nutno však podotknout, že polovina pacientů se zhoršenou renální funkcí byla po aktivní run-in fázi randomizována do větve s placebem, nabízí se tedy úvaha, že vzestup hodnoty kreatininu je odrazem progresu vlastního onemocnění ledvin.

American Heart Association v guidelines pro léčbu hypertenze doporučuje ACEI/ARB jako terapii první volby u pacientů s CKD G3 a vyšší nebo u pacientů s CKD G1–G2 s albuminurií ≥ 300 mg/g. Na druhou stranu, podle doporučení KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) by měl být ACEI/ARB „dočasně vysazen“ u pacientů při poklesu glomerulární filtrace (GFR) na hodnotu nižší než $1 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (CKD G3a–G5), pokud je současně přítomna komorbidita zvyšující riziko akutního selhání ledvin. Nicméně dále je doporučeno nepřerušovat rutinně léčbu ACEI/ARB u pacientů s GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ pro nefroprotektivní účinek této terapie. V důsledku nedostatku dat a z toho plynoucích pochybností významná část pacientů s onemocněním ledvin dosahuje stupně CKD G4–G5, aniž by byla inhibitory RAS léčena. Antihypertenzní medikaci užívá ve stadiu CKD G5 více než 90 % pacientů. Nejedná se o lokální přístup, napříč národními registry není inhibitory RAS léčeno 30 % pacientů s CKD, u pacientů s CKD G4–G5 se to týká 40–70 %. V klinické praxi často akutní změny v GFR s patrným vzestupem

koncentrace kreatininu v séru vedou k vysazení inhibitorů RAS, přičemž v rámci dalšího snižování renální funkce při chronické progresi renální dysfunkce zapříčiněné vlastním onemocněním je přerušeno této léčby trvalé.

Stejná skupina autorů jako u komentované studie v observační studii z dat švédského registru analyzovala výsledky prevalentních pacientů léčených inhibitory RAS, u kterých došlo k poklesu eGFR na hodnotu nižší než $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Porovnávala skupinu, u níž byl inhibitor RAS vysazen během šesti měsíců po dosažení filtrace $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, s pacienty, u nichž bylo v léčbě pokračováno i přes tento pokles filtrace. Cílovým ukazatelem bylo srovnání pětiletého přežití, MACE a dosažení terminálního stadia selhání ledvin (ESRD) s nutností náhrady funkce ledvin. Ukončení léčby inhibitory RAS zvýšilo riziko úmrtí (41 % vs. 55 %), zvýšilo incidenci MACE (48 % vs. 60 %) a snížilo riziko progresu CKD s nutností RRT (36 % vs. 28 %). Zpomalení progresu u pacientů léčených inhibitory bylo v porovnání s pacienty s ukončenou léčbou vždy významné, bez ohledu na míru GFR, kdy byl inhibitor vysazen.

Zásadní limitací komentované studie je jistě observační přístup. Data pacientů z registru jsou vždy určitým způsobem zkreslena, selektována. Důvod zahájení léčby inhibitory RAS není znám. Ne všechna data jsou známa, což je obejitno statistickými metodami, které jsou zatíženy větší či menší chybou. Nicméně v současnosti jde o jednu z největších studií zabývajících se tímto tématem.

Lze shrnout, že i u pacientů s pokročilým onemocněním ledvin CKD G4–G5 lze při znalosti rizik zvažovat léčbu inhibitory renin-angiotenzinového systému pro jejich renální a kardiovaskulární benefit. Rutinní vysazování této léčby není nutné.

LITERATURA

1. Bhandari S, Ives N, Brettell EA, et al. Multicentre randomized controlled trial of angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin receptor blocker withdrawal in advanced renal disease: the STOP-ACEi trial. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31:255–261.
2. Bidulka P, Fu EL, Leyrat C, et al. Stopping renin-angiotensin system blockers after acute kidney injury and risk of adverse outcomes: parallel population-based cohort studies in English and Swedish routine care. *BMC Med* 2020;18:195.
3. Cheung AK, Chang TI, Cushman WC, et al. Executive summary of the KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2021;99:559–569.
4. Fu EL, Trevisan M, Clase CM, et al. Association of Acute Increases in Plasma Creatinine after Renin-Angiotensin Blockade with Subsequent Outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019;14:1336–1345.
5. Fu EL, Evans M, Clase CM, et al. Stopping Renin-Angiotensin System Inhibitors in Patients with Advanced CKD and Risk of Adverse Outcomes: A Nationwide Study. *J Am Soc Nephrol* 2021;32:424–435.
6. Ku E, McCulloch CE, Vittinghoff E, et al. Use of Antihypertensive Agents and Association With Risk of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease: Focus on Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e009992.
7. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39:3021–3104.