

# Intenzivní snížení tlaku u pacientů s CKD a riziko nežádoucích výsledků

Ku E, McCulloch CE, Inker LA, et al. Intensive BP Control in Patients with CKD and Risk for Adverse Outcomes.

*J Am Soc Nephrol* 2023;34:385–393.

**KLÍČOVÁ SLOVA:** guidelines – hypertenze – chronické onemocnění ledvin – léčba hypertenze – metaanalýza

Doporučení KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) nedávno snížila cílový krevní tlak pod 120 mm Hg systoly při měření standardizovaným způsobem. Není však dostatek studií, které by studovaly intenzivní snížení krevního tlaku výhradně u populací s velkým rizikem progresu k náhradě funkce ledvin nebo úmrtí. To vede k nízkému přijímání těchto doporučení, navíc pacienti s pokročilým chronickým onemocněním ledvin (CKD) mají větší riziko akutního poškození při nadměrném snížení tlaku a vyšší riziko hyperkalemie při blokádě renin-angiotenzin-aldosteronového systému.

Cílem studie bylo testovat efekt intenzivního snížení krevního tlaku u pacientů s odhadovanou glomerulární filtrací (eGFR) < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> pomocí dat sdružených ze sedmi velkých klinických studií. Autoři dále zjišťovali, zda je rozdíl v renálních nebo mortalitních výsledných parametrech u pacientů s CKD 4 nebo 5 ve srovnání s pacienty s CKD 3. Prespecifikovaná analýza zkoumala heterogenitu výsledků ve vztahu k závažnosti albuminurie.

Byly zkoumány pouze studie, které zařazovaly pacienty s CKD stupně 3 a vyšším a testovaly intervence zahrnující snížení systolického nebo středního arteriálního tlaku. Kromě dále popsanych studií byla zvažována i čínská studie STEP, která měla 196 účastníků s CKD, ale tam bylo velmi málo renálních výsledných parametrů terminálního renálního selhání.

MDRD Study byla 2×2 faktoriální studie vlivu intenzivní kontroly tlaku a nízkoproteinové diety na progresi CKD. Byla provedena v letech 1989–1993 (N = 840), zařazovala dospělé ve věku 18–70 let s nediabetickým onemocněním ledvin a ti byli randomizováni ke střednímu tlaku 92–98 mm Hg (≈125/75) nebo 102–107 (≈140/90) mm Hg.

AASK byla 2×3 faktoriální studie (N = 1 094) s účastníky pouze černé pleti s hypertenzním onemocněním ledvin. Byli randomizováni k intenzivnímu snížení středního ar-

teriálního tlaku (MAP) ≤ 92 mm Hg proti obvyklé kontrole tlaku (MAP 102–107 mm Hg) a k podávání různých druhů antihypertenziv. Účastníci byli ve věku 18–70 let s glomerulární filtrací (GFR) 20–65 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

AASK ani MDRD nezjistily statisticky významný vliv na primární renální výsledek definovaný jako snížení renální funkce nebo nutnost náhrady funkce ledvin (RRT).

SPRINT byla studie s intenzifikovaným krevním tlakem u více než 9 000 dospělých bez diabetu, z nichž 2 646 mělo CKD na začátku studie. Pacienti ve věku ≥ 50 let se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem byli randomizováni k dosažení cílového tlaku < 120 mm Hg oproti 140 mm Hg. Intenzivní kontrola tlaku snížila riziko vzniku závažné kardiovaskulární příhody, ale neměla vliv na primární renální výsledný parametr, který byl definován jako 50% snížení renální funkce nebo potřeba náhrady funkce ledvin.

ACCORD byl 2×2 faktoriální studie intenzifikované kontroly krevního tlaku a glykemie u pacientů s diabetem 2. typu, z nichž 499 mělo CKD. Pacienti byli náhodně rozděleni ke kontrole tlaku < 120 mm Hg oproti 140 mm Hg. Studie neprokázala statisticky významný vliv na primární výsledný parametr, kterým byla kardiovaskulární příhoda.

SPS3 byla 2×2 faktoriální studie intenzivní kontroly systolického krevního tlaku (STK) < 130 mm Hg oproti obvyklé kontrole 130–149 mm Hg u pacientů s předchozí anamnézou lakunární mozkové cévní příhody. Druhou sledovanou intervencí bylo podávání klopidoogrelu oproti placebu. CKD mělo 405 pacientů, ale studie neprokázala významný efekt na primární výsledný parametr, kterým byla rekurence mozkové příhody.

REIN-2 byla studie intenzivní kontroly krevního tlaku (< 130/80 mm Hg) proti obvyklé kontrole (diastolický tlak < 90 mm Hg u 338 dospělých s nediabetickým one-

mocněním ledvin). Během studie nebylo dosaženo signifikantního rozdílu, kterým byl rozvoj renálního selhání vyžadujícího RRT.

ESCAPE byla studie u 385 dětí mladších 18 let s CKD, které byly randomizovány k intenzivnímu snížení tlaku (MAP < 50. percentil) a standardnímu snížení tlaku (50.–95. percentil pro věk a pohlaví). Intenzivní kontrola tlaku snížila riziko primárního složeného výsledného parametru (50% snížení renální funkce, eGFR < 10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nebo zahájení RRT).

Primárním výsledným parametrem v této studii bylo zahájení náhrady funkce ledvin před úmrtím, pokud nebylo dále definováno jinak. Pro studii ESCAPE byl zvolen výsledek eGFR < 10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nebo zahájení RRT. Pro ACCORD a SPS3 byl převzat složený výsledný parametr zahájení RRT, eGFR < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nebo koncentrace kreatininu v séru > 3,3 mg/dl (292 μmol/l).

Byla testována interakce mezi eGFR (jako kontinuální veličinou) stanovenou pomocí CKD-EPI (Chronic Kidney Disease – Epidemiology Collaboration) u dospělých a Schwartzovy rovnice u dětí. Dále bylo rozhodnuto prezentovat analýzu podskupin podle stadií CKD, tedy eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oproti ≥ 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

## Výsledky

Zařazeno bylo 5 823 pacientů s počáteční eGFR menší než 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Průměrný věk byl 62 let, 40 % byly ženy a 31,6 % tvořili černoši. Střední bazální eGFR byla 43 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Podíl pacientů z jednotlivých studií byl následující: SPRINT 43 %, ACCORD 8,6 %, MDRD 14,1 %, AASK 16,5 %, SPS3 7,0 %, ESCAPE 5,6 % a REIN-2 5,3 %.

Renálního výsledného parametru dosáhlo 526 pacientů během 241 266 pacientoroků sledování. Incidence byla 0,22 na 100 pacientoroků, v jednotlivých studiích činila 0,02 (SPRINT) až 0,98 (REIN-2).

V neadjustované analýze intenzivní kontrola tlaku snížila renální výsledek o 13 % a stejně tak riziko úmrtí, ale rozdíly nebyly statisticky významné. Stejný výsledek vyšel i po adjustaci.

Při vyřazení studie ESCAPE, a tedy posuzování pouze dospělých pacientů byly výsledky velmi podobné. Stejně tak se nezměnily ani při analýze senzitivity po vyřazení studií ESCAPE a SPS3 nebo ESCAPE, SPS3 a ACCORD.

Při analýze podskupin podle stadia CKD byla intenzivní kontrola tlaku asociována s 20% snížením renálního rizika

ve stadiích CKD 4 a 5, ale ne ve stadiu 3. Nebyl zaznamenán rozdíl pro úmrtí.

Nebyla nalezena interakce mezi logaritmem proteinurie a sledovanými výslednými parametry před adjustací i po adjustaci, další analýzy v tomto směru tedy nebyly prováděny.

Při analýze dospělých podle dosaženého tlaku bylo zjištěno, že při srovnání s pacienty s dosaženým STK > 140 mm Hg měli pacienti s STK < 120 mm Hg nebo STK 120–140 mm Hg menší riziko renálního výsledného parametru (poměr šancí [OR] 0,29, interval spolehlivosti (CI) 0,23–0,37, resp. OR 0,43, CI 0,33–0,57) v neadjustované analýze. V adjustované analýze byly výsledky podobné. Rozdíly v mortalitě nebyly statisticky významné.

Diskuse je zaměřena zejména na poslední doporučení KDIGO snížit krevní tlak u pacientů s CKD na hodnoty STK < 120 mm Hg u pacientů s CKD, pokud je tlak měřen standardizovaným způsobem v ambulanci. Podstatným zjištěním je fakt, že těsná kontrola krevního tlaku byla přínosná u pacientů s CKD 4 a 5, kde by bylo možno očekávat vyšší riziko akutního renálního poškození při nižším tlaku a dalších nežádoucích příhod, například hyperkalemie. To však autoři vysvětlují vysokým rizikem, kde se příznivé účinky mohou projevit v kratším čase, než je tomu u pacientů s CKD 3.

V komentované analýze mělo pouze 12 % pacientů diabetes. Autoři tedy upozorňují, že je obtížné extrapolovat výsledky studie na diabetiky.

Silnou stránkou studie je podle autorů velké množství pacientů, jejichž výsledky byly hodnoceny podle individuálních dat. Studie zahrnovala i děti. Limitací může být to, že u dětí jsou rozdíly v etiologii onemocnění ledvin a odlišnosti v měření krevního tlaku. Ve studii SPS3 nebyla měřena proteinurie, což komplikovalo analýzu. Výsledky komentované práce mohly být více ovlivněny studiemi s vysokou incidencí renálních výsledných parametrů (AASK, MDRD a REIN-2). Dále nebyly k dispozici detailní údaje o medikaci. V neposlední řadě pacienti zařazení do studií nemusejí dobře reprezentovat populaci s CKD v rutinní praxi.

Závěr autorů je takový, že výsledky ukazují přínos těsné kontroly tlaku u pacientů s CKD 4 a 5, pokud jde o renální výsledné parametry. Přestože se jedná o analýzu *post hoc*, lze také uzavřít, že nebylo zjištěno žádné riziko poškození pro tuto vysoce rizikovou populaci, ať již jde o renální funkci, nebo mortalitu. Definitivní závěry vyžadují cílené studie u pacientů s pokročilým chronickým onemocněním ledvin.

## KOMENTÁŘ

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

Metaanalýzy často přinášejí výsledky, které v jednotlivých zařazených studiích nebylo možno pozorovat, protože na to neměly dostatečnou statistickou sílu. Komentovaná studie je přínosná v tom, že byla schopna vybrat pacienty s CKD na individuální bázi i ze studií, kde nebyli primární sledovanou skupinou.

Jednou z nediskutovaných limitací studie je podle mého názoru fakt, že zahrnovala i velmi stará data, některé studie byly publikovány před téměř 30 lety. Neznámá to, že by byly metodicky nedostatečné. Od té doby se však vyvinula technika měření krevního tlaku a do medikace se dostala dal-

ší antihypertenziva, například sartany. Nelze také pominout fakt, že celková péče o pacienty s CKD doznala významných změn. Možnosti léčby jak primárních renálních onemocnění, tak významných komorbidit se neustále zlepšují. Vliv samotné léčby hypertenze a její intenzity se tedy může v čase měnit.

Přínos normalizace krevního tlaku u pacientů s CKD je v současnosti mimo diskusi, debaty se vedou jen o intenzitě tohoto snížení. Stále není dostatečně zohledňován fakt, že doporučení KDIGO<sup>1</sup> jsou vydána na základě standardizovaného měření tlaku v ordinaci, které obvykle poskytuje nižší hodnoty než měření nestandardizované. Intenzivní snížení krevního

tlaku hodnocené nestandardizovanou metodou tak může být paradoxně podstatně větší, než pokud by se hodnotilo standardizovaně.

Podle mého názoru je zásadním přínosem komentované studie zjištění, že intenzivní snížení krevního tlaku nepřináší vyšší riziko nežádoucího zhoršení funkce ledvin ani mortality a není třeba se ho obávat zejména tam, kde je nutno řešit také riziko kardiovaskulárních komplikací. Ve shodě s autory se domnívám, že u populace s pokročilým chronickým onemocněním ledvin je potřeba dalších studií, v současné době zejména hodnocení vlivu léčby hypertenze v kombinaci s podáváním gliflozinů.

---

#### LITERATURA

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2021;99(3S):S1–S87.