

Je rozdíl mezi skupinami antihypertenziv v ovlivnění kardiovaskulárního rizika u nemocných s CKD? Sekundární analýza studie ALLHAT

Rahman M, Ford CE, Cutler JA, Davis BR, Piller LB, Whelton PK, Wright JT Jr, Barzilay JL, Brown CD, Colon PJ Sr, Fine LJ, Grimm RH Jr, Gupta AK, Baimbridge C, Haywood LJ, Henriquez MA, Ilamayi E, Oparil S, Preston R; for the ALLHAT Collaborative Research Group. Long-term renal and cardiovascular outcomes in Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) participants by baseline estimated GFR. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:989–1002.

Chronické onemocnění ledvin (CKD) je závažným projevem cílového orgánového poškození v rámci arteriální hypertenze (AH). Klinické i ekonomické dopady CKD stoupají souběžně s progresí CKD do stadia chronického selhání ledvin (CHSL) a vývojem kardiovaskulárních onemocnění (KVO). Pro prevenci progresu CKD je důležitá léčba AH, která by měla u proteinurických pacientů preferenčně obsahovat látky blokující systém renin-angiotensin-aldosteron (Parving, 1996; Lewis, 1993). Údaje o dlouhodobých účincích této léčby na vývoj CHSL jsou však omezené a rovněž chybějí doklady o tom, zda je některá skupina antihypertenzních látek významně účinnější při snížení kardiovaskulárního rizika (Berl, 2003; Norris, 2006). Studie ALLHAT (The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) je randomizovaná, dvojitě zaslepená klinická studie, která porovnávala incidenci hlavních projevů koronárního onemocnění u vysoce rizikových pacientů léčených kalciovým blokátorem, inhibitorem angiotensin-konvertujícího enzymu (inhibitorem ACE) či alfa-blokátorem proti léčbě diuretikem podávaných jako léky první linie. Ve studii ALLHAT se neprokázala vyšší účinnost novějších antihypertenzních látek proti léčbě diuretiky v prevenci CHSL či KVO, ať již vztaženo na celý soubor či po stratifikaci vztažené na hodnoty odhadnuté glomerulární filtrace (eGF). Je však třeba dodat, že po ukončení studie ALLHAT byla hodnota eGF u pacientů léčených amlodipinem vyšší než u pacientů léčených chlorthalidonem. Zda byl tento rozdíl podmíněn hemodynamickým působením amlodipinu, či představoval skutečný renoprotektivní účinek amlodipinu, není jasné. Prodloužené sledování pacientů ze studie ALLHAT představuje příležitost jednak pro posouzení dlouhodobé prognózy renálního a kardiovaskulárního rizika u starších vysokorizikových pacientů s AH při stratifikaci na vstupní hodnoty eGF a dále pro vyhodnocení účinnosti pětileté léčby amlodipinem či lisinopilem v porovnání s chlorthalidonem z hlediska ovlivnění průběhu CKD a KVO. Pracovní hypotéza byla formulována ve prospěch rychlejší progresu CKD a výraznějšího vývoje KVO u pacientů s CKD a dále s předpokladem, že pětiletá léčba amlodipinem či lisinopilem v první linii léčby nepovede k vyššímu stupni ochrany renálních funkcí a vývoje KVO než chlorthalidon.

Uspořádání studie, základní charakteristiky a hlavní výsledky klinické studie ALLHAT byly již publikovány v roce 2002 (Allhat Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group, 2002). Po ukončení klinické studie v roce 2002 byl v roce 2006 uskutečněn sběr dat z dostupných zdravotnických databází týkajících se dlouhodobých dopadů antihypertenzní léčby na mortalitu a morbiditu, který je obsahem této práce. Do studie byli zařazeni muži a ženy ≥ 55 let s AH a nejméně jed-

ním přidatným rizikovým faktorem KVO. Mezi hlavní vyřazovací kritéria patřily: symptomatologie srdečního selhání, ejekční frakce $< 0,35$ a sérová koncentrace kreatininu $> 176,8 \mu\text{mol/l}$. Pacienti ($n = 31\,350$) byli v první linii léčby randomizováni do skupiny s chlorthalidonem, amlodipinem či lisinopilem. Čtvrté rameno studie (léčba doxazocinem) bylo ukončeno předčasně v průběhu studie. Cílem studie bylo dosažení hodnot arteriálního krevního tlaku $< 140/90$ mm Hg, předpokládaná doba sledování 4–8 let. Funkce ledvin byla hodnocena na podkladě eGF (rovnice MDRD a rovnice CKD-EPI), pacienti byli po stránce renální stratifikováni do tří skupin: skupina s eGF normální až zvýšenou (≥ 90 ml/min/1,73 m²), skupina s mírnou redukcí eGF (60–89 ml/min/1,73 m²) a skupina se střední a závažnou redukcí eGF (< 60 ml/min/1,73 m²). Jako primární cílový ukazatel byla stanovena kardiovaskulární mortalita, sekundárními cílovými ukazateli byly celková mortalita, kardiovaskulární onemocnění, onemocnění koronárních tepen, srdeční selhání či chronické selhání ledvin.

Po průměrné době sledování 8,8 let byla celková mortalita významně vyšší u pacientů se středně až velmi závažným poklesem eGF v porovnání s pacienty s normální či lehce sníženou eGF ($p < 0,001$). U pacientů s eGF < 60 ml/min/1,73 m² nebyl prokázán rozdíl v kardiovaskulární mortalitě a druhotných cílových ukazatelích studie při porovnání skupiny léčené chlorthalidonem oproti skupině léčené amlodipinem či skupině léčené lisinopilem. U starších pacientů s AH je CKD spojeno s vysokým rizikem kardiovaskulární morbidity a mortality. Dlouhodobé (téměř devítileté) pozorování neprokázalo významné rozdíly mezi testovanými skupinami látek (chlorthalidon, amlodipin, lisinopril) použitých pro léčbu AH v prevenci KVO příhod, mortality či CHSL u pacientů s různými stupni renálních funkcí. Vzhledem k tomu, že údaje o proteinurii byly nedostupné, nelze tyto výsledky interpolovat na pacienty s CKD, kteří mají současně proteinurii.

■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Velikost souboru, zahrnujícího pacienty s normální i sníženou funkcí ledvin, vysoký počet vyhodnocených parametrů z oblasti KVO i CKD a relativně dlouhá doba pozorování jsou hlavními přednostmi, které ze studie ALLHAT vytvářejí cennou kohortu hypertenzních pacientů. Komentovaná práce je pokračováním několika předchozích zpráv, které byly vydány po řádném ukončení studie ALLHAT, a prodlužuje tak dobu pozorování na současných necelých devět let. Je třeba zdůraznit, že četná současně platná doporučení pro léčbu AH byla stanovena právě na podkladě výsledků studie ALLHAT (Whaley-Cornell, 2012). Současný postoj k léčbě AH u pacientů s CKD, promítající se do doporučení k preferenčnímu léčebnému užití diuretik a léků ovlivňujících systém renin-angiotensin-aldosteron, je v souladu s výsledky studie ALLHAT. Diskuse na téma optimální antihypertenzní léčby s cílem snížit renální a KVO riziko je velmi intenzivní a soustřeďuje se především na dva tematické okruhy: na stanovení optimální hodnoty cílového krevního tlaku a na volbu nejvhodnější antihypertenzní látky či látek. Přinést odpovědi na tyto otázky se pokusili autoři mnoha klinických studií – v minulosti především studií HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation), RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan) a IDNT (Irbesartan Type II Diabetic Nephropathy Trial). Nověji se otázkou optimálního cílového

tlaku zabývala studie ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) a otázkou nejvhodnějšího typu antihypertenzní látky studie AASK (African American Study of Kidney Disease and Hypertension) (Cushman, 2010; Norris, 2006). Výsledky jednotlivých studií nedávají vždy konzistentní obraz, resp. mohou být v určitém vzájemném rozporu, a proto je třeba při jejich interpretaci dbát na konkrétní zadání studie a kritické vyhodnocení výsledků. Při analýze studie ALLHAT z hlediska pozorovaného dlouhodobého účinku lisinoprilu je například nutné zdůraznit, že do studie nebyli a priori zařazováni pacienti již léčení inhibitory ACE (např. pacienti s diabetes mellitus a proteinurií). Navíc, jak již bylo výše uvedeno, nebyly během další fáze sledování k dispozici údaje o proteinurii. Z těchto důvodů lze pochopit, že ve studii ALLHAT nebylo možno postihnout a prokázat zvýšený prospěch z léčby inhibitory ACE u pacientů s CKD a proteinurií. Výpovědní hodnotu studie může významně omezovat skutečnost, že sběr dat v dalším období po ukončení samotné studie ALLHAT byl prováděn pasivně, tj. na podkladě dostupných zdravotnických registrů, databází apod., nikoli aktivním vyhledáváním a kontaktem s pacienty (jako např. ve studii AASK). Velmi důležité také je uvědomit si, že po ukončení standardní části studie ALLHAT nejenže nebyla v dalším období aktivně upravována či měněna skladba užívaných antihypertenziv, ale nebylo možno získat ani přehled o antihypertenzní medikaci. Při dlouhodobém hodnocení studie ALLHAT je proto nutné zdůraznit, že dlouhodobé výstupy ze studie ALLHAT odrážejí jednak efekt vstupního pětiletého období, kdy byly voleny a randomizovány jednotlivé antihypertenzní látky v první linii léčby, ale také období následujícího (po uzavření studie), během něhož již nebyla antihypertenzní léčba dokumentována či monitorována. Tyto určité nedostatky či omezení nemění nic na skutečnosti, že s přibývajícím odstupem od aktivní fáze studie ALLHAT se potvrzuje hlavní závěr studie ALLHAT, tj. že u vysokorizikových pacientů s AH a CKD výrazně stoupá KVO a dále, že novější látky typu inhibitorů ACE či blokátorů kalciových kanálů poskytují srovnatelnou, nikoli však vyšší míru ochrany před vývojem KVO rizika jako konvenční léčba diuretiky.

Literatura

- ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981–2997.
- Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, Pfeffer MA, Porush JG, Rouleau JL, Drury PL, Esmatjes E, Hricik D, Parikh CR, Raz I, Vanhille P, Wiegmann TB, Wolfe BM, Locatelli F, Goldhaber SZ, Lewis EJ; Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial, Collaborative Study Group. Cardiovascular outcomes in the irbesartan diabetic nephropathy trial of patients with type 2 diabetes and overt nephropathy. *Ann Intern Med* 2003;138:542–549.
- Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, Cutler JA, Simons-Morton DG, Basile JN, Corson MA, Probstfield JL, Katz L, Peterson KA, Friedewald WT, Buse JB, Bigger JT, Gerstein HC, Ismail-Beigi F; ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1575–1585.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD, The Collaborative Study Group. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993;329:1456–1462.
- Norris K, Bourgoigne J, Gassman J, Hebert L, Middleton J, Phillips RA, Randall O, Rostand S, Sherer S, Toto RD, Wright JT Jr., Wang X, Greene T, Appel LJ, Lewis J, AASK Study Group. Cardiovascular outcomes in the African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Trial. *Am J Kidney Dis* 2006;48:739–751.
- Parving HH, Jacobsen P, Rossing K, Smidt UM, Hommel E, Rossing P. Benefits of long-term antihypertensive treatment on prognosis in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1996;49:1778–1782.
- Whaley-Connell A, Sowers JR. Initial choice of antihypertensive on long-term cardiovascular outcomes in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:884–886.